

Hersenuitkomsten na hartstilstand - Het veranderen van het werkgeheugen met niet-invasieve hersenstimulatie - Een serie van SCEDs

Gepubliceerd: 28-09-2023 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Doel van de studie Dit is een proof-of-concept studie om de effecten van rTMS (iTBS protocol) op het werkgeheugen van mensen met geheugenstoornissen na een hartstilstand in het verleden te onderzoeken. We stellen een reeks single case experimental...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56290

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BROCA-NIBS

Aandoening

- Overige aandoening
- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

cognitieve stoornis, hartstilstand buiten het ziekenhuis

Aandoening

cognitieve stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hartstilstand, rTMS, SCED

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksresultaten zijn de prestaties op de N-back taak met betrekking tot accuraatheid.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameters:

-Reactietijd in milliseconden.

-Veranderingen in het vermogen van een individu om signalen te detecteren, uitgedrukt als gevoeligheid (d'), waarbij $d' = z(\text{percentage vals alarm}) - z(\text{percentage treffers})$.

Andere onderzoeksparameters zijn:

- Informatie over de hartstilstand (datum hartstilstand, de oorzaak, de duur van het ziekenhuisverblijf).
- persoonlijke informatie (geslacht, leeftijd, opleidingsniveau, werkuren en beroep).
- prestaties op de Stroop, Digit span, en trail making test tijdens de screening.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Toenemend aantal overlevenden van een hartstilstand met cognitieve stoornissen
De wereldwijde incidentie van out of hospital cardiac arrest (OHCA) wordt geschat op 50-55 gebeurtenissen per 100.000 burgers per jaar (Berdowski, Berg, Tijssen, & Koster, 2010; Waalewijn, De Vos, & Koster, 1998). De overlevingskans van OHCA met reanimatiepoging ligt tussen 10% en 25%, maar verschilt sterk tussen regio's (Dyson et al., 2019; Nichol et al., 2008; Yan et al., 2020). In Nederland is een groot netwerk van burgervrijwilligers met basisvaardigheden voor levensondersteuning opgezet, is de dichtheid van gemakkelijk toegankelijke automatische externe defibrillatoren toegenomen en is het zorgstelsel verbeterd. Daardoor is de overleving van OHCA de afgelopen decennia toegenomen van 9,1% (1995) tot 23% (2021) (Beesems, Stieglis, & Koster, 2012; Berdowski, Waalewijn, & Koster, 2006).

In schril contrast met de toegenomen overleving zijn de neurologische en cognitieve uitkomsten van overlevenden van een hartstilstand de afgelopen twintig jaar slechts marginaal veranderd. Toch heeft ongeveer de helft van de mensen die een hartstilstand overleven blijvende cognitieve beperkingen (Boyce & Goossens, 2017; V. Moulaert, Verbunt, van Heugten, & Wade, 2009; Zook et al., 2021). Deze stoornissen ontstaan door een tijdelijk gebrek aan zuurstof- en glucoserijk bloed naar de hersenen tijdens de arrestatie. Dit veroorzaakt ischemisch-hypoxische hersenschade, die kan leiden tot blijvende cognitieve stoornissen (Sandroni, Cronberg, & Sekhon, 2021). Bij overlevenden van een hartstilstand komen deze stoornissen het meest voor in de domeinen geheugen, aandacht en executief functioneren (Cronberg et al., 2020; V. Moulaert et al., 2009).

Huidige behandeling van OHCA

Momenteel zijn er geen behandelingen met bewezen voordeel voor cognitieve stoornissen na een hartstilstand. Moulaert et al. (2015) toonden aan dat herkenning van en aandacht voor cognitieve stoornissen na een hartstilstand een positief effect hebben op de kwaliteit van leven van patiënten op de lange termijn. Cognitieve revalidatietherapieën of andere behandelingen om de cognitieve functies te verbeteren zouden deze positieve effecten mogelijk kunnen versterken. Dit betekent dat de doeltreffendheid van behandelingen ter verbetering van het cognitief functioneren bij deze groep patiënten moet worden aangetoond.

Niet-invasieve hersenstimulatie als behandelingsoptie

Op het gebied van niet-invasieve hersenstimulatie (NIBS) ontstaan veelbelovende nieuwe behandelingsmogelijkheden. Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) is een vorm van NIBS die is onderzocht bij een breed scala aan patiëntengroepen (Lefaucheur et al., 2020). rTMS is een niet-invasieve manier om via elektromagnetische inductie een elektrische stroom in de hersenen op te wekken (Lefaucheur et al., 2020). Een door de TMS-spoel opgewekt magnetisch veld gaat door de schedel en induceert een elektrisch veld. Dit elektrische veld veroorzaakt een stroom in de hersenen. De veronderstelde laatste gemeenschappelijke weg van rTMS is wijziging van de hersenplasticiteit door stimulatie van intrinsieke plasticiteitsmechanismen zoals synaptische veranderingen door bevordering van langdurige potentiëring (LTP) of langdurige depressie (LTD) (Klomjai, Katz, & Lackmy-Vallée, 2015). Facilitaire stimulatieprotocollen, zoals hoogfrequente rTMS, versterken over het algemeen excitatoire hersencircuits. Aan de andere kant zijn remmende protocollen, zoals laagfrequente rTMS, over het algemeen gericht op remmende circuits en downreguleren prikkelbaarheid en activiteit. In de afgelopen 15 jaar is een specifiek rTMS-protocol, genaamd intermitted theta burst stimulation (iTBS), veel gebruikt (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005). Voordelen van dit protocol zijn dat het korter is dan het reguliere rTMS-protocol (190 seconden in plaats van 20 minuten). TBS-paradigma's hebben grote effectgroottes en een aanvaardbare interindividuele variabiliteit in vergelijking met traditionele rTMS-paradigma's (Huang et al., 2005).

TMS als potentiële cognitieve behandeling

rTMS is onderzocht voor onder andere motorisch en cognitief herstel na een beroerte (Corti, Patten, & Triggs, 2012; Zhang et al., 2021). Veel studies laten zien dat rTMS het globaal cognitief functioneren kan verbeteren (Q.-M. Chen et al., 2021; H. Li et al., 2021; W. Li et al., 2022; Liu et al., 2020; Lu, Zhang, Wen, & Sun, 2015; Tsai, Lin, Tsai, Kuo, & Lin, 2020; Wang et al., 2021) en geheugenfuncties (J. Li et al., 2016; Lu et al., 2015; Yin et al., 2020) na een beroerte. rTMS verbeterde ook het werkgeheugen en de uitvoerende werkprestaties in vergelijking met shamstimulatie bij patiënten met traumatisch hersenletsel (Ahorsu, Adjaottor, & Lam, 2021; Hoy et al., 2019). TMS wordt al bijna 40 jaar gebruikt en is een algemeen door de FDA goedgekeurde en geaccepteerde therapie voor de behandeling van psychiatrische stoornissen (bijv. depressie) (Cohen, Bikson, Badran, & George, 2022). Er zijn verschillende TMS-protocollen ontwikkeld en goedgekeurd door de FDA. De dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), is gerelateerd aan werkgeheugenprocessen, en daarom een veel voorkomend doelwit in die studies.

Veiligheid

De veiligheid van rTMS is goed bestudeerd en het algemene veiligheidsprofiel is goed (Loo, McFarquhar, & Mitchell, 2008). In de studie van Bakker et al. (2015) is in ruim 7912 stimulatieruns (4274 rTMS en 3638 iTBS runs) geen enkele aanval of andere ernstige bijwerking aangetroffen. Een recente meta-analyse

rapporteerde dat een aanval tot nu toe slechts één keer is voorgekomen met TBS, en het verklaart het ruwe risico op een aanval per sessie van 0,02%. Het totale ruwe risico op milde bijwerkingen werd geschat op 1,1%, en deze bevindingen waren vergelijkbaar met hoogfrequente rTMS-protocollen (Oberman, Edwards, Eldaief, & Pascual-Leone, 2011).

rTMS en werkgeheugen beoordeeld met de N-back taak

De N-back taak is een veelgebruikte en valide taak om het werkgeheugen te beoordelen. In de N-back taak wordt een proefpersoon een reeks stimuli voorgelegd, en de taak bestaat erin aan te geven wanneer de huidige stimulus overeenkomt met die van n stappen eerder in de reeks. De belastingsfactor n kan worden aangepast om de taak moeilijker of minder moeilijk te maken. Uitkomstvariabelen van de N-backtaak zijn nauwkeurigheid, reactietijden en nauwkeurigheid van het werkgeheugen (d'). d' is het gestandaardiseerde verschil tussen het gemiddelde van de verdeling van het aanwezige en het afwezige signaal. Het voordeel van d' is dat het robuust is voor de responsbias.

rTMS-studies die de n-back prestaties in gezonde controles en patiëntenpopulaties beoordelen, hebben gemengde resultaten laten zien (Boggio et al., 2006; Esslinger et al., 2014; Teo, Hoy, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011), Brunoni en Vanderhasselt (2014) voerden een systematische review en meta-analyse uit naar verbetering van het werkgeheugen, gebaseerd op de n-back taak, met niet-invasieve hersenstimulatie van de dorsolaterale prefrontale cortex. Op basis van 14 experimenten vonden zij dat deelnemers (gezond en mensen met schizofrenie) na het ontvangen van actieve rTMS in vergelijking met degenen die schijnstimulatie kregen, sneller en nauwkeuriger waren op de N-back taak met een middelgrote effectgrootte. Zij vonden ook dat niet-invasieve hersenstimulatietechnieken een superieure verbetering lieten zien in klinische populaties op de N-back taak.

single-case-experimental design (SCED)

Patiënten met cognitieve stoornissen na OHCA vormen een heterogene populatie. Dit betekent dat zij verschillen op vele kenmerken, zoals cognitief functioneren op de basislijn en de ernst en het type van de cognitieve stoornis. Een klassieke klinische trial waarin groepen patiënten worden vergeleken is daarom geen ideale studieopzet. Ten eerste wordt vanwege de heterogeni

Doel van het onderzoek

Doel van de studie

Dit is een proof-of-concept studie om de effecten van rTMS (iTBS protocol) op het werkgeheugen van mensen met geheugenstoornissen na een hartstilstand in het verleden te onderzoeken. We stellen een reeks single case experimental design (SCED) studies voor om de causale relatie te bestuderen tussen een

gemanipuleerde onafhankelijke variabele (iTBS ja of nee) en onze uitkomstvariabele (werkgeheugen) in een relatief klein aantal deelnemers.

Primaire doelstelling

Het primaire doel van deze studie is te testen of iTBS over de linker dorsolaterale prefrontale cortex de accuraatheid van het werkgeheugen, gedefinieerd als het percentage treffers min het percentage valse alarmen, op de N-rug taak verbetert bij deelnemers met een werkgeheugenstoornis na een hartstilstand.

Secundaire doelstellingen

- Het schatten van iTBS effecten op reactietijd (RT).
- Het schatten van iTBS effecten op het vermogen van een individu om signalen te detecteren, uitgedrukt als veranderingen in gevoeligheid (d').

Onderzoeksopzet

Deze studie zal bestaan uit single blinded replicated randomized SCED withdrawal designs in negen deelnemers in het NIBS laboratorium van de Universiteit Maastricht. Het interventiecontrast zal iTBS versus schijnstimulatie zijn. De reden voor de schijnstimulatie is om placebo effecten te minimaliseren. De studie zal worden opgesplitst in twee dagen. Tijdens de eerste dag wordt bepaald of de potentiële deelnemer in aanmerking komt, wat ongeveer 1 - 1,5 uur duurt. Op de tweede dag wordt het experiment uitgevoerd, wat ongeveer 200 minuten duurt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemer ontvangt sham iTBS. De deelnemer weet niet welk type stimulatie hij/zij ontvangt. Direct na de stimulatie wordt de deelnemer gevraagd gedurende 8-12 minuten de N-back taak uit te voeren op een computer, met een kleine pauze van 30 seconden na elke 2 minuten. Hierna kan de deelnemer ongeveer 45 minuten rusten (zorg ervoor dat er minstens 50 minuten zit tussen de stimulatie en de volgende N-back-sessie). De deelnemer kan tijdens deze pauze zijn/haar persoonlijke ontspannende activiteit doen. Vervolgens wordt dezelfde procedure herhaald met actieve, sham en actieve iTBS. De totale tijd van de experimentele sessie zal ongeveer 200 minuten bedragen.

Inschatting van belasting en risico

Potentiële risico's: De potentiële risico's zijn de bijwerkingen van TMS, waaronder veel voorkomende bijwerkingen: hoofdpijn, ongemak van de hoofdhuid, tintelingen of trillen van de gezichtsspieren, en licht in het hoofd. Ernstige bijwerkingen zijn zeer zeldzaam en kunnen zijn: toevallen.

Potentieel voordeel: De prestaties van het werkgeheugen kunnen worden

verbeterd.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229 ET
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229 ET
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)

- U bent tussen de 18 en 75 jaar oud
- U heeft een hartstilstand gehad vanaf drie maanden tot vijf jaar voor de aanvang van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- zwanger zijn
- een medische voorgeschiedenis van een neurologische aandoening die het geheugen kan beïnvloeden buiten de hartstilstand
- Een metalen implantaat in of dicht bij het hoofd hebben
- Een medische voorgeschiedenis met epilepsie hebben of een familielid die dit heeft.
- een pacemaker of ICD hebben

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-01-2024
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	transcraniële magnetische stimulator
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL84433.068.23
Ander register	The study will be registered at Clinicaltrials.gov

Resultaten

Einddatum onderzoek: 13-06-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely