

Partieel training-geïnduceerd functieherstel in hemianopsie patienten na een beroerte

Gepubliceerd: 27-02-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Eerder hebben we laten zien dat visuele veld defecten bij hemianopen gereduceerd kunnen worden door visuele training en dat daardoor verbeteringen optreden in activiteiten van het dagelijks leven (ADL) die participatie bevorderen, zoals lezen, auto...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35381

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Partieel functieherstel in hemianopsie.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

beroerte; CVA

Aandoening

beroerte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: ZonMW / InZicht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beroerte, MRI, training, visuele veld defecten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Post-pre verschillen in de gemeten variabelen (perimetrie = subjectieve vergroting van het visuele veld; fMRI = objectieve vergroting van het visuele veld; structural MRI = connectiviteit tussen visuele hersengebieden; rijgedrag in de rijsimulator; leestest) verschaffen elk een effect parameter van de volledige training (controle en test training). Deze effect paren verzameld voor de 4 groepen participanten maken univariabele analyses van de hoofd dimensies van het experiment mogelijk: training (controle of test) en type training stimulus (beweging en statisch/puntdoelen) en hun interacties.

De effecten van de controle training (van het intacte veld) op zichzelf en de test training (van het velddefect) op zichzelf worden afgeleid van intermediate-pre verschillen en post-intermediate verschillen. Deze verschillen worden verzameld voor elke patiënt en voorzien op die manier in de mogelijkheid om de twee typen trainingen te vergelijken in relatie tot de effect parameters (perimetrie, MRI, auto rijden), gebruik makend van t-tests op basis van de gehele groep van 40 patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten van deze studie zijn drievoudig:

- (1) QoL vragenlijsten en (G)oal (A)ttainment (S)caling evalueren de veranderingen in het gedrag in het dagelijks leven na de training.
- (2) Evaluatie van de trainingsdata verleent inzicht in de frequentie van fixatieverlies tijdens de training en de verandering van het visuele veld defect tijdens de training; dit kan ons inzicht in de optimale trainingsperiode vergroten.
- (3) Loci met evidente afname van het visuele veld defect zullen gebruikt worden om correlaten te vinden in de structurele MRI data voor de training, die bijv. zouden wijzen op speciale connectiviteit tussen intacte veld loci in hogere visuele gebieden en overeenkomende beschadigde visuele hersengebieden. Daarnaast zal gezocht worden naar activiteit die correspondeert met gebieden die voorafgaand aan de training subjectief blind zijn (ofwel discrepanties tussen objectieve en subjectieve perimetrie). Dit kan helpen bij het vaststellen van de kansen op training effect op basis van MRI data voorafgaand aan training.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks krijgen omstreeks 41.000 mensen een herseninfarct of beroerte (bron: hartstichting.nl); ongeveer 30% houdt hieraan blijvende visuele veld defecten over. Alleen al in Nederland wordt de hoeveelheid patiënten met visuele veld defecten als gevolg van een beroerte geschat op 50.000. Deze getallen zullen de komende jaren alleen maar toenemen gezien onze toenemende levensverwachting en verbeterde behandelingsmethodes na een beroerte. Patiënten met corticale

blindheid hebben hersenschade in het post-geniculate visuele circuit, wat resulteert in blindheid of slechthziendheid in een voor beide ogen overeenkomstig deel van het gezichtsveld. Verschil in locatie, grootte en oorzaak van de hersenschade leidt tot verschillende visuele veld defecten. Visuele veld defecten kunnen variëren van absolute *blinde* gebieden tot relatieve veldgebieden waarin het zicht gedeeltelijk is aangetast. Deze visuele veld defecten kunnen grote invloed hebben op alledaagse activiteiten als lezen, herkenning (van bekende personen, locaties of objecten), mobiliteit (desoriëntatie, struikelen over objecten, het verliezen van de rijbevoegdheid) en het behouden van een baan. Volledig spontaan herstel komt zelden voor. Een intensieve visuele rehabilitatie training kan het gezichtsveld defect significant verminderen in een deel van de patiënten, zelfs lang na de oorzaak van de hersenschade. De benodigde inzet van de patiënt is aanzienlijk, daarom is elke vorm van vooruitgang in de uitvoerbaarheid van de training wenselijk.

Uit voorgaande studies die door ons (en andere onderzoekers) zijn uitgevoerd, blijkt dat ongeveer 70% van de patiënten een vermindering van het visuele veld defect vertonen na training, variërend van een paar graden winst tot enkele tientallen graden winst. In ongeveer de helft van de patiënten gaat de reductie van het veld defect gepaard met significante verbeteringen in gedragsmaten als lezen en visuele navigatie. Hoewel deze resultaten belangrijke indicatoren zijn voor succes, blijft het feit dat deze verbeteringen in slechts de helft van de patiënten plaatsvinden. Dit laat genoeg ruimte open voor verbetering. Kunnen we dan zowel het aantal succesvol getrainde patiënten als de grootte van herstel van het visuele veld verhogen?

We identificeren drie mogelijke oorzaken voor afwezigheid van trainings resultaat: (1) de trainingsstimulus is niet effectief genoeg (2) de patiënt traint thuis niet effectief omdat hij/zij niet goed fixeert (3) de schade aan de cortex is zo ernstig en compleet dat er slechts enkele locaties aan de rand van het visuele defect zijn, die mogelijk nog trainbare neuronale circuits bevatten.

ad 1) Onze voorgaande studies laten zien dat een vermindering van het gezichtsveld defect op zichzelf kan leiden tot verbetering in gedragsmaten, maar alleen dan als de mate van herstel van het gezichtsveld defect groot genoeg is. De omvang van herstel dat hiervoor nodig is hangt af van de eccentriciteit van het defect: bij toenemende eccentriciteit dient de veldtoename steeds groter te zijn om te leiden tot meetbare vooruitgang in lezen of visuele navigatie. Dus het standaard trainingsprotocol (het aanbieden van enkelvoudige puntdoelen) zou mogelijk niet effectief kunnen zijn indien het visuele velddefect meer in de periferie van het gezichtsveld gelegen is.

Sterker nog, een enkelvoudig puntdoel stimuleert slechts een fractie van het retinotopie gebied dat hersteld dient te worden door middel van de training!

ad 3) Tot nu toe beschikken we over weinig middelen om te kunnen voorspellen of de trainingsinspanningen van een patiënt succesvol zullen zijn. Het is aannemelijk dat de corticale structuren in de grensgebieden van het

gezichtsveld defect belangrijk zijn voor herstel, mede doordat we eerder al constateerden dat bij herstel een graduele verplaatsing van de grens van het gezichtsveld plaatsvindt (Bergsma et al. 2009). Met andere woorden: kunnen we neurobiologische maten van verandering vinden na training en kunnen we van deze correlaten de mate van herstel en verbetering in gedrag afleiden? Dit kan belangrijke aanwijzingen geven over welke specifieke structurele veranderingen -in vergelijking met de oorspronkelijke staat van het grensgebied van het gezichtsveld defect- indicatief zijn voor potentieel herstel.

Doel van het onderzoek

Eerder hebben we laten zien dat visuele veld defecten bij hemianopen gereduceerd kunnen worden door visuele training en dat daardoor verbeteringen optreden in activiteiten van het dagelijks leven (ADL) die participatie bevorderen, zoals lezen, auto rijden (in een simulator) en stimulus identificatie. Niet alle patiënten hebben profijt van de training. Dit project richt zich op het verder verbeteren van het trainingsprotocol teneinde de patiënt een grotere kans te geven op herstel en een grotere winst in gezichtsveld kan behalen.

Binnen dit algemene perspectief kunnen vier doelen worden onderscheiden:

- (1) Het vinden van een efficiëntere stimulus voor de training dan de eerder gebruikte standaard procedure van het aanbieden van puntdoelen.
- (2) Het verbeteren van de training efficiëntie bij de patiënten die thuis trainen, door controle en feedback te geven van hun fixatie.
- (3) Het verzamelen van uitgebreide objectieve MRI metingen om de effecten van de training op het gezichtsveld defect te volgen en deze te vergelijken met een aantal gedrags- en perceptuele effecten van de training.
- (4) Het evalueren van de impact van het herstel op participatie bevorderende activiteiten van het dagelijks leven (ADL).

Deze data zijn nodig voor de identificatie van corticale gebieden/connecties die mogelijk veranderd zijn door de training en van corticale gebieden die bv functionele activiteit hebben die correspondeert met het gezichtsveld defect; oftewel corticale visuele responsiviteit zonder bewustzijn.

Deze kennis zal bijdragen aan het doel om een verbeterd trainingsprotocol te realiseren voor patiënten met corticale blindheid teneinde een deel van hun verloren visuele veld te herstellen.

Onderzoeksopzet

Elke patiënt is zijn/haar eigen controle in een dubbel-training paradigma.

Iedere patiënt volgt twee blokken van training.

Eén blok training is gericht op de hemisfeer met het intacte visuele veld (controle). Het andere blok (de test-training) is gericht op het visuele velddefect.

Elke training wordt voorafgegaan door, - en afgesloten met - een aantal metingen, die

- (1) de status van het visuele veld defect bepalen d.m.v. subjectieve methoden (perimetrie)
- (2) de status van het visuele veld defect bepalen d.m.v. objectieve technieken (fMRI van corticale visuele gebieden, structurele MRI van cortico-corticale routes)
- (3) de status van training-geïnduceerde vooruitgang bepalen a.d.h.v. kijkgedrag in een rij-simulator.
- (4) de status van training-geïnduceerde vooruitgang bepalen a.d.h.v. leesgedrag

Naast de training volgorde is er nog een andere manipulatie: de training stimulus. Eén groep van patiënten wordt getraind met statische puntdoelen. De andere groep wordt getraind met dynamische *optic flow* stimuli die het merendeel van het visuele veld vullen (diameter: $\pm 100^\circ$). De 40 patiënten worden willekeurig ingedeeld in 4 groepen, o.b.v. training volgorde en training stimulus. (De training stimulus is identiek voor de controle en test training)

Een trainingseffect (test- of controle training) betekent een verandering in de status van een van de bovengenoemde variabelen (1-4) vastgesteld door een vergelijking van pre- en posttraining metingen. Een algemeen trainingseffect (van test / controle onafhankelijk van training volgorde) betekent een verandering in de status van elke variabele voor de gehele training en na beide training rondes.

Onze statistische tests voor het bepalen van de effectiviteit van de visuele training zijn gebaseerd op het vergelijken van de test-training resultaten (defect veld) met de controle-training resultaten (intact veld) voor elke meting afzonderlijk.

Tenslotte, om de vooruitgang in kwaliteit van leven te evalueren, vult elke patiënt drie QoL vragenlijsten in (USER-P; SS-QoL; MOS SF-36) en wordt functionele verbetering geëvalueerd a.d.h.v. zgn. (G)oal (A)ttainment (S)caling voorafgaand en na de trainingsperiode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De training wordt thuis uitgevoerd met een computer/scherm opstelling dat zorgt voor de training (stimuli) en controleert voor oogfixatie van de patiënt (m.b.v. een webcam). Als de patiënt niet goed fixeert wordt de trainingsstimulus gestopt en de trial niet meegerekend. Bovendien ontvangt de patiënt feedback over de foutieve fixatie. Patiënten trainen 1 uur per dag, 5 dagen per week gedurende 16 weken (8 weken testtraining en 8 weken controletraining). De meeste metingen (zie paragraaf onderzoeksopzet) vinden plaats in drievoud (voorafgaand aan de 1e training; tussen training 1 en 2 in; na afloop van de 2e training). De metingen zullen op drie opeenvolgende dagen worden uitgevoerd (dag 1: MRI; dag 2: gedrag/perceptie; dag 3: gedrag/perceptie). Elke test-dag zal gemiddeld 2 uur aan

metingen in beslag nemen. Patiënten ondergaan standaard perimetrie om het gezichtsveld te bepalen. Tijdens perimetrie wordt oogfixatie gecontroleerd. Functionele en structurele MRI metingen worden uitgevoerd in het Donders' Centre for Cognitive Neuroimaging in Nijmegen. Een belangrijke beperking van hedendaagse onderzoeken is de beperkte grootte van de visuele stimulus die kan worden aangeboden in de scannerbuis-diameter van de MRI scanner. We hebben dit probleem grotendeels opgelost door het gebruik van een intern zelfgebouwd projectiesysteem dat het mogelijk maakt om een enkel oog in een veld met een diameter van ongeveer 120° te stimuleren. Om dit te bereiken wordt een projectiescherm heel dicht ($\pm$ 3cm) bij het oog geplaatst. Omdat het menselijk oog vanuit zichzelf niet kan accommoderen tot dit op korte afstand gelegen projectieoppervlak, moet de patiënt een zachte contactlens dragen van ongeveer 30 Diopter in één oog. Wij zullen deze contactlens verstrekken. Het andere oog wordt afgedekt. De patiënt plaatst de contactlens in zijn/haar oog en indien nodig zal de onderzoeker hierbij assisteren. Hiervoor heeft de onderzoeker een instructie- en oefensessie gekregen van de leverancier (Visser Contact B.V. Nijmegen).

Inschatting van belasting en risico

Uit eerdere door ons uitgevoerde studies is gebleken dat vrijwel alle patiënten (vrijwillige deelnemers) kunnen voldoen aan de gevraagde trainings inspanningen. Dit betekent dat het gevraagde regime van dagelijks 1 uur trainen gedurende 5 dagen per week geen overmatige belasting is. Echter, in het geval dat een patiënt 1 uur achter elkaar trainen te zwaar zou vinden, dan is het toegestaan om 2 x 30 minuten of 3 x 20 minuten per dag te trainen. Perimetrie is een algemene routine binnen de Oogheelkunde. Zowel perimetrie als het meten van oogbewegingen d.m.v. aan het hoofd bevestigde camera's voor eye-tracking zijn zonder risico en zijn nauwelijks belastend. De MRI scanner produceert veel lawaai, daarom gebruikt iedere patiënt oordopjes tijdens het scannen. Voor zover bekend zijn er geen risico's gebonden aan functionele MRI metingen. Patiënten worden gescreend voor MRI contra indicaties. Als deze niet aanwezig zijn, kan een MRI scan veilig worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

PO Box 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

PO Box 9101
6500 HB Nijmegen
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)

Visuele velddefecten a.g.v. beroerte; chronische CVA-patienten (beroerte langer dan 10 maanden geleden); leeftijd tussen 18 en 75 jaar; in staat zijn de ogen te fixeren op een stilstaand punt; vermogen om geconcentreerd de training uit te voeren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

visueel neglect; MRI contra-indicaties.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-06-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2014
Soort:	Amendement
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

CCMO

ID

NL38477.091.11