

Werkgeheugen in aanwezigheid van afleiding bij mensen met Multiple Sclerose: Onderliggende neurale mechanismen van een nieuw paradigma

Gepubliceerd: 12-07-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Recent neurobeeldvormend onderzoek heeft verschillende routes geïdentificeerd voor de verwerking van afleiding in WM, waarbij de laterale prefrontale cortex en het striatum betrokken zijn (15,21,22). Er is beschreven dat bij een gecombineerde vraag...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53232

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Werkgeheugen en afleiding bij mensen met MS

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

Synoniemen aandoening

'MS', 'Multiple Sclerose'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afleiding, fMRI, Multiple Sclerose, Werkgeheugen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste eindpuntmaat van de studie is de regionale taakafhankelijke Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) respons gemeten met fMRI tijdens een visueel en verbaal WM taakparadigma met uitgestelde afleiding en afleiding bij het coderen in vergelijking met de controleconditie zonder afleiding (14).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten meten de gedrags- en neurale verschillen tussen PwMS en gezonde controles in het visuele en verbale WM taakparadigma met vertraagde afleiding en afleiding bij het coderen.

- Verschillen in regionale taak-gebaseerde BOLD respons veranderingen gemeten met fMRI tijdens een visueel en verbaal WM-taakparadigma met vertraagde afleiding en afleiding bij het coderen tussen PwMS en gezonde controles.
- Verschillen in taakprestaties van visueel en verbaal WM met uitgestelde afleiding en afleiding tijdens het coderen tussen PwMS en gezonde controles.
- Verschillen in hersenactiviteit in rusttoestand tussen PwMS en gezonde controles.

Andere onderzoeksparameters zijn:

- Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS(27)) om het cognitief functioneren bij PwMS te beoordelen.
- Forward en backward digit span (WAIS-IV (28)) om de fonologische WM

prestaties bij alle deelnemers te beoordelen.

- Corsi Block Tapping Test (29,30) om de visuospatiele WM-prestaties bij alle deelnemers te beoordelen.

- Vragenlijst over gevoeligheid voor sensorische verwerking (38) om de gevoeligheid voor sensorische verwerking bij alle deelnemers te beoordelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het werkgeheugen (WM), een hersensysteem dat informatie tijdelijk opslaat, bijhoudt en manipuleert (1), speelt een cruciale rol bij de leeftijdsgebonden achteruitgang van cognitieve functies (2) en kan worden aangetast als gevolg van diverse klinische aandoeningen, waaronder Multiple Sclerose (MS) (3). Bij MS, een neurodegeneratieve en inflammatoire ziekte van het centrale zenuwstelsel, behoren cognitieve stoornissen, waaronder het WM, tot de meest voorkomende symptomen die patiënten in het eerste jaar van de ziekte melden (4,5). Vanwege de centrale rol van het WM in cognitieve functies van hogere orde, zoals plannen, redeneren of leren, kunnen deze stoornissen leiden tot ernstige problemen in het dagelijks leven. Daarom worden grote inspanningen geleverd om WM-interventies te ontwikkelen om het cognitief functioneren in de algemene bevolking te verbeteren en patiënten met WM-stoornissen te revalideren (6-8).

Aangezien patiënt-specifieke revalidatie meestal gericht is op de revalidatie van motorische en beroepsvaardigheden, krijgen cognitieve problemen minder aandacht tijdens multidisciplinaire klinische revalidatie (9). Dit wijst op een beperkte beschikbaarheid en verspreiding van cognitieve revalidatie in de klinische context, vooral wanneer men het uitgebreide onderzoek naar cognitieve training bij gezonde mensen in achtving neemt. WM-interventies hebben eerder kleine tot middelgrote effecten laten zien voor het verbeteren van gerelateerde taken, maar toenames in WM-capaciteit of overdracht naar andere cognitieve functies zijn inconsistent gerapporteerd bij gezonde oudere volwassenen en mensen met MS (PwMS) (10-12). Deze inconsistentie kan worden verklaard door taak-gerelateerde processen van WM-training die de prestaties op uitkomsttaken kunnen beïnvloeden (13). Daarom onderzochten wij verbeteringen van de WM-capaciteit na een zelf ontwikkelde, op digitale modellen gebaseerde WM-training met afleiders door deze te vergelijken met dezelfde training zonder afleiders, een dual-n-back en een controletraining in een gerandomiseerde

klinische studie bij 120 gezonde oudere volwassenen. De resultaten toonden een verbeterde WM-capaciteit na alleen WM- en afleidingstraining, wat suggereert dat afleidingsfiltering gevoelig zou kunnen zijn voor

WM-capaciteitsverbeteringen wanneer getraind wordt met het WM bij oudere volwassenen (14) en dus een veelbelovende aanpak zou kunnen zijn in het verhogen van de WM-capaciteit, niet alleen bij oudere volwassenen maar ook bij patiënten met WM-stoornissen zoals pwMS.

Recente bevindingen in een studie die keek naar het functioneren van het WM in de echte wereld, suggereren dat het WM bestand moet zijn tegen afleiding van irrelevante informatie (15). Afleiders in WM-taken kunnen worden gepresenteerd samen met items die onthouden moeten worden (coderende afleiding) of terwijl ze in gedachten worden gehouden (vertragende afleiding) (16), wat leidt tot een verstoorde taakrespons die de WM-capaciteit beperkt of het geheugen volledig aantast (15) en resulteert in vergeten (2). Het is beschreven dat oudere volwassenen en mensen met verminderde WM-prestaties moeite hebben om afleiders te onderdrukken tijdens WM-taken (16-18). Bij mensen met dementie is een verminderd geheugen in vergelijking met gezonde controles gevonden wanneer afleiders werden gepresenteerd tijdens het coderen en vasthouden van een WM taak (19). Er is echter de hypothese dat auditieve afleiders in ruimtelijke WM taken kunnen dienen als cues voor het verschuiven van de aandacht naar doelitems, omdat dit leidde tot betere prestaties bij PwMS in vergelijking met gezonde controles (20). Aldus is afleidingsresistentie niet alleen besproken als een kritische bron van individuele verschillen in WM capaciteit (16,17), maar ook als een proxy voor geheugen-gerelateerde tekorten (2,19).

Recente bevindingen van functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) ondersteunen de aanwezigheid van verschillende paden die omgaan met afleiding tijdens WM-taken bij gezonde mensen. Terwijl een actieve top-down inhibitie via de laterale prefrontale gyrus is aangetoond om de sensorische verwerking van afleiders te remmen, is gesuggereerd dat het striatum fungeert als een poort, die blokkeert dat afleiders worden gecodeerd in WM (15). Er is verhoogde corticale activiteit waargenomen wanneer afleiders aanwezig waren tijdens het coderen en vertragen, maar niet wanneer deelnemers werden gevraagd afleiders te onderdrukken tijdens het coderen. Deze bevindingen zijn in verband gebracht met prestaties, waarbij mensen met een hoger vermogen om uitgestelde afleiders te onderdrukken, een grotere onderdrukking van afleiders tijdens het coderen laten zien (21). Bij het vergelijken van jongere en oudere volwassenen op een WM- en afleidingstaak in hun overeenkomstige hersenactiviteit, werden verschillen alleen gedragsmatig ontdekt, waarbij oudere volwassenen moeilijkheden vertoonden in de taakuitvoering, maar niet in de hersenactivatie. De resultaten suggereren dat zowel jongere als oudere volwassenen een neurale capaciteitsgrens bereiken, wat wijst op een gedeeld gebruik van neurale bronnen bij toenemende afleidings- en WM-belasting (22).

Kortom, het onderzoek van het WM bij aanwezigheid van afleiding heeft de afgelopen jaren aan belangstelling gewonnen. Gedragswerk suggereert weerbaarheid tegen afleiding in het WM als een cruciale proxy voor individuele verschillen in WM-capaciteit bij zowel cognitief gezonde (16,17) als gestoorde mensen (2,18,20) en dat WM in aanwezigheid van afleiding gevoelig is voor

verbetering van WM-capaciteit na training (14). Hoewel neurale mechanismen die betrokken zijn bij de onderdrukking van afleiders zijn beschreven, is het verband tussen gedrags- en neurale correlaten voor een volledig begrip van echt WM functioneren nog onduidelijk (15). Bovendien zijn de onderliggende neurale verschillen van WM en afleiding tussen cognitief gezond en PwMS niet onderzocht (19,20).

Doel van het onderzoek

Recent neurobeeldvormend onderzoek heeft verschillende routes geïdentificeerd voor de verwerking van afleiding in WM, waarbij de laterale prefrontale cortex en het striatum betrokken zijn (15,21,22). Er is beschreven dat bij een gecombineerde vraag van WM en afleiding de hersenen een neurale capaciteitslimiet kunnen bereiken, wat erop wijst dat er geen extra middelen beschikbaar zijn om te reageren op de toename van de cognitieve vraag(22). Uit gedragsonderzoek blijkt echter dat veerkracht bij afleiding in WM een cruciale proxy is voor individuele verschillen in WM-capaciteit tussen cognitief gezonde (16,17) en cognitief beperkte mensen (18,20). De voorgestelde studie heeft dus tot doel de regionale hersenactiviteit bij PwMS en gezonde controles op twee WM-taken met afleiding te bestuderen, evenals de verschillen in gedragstaakprestaties en hersenactivatie tussen beide groepen.

Primaire doelstelling:

I. Het onderzoeken van regionale hersenactiviteit gemeten met fMRI tijdens een visuele en verbale WM-taak met vertraagde afleiding en afleiding bij het coderen in vergelijking met een controle conditie zonder afleiding bij PwMS en gezonde controles.

Secundaire doelstellingen:

I. Het onderzoeken van verschillen in regionale hersenactiviteit tussen PwMS en gezonde controles op een visuele en verbale WM-taak met vertraagde afleiding en afleiding bij het coderen.

II. Het onderzoeken van verschillen in gedragsprestaties op twee WM taken met afleiding tussen PwMS en gezonde controles.

III. Onderzoeken van verschillen in hersenactiviteit in rust gemeten met fMRI tussen PwMS en gezonde controles.

Onderzoeksopzet

Deze studie volgt een cross-sectionele opzet met één assessment, inclusief een cognitieve beoordeling en MRI-sessie die zal worden uitgevoerd in het Leiden Institute of Brain and Cognition (LIBC) van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) in Leiden. In totaal zullen 68 deelnemers aan het onderzoek deelnemen. De steekproef zal bestaan uit 34 PwMS geworven via de Nederlandse MS Vereniging en sociale media (bijv. Facebook groepen) en 34 leeftijd en geslacht gematchte gezonde volwassenen geworven via openbare prikborden, om te

bestuderen of hersenactivatie tijdens het WM en afleidingsparadigma gerelateerd is aan de klinische conditie of niet. Elke deelnemer, patiënt en controle, ondergaat een enkele afspraak van ongeveer 120 minuten, inclusief een cognitieve beoordeling (ongeveer 30 minuten), een structurele en functionele hersen-MRI (ongeveer 45 minuten), en vragenlijst die na het onderzoek thuis moet worden ingevuld (ongeveer 15 minuten).

Inschatting van belasting en risico

Het risico van de voorgestelde cognitieve beoordelingen en de tijdens de MRI-scan uitgevoerde taak is verwaarloosbaar, aangezien de taakmoeilijkheden zijn aangepast aan de patiëntenpopulatie. Beeldvorming van de hersenen met behulp van MRI is een niet-invasieve en veilige procedure, waarbij grondig wordt gescreend op compatibiliteit. Om alle risico's uit te sluiten, worden alle deelnemers gescreend op contra-indicaties zoals metalen onderdelen, zwangerschap en claustrofobie voordat zij de MRI-scan ondergaan. De beperkte ruimte in het MRI-apparaat voor de duur van 30 minuten van de scan en de tijdsinvestering van de deelnemer voor de reis naar de onderzoekslocatie en de deelname brengt enige belasting voor de deelnemers met zich mee. Daarom wordt alle deelnemers gevraagd de cognitieve en MRI-evaluatie eenmaal te ondergaan met een maximale duur van 60-90 minuten voor de gehele studiedeelname om een minimale belasting voor de patiënten te garanderen.

In het dagelijks leven worden we voortdurend geconfronteerd met gelijktijdige input van visuele of verbale bronnen die het vermogen vereisen om relevante informatie te selecteren. Een verminderd vermogen om afleidende informatie te filteren kan de WM-capaciteit beperken en zo het zelfstandig uitvoeren van dagelijkse taken belemmeren. Bestuderen of het WM en afleiding kunnen differentiëren tussen cognitief gezonde en gestoorde mensen en het identificeren van neurale mechanismen die hierbij een rol spelen, zal nuttig zijn in de zin dat het zal leiden tot nieuwe inzichten over hoe het WM gestoord is. Bovendien volgt de huidige studie de gangbare opvatting dat het opnemen van afleiders in neuropsychologische taken reële tekorten kan opsporen en zo een strategie kan bieden om cognitieve stoornissen te voorkomen (53). Daartoe toont de voorgestelde studie de eerste stap in het begrijpen of WM in aanwezigheid van afleiding kan fungeren als een doel om WM functioneren bij PwMS te verbeteren. Kortom, de inzichten van het voorgestelde onderzoek zouden de weg vrijmaken voor het begrijpen van het WM en het ontwikkelen van toegankelijke revalidatiestrategieën die WM-stoornissen kunnen verbeteren en zo patiënten ten goede kunnen komen bij het verhogen van hun kwaliteit van leven.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333AK
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333AK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor PwMS:

- Bevestigde relapse onset MS diagnose volgens de McDonald 2017 criteria
- Expanded Disability Status Scale (EDSS) score < 7
- recidiefvrije periode $\geq$ 3 maanden
- onveranderde therapie gedurende $\geq$ 2 maanden op het moment van inclusie.
- Leeftijd 18-65 jaar
- Taal: Nederlands
- Gestoorde vaardigheid van de rechter hand
- Zwangerschap

Voor gezonde controles:

- Leeftijd 18-65 jaar

- Taal: Nederlands
- Gestoorde vaardigheid van de rechter hand
- Zwangerschap

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zie inclusiecriteria D4b

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-06-2023
Aantal proefpersonen:	68
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL83936.058.23