

Erasmus MC
University Medical Center Rotterdam

STROKE RESEARCH
Erasmus MC

Timing van taaltherapie en De Rotterdamse Afasie Therapie Studies

Femke Nouwens
Logopedist en klinisch linguïst
Coördinator Rotterdamse Afasie Therapie Studie (RATS) -3/PhD student
Erasmus MC – Universitair Medisch Centrum, Afdeling Neurologie
Rijndam Revalidatie, RVE Erasmus MC

Erasmus MC

Quotes revalidatiegeneeskunde

“Use it, or lose it”
&
“The sooner, the better”

Maar ... is er bewijs voor een relatie tussen het startmoment, oftewel **timing** en de **effectiviteit** van **taaltherapie**?

Timing 

Erasmus MC

Overzicht

- Evidentie over relatie timing & effectiviteit taaltherapie
- Inzichten vanuit dierstudies en motorische revalidatie
- Rotterdamse Afasie Therapie Studies
- Rotterdamse Afasie Therapie Studie – 3

Timing 

Erasmus MC

Fases taalherstel na een beroerte I

1. Acute fase:
 - Duur: uren tot dagen
 - Vaak globale afasie, maar veel variatie en snelle veranderingen
 - Diaschisis: wijdverspreide verstoring van neurale netwerken
 - Niet alleen laesie, maar ook in verbonden gebieden
 - Door verstoorde perfusie, oedeem, massawerking bloeding



Erasmus MC

Fases taalherstel na een beroerte I

1. Acute fase:
 - Duur: uren tot dagen
 - Vaak globale afasie, maar veel variatie en snelle veranderingen
 - Diaschisis: wijdverspreide verstoring van neurale netwerken
 - Niet alleen laesie, maar ook in verbonden gebieden
 - Door verstoorde perfusie, oedeem, massawerking bloeding
 - Penumbra = kwetsbare regio rond infarct; levensvatbaar mits perfusie hersteld wordt



Erasmus MC

Fases taalherstel na een beroerte II

2. Subacute fase / revalidatiefase:
 - Duur: dagen tot maanden
 - Afasie stabiliseert en kan getypeerd worden
 - Herstel van functie door revalidatie
 - Spontaan herstel van functie, door:
 - Reperfusie en vermindering oedeem
 - Perilesionale hypothese → neuraal herstel rondom laesie
 - Activiteit in rechterhemisfeer



Fases taalherstel na een beroerte II



2. Subacute fase / revalidatiefase:

- Duur: dagen tot maanden
- Afasie stabiliseert en kan getypeerd worden
- Herstel van functie door revalidatie
- Spontaan herstel van functie, door:
 - Reperfusie en vermindering oedeem
 - Perilesionale hypothese → neuraal herstel rondom laesie
 - Activiteit in rechterhemisfeer:
 - Laterale shift → contralaterale hemisfeer neemt functie over?
 - Disinhibitie hypothese → activiteit in RH door verminderde inhibitie door beschadigde, voorheen dominante LH

Fases taalherstel na een beroerte III



3. Chronische fase: compensatie

- Nog functieherstel mogelijk?



Therapiespecifieke hypothesen



- Stoornisgerichte therapie is kort na de beroerte effectiever dan communicatieve therapie, door positieve interactie met spontaan neuraal herstel
- Functieherstel is optimaal als dominante hemisfeer betrokken is
- Cognitief-linguïstische therapie stimuleert activiteits-shift terug naar LH
- Start vroeg met therapie om maladaptieve processen te voorkomen

Wat weten we over timing?



- Meta-analyse (n=55): effectiviteit van therapie gestart <3 mnd. na beroerte is effectiever dan gestart >3 mnd. (Robey, 1998)
- Cochrane review: timing is onderbelicht (Brady et al., 2012)
- Prospectieve studie: linguïstische componenten hebben afzonderlijk herstellpatroon (El Hachoui et al., 2012)
- RCT: Melodic Intonation Therapy gestart <3 mnd. na de beroerte is effectiever dan wanneer >3 mnd. wordt gestart (van der Meulen et al., 2014)
- Post-hoc analyse: meeste herstel in eerste 3 mnd. na beroerte (Nouwens et al., 2014)

Onderzoek naar vroege taaltherapie



- "Zeer vroege intensieve taaltherapie (...) gedurende 21 dagen heeft geen effect op de mate van afasie in een aselechte groep patiënten met afasie t.g.v. een beroerte" → start <2 dagen p.o. (n=123) (Laska et al., 2011)
- "Dagelijkse taaltherapie zeer kort gestart na een beroerte verbetert communicatie van mensen met een gemiddelde tot ernstige afasie" → start 3 dagen p.o. (n=59) (Godecke et al., 2012)
- "Vroege taaltherapie na een beroerte is effectief, heeft langdurige effecten en kan leiden tot snelle verbeterde inschakeling van hersengebieden, in het bijzonder de linker inferieure frontale gyrus (...) → start 2 dagen p.o. (n=12) (Mattioli et al. 2014)

Conclusies uit onderzoek naar afasie



- Inconsistentie onderzoeksresultaten
- Er zijn aanwijzingen dat vroeg starten met therapie beter is, maar nog veel is onbekend...
- Is het wel haalbaar?

Conclusies uit onderzoek naar afasie

**MIJN
RICHTINGSGEVOEL
ZEGT**

**DAT HET
ALLE KANTEN
OP KAN**

Loesje

Dus...

Wat is er bekend in andere onderzoeksgebieden?

- Dierstudies
- Studies naar motorische revalidatie

Dierstudies

- Voornamelijk uitgevoerd met primaten en knaagdieren (muizen en ratten)
- Motorische revalidatie
- Voornamelijk onderzoek naar ischemische CVA's
- Inzichten op het gebied van:
 - Chemische veranderingen in het brein
 - Neuronale veranderingen in het brein
 - Effecten van ervaringen & training

Chemische veranderingen in brein

- Beroerte verstoort perfusie → tekorten aan zuurstof en glucose
- Consequenties:
 - Verstoorde metabolische functies
 - Verstoorde neuronale transmissie
 - Excessieve productie van neurotransmitters
 - Activatie van genen betrokken bij neuronale groei

Consequenties

Op celniveau:

- Dendritische groei
- Axonale sprouting
- Neurogenese = formatie nieuwe neuronen
- Synaptogenese = formatie nieuwe synapsen
- Apoptose = verwijdering van onbruikbare cellen → celverval

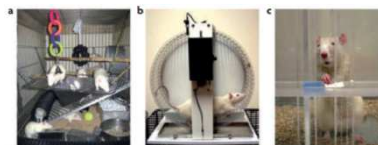
Overig:

- Angiogenese = vasculaire herstructurering → reperfusie "red" penumbra

↑ Ideale omstandigheden voor plasticiteit ↓

Invoeden

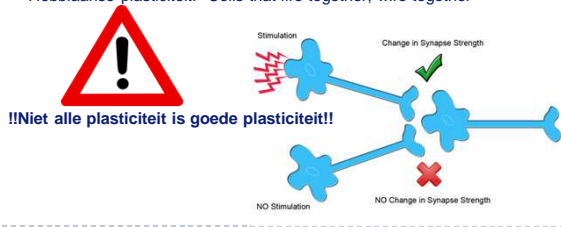
- Chemische veranderingen treden spontaan op, maar dan wordt het dier actief en begint te bewegen...
- Alles wat het dier doet, beïnvloedt de chemische processen:
 - Pogingen om normaal te functioneren
 - Omgeving
 - Stimulatie
 - Training
 - Sensorische in- & output
 - Motorische in- & output



(uit: Murphy & Corbett, 2009)

“Experience driven plasticity”

- Respons op ervaringen
- Herstel verloopt beter als de omgeving prikkelend/stimulerend is
- Veranderingen in neuronale structuur
 - Competitie voor beschikbare “blanco” regio's
- Hebbiaanse plasticiteit: “Cells that fire together, wire together”



Learned non-use

- Treedt spontaan op na het bemerken van disfunctie → adaptatie
 - Inschakelen van andere lichaamsdelen voor bepaalde functies
 - Andere bewegingspatronen voor dezelfde actie
- Consequenties:
 - Minder frequent triggeren van originele netwerk → degeneratie
 - Frequent triggeren nieuwe neurale route → Hebbian learning → vorming van nieuw netwerk
- Functioneel of suboptimaal?



Respons op training; positief

- Verbeteren synaptische activiteit
- Triggeren van vorming nieuwe dendritische uitlopers
- Hebbian learning → verfijnen en versterken van netwerken

Respons op training; negatief

- Een beschadigd brein leert op een andere manier, dus kun je wel op de “normale” manier oefenen?
- Training van niet-aangedane ledematen vergroot interhemisferische disbalans
- Verstoring balans activiteit en inhibitie (homeostase) door (te) vroeg gestarte training → neurotoxiciteit
- Zeer vroege intensieve training veroorzaakt “oververhitting” → toename apoptose → toename cel verval → laesie vergroot

Kritische fase na beroerte

- Processen opereren gedurende een beperkte tijdspanne
- Gemiddeld in de eerste maand na de beroerte:
 - Grootste productie van genen betrokken bij neurale groei
 - Maximale dendritische en synaptische plasticiteit
 - Grootste motorische herstel



Trials over timing in dieren

- Ratten met uitgestelde training (na 7 dagen) presteren beter dan ratten met vroege training (na 24 uur) en geen training (Risiedal et al., 1999)
- De laesie vergroot als 24 uur na de beroerte gestart wordt met therapie (Risiedal et al., 1999)
- Ratten presteren beter op motorische taken als ze in een stimulerende omgeving zijn geplaatst dan ratten in een standaard kooi, ongeacht startmoment (Risiedal et al., 1999)
- Effectiviteit van motorische therapie bij ratten neem geleidelijk af wanneer van de training uitgesteld wordt (effect op dag 5 > dag 14 > dag 30) (Biernaski et al., 2004)

►Tussenstand dierstudies: tegenstrijdige resultaten◄

Cohort studies in mensen

Observationele cohort studies en retrospectieve status reviews:

- Tijd tussen startmoment revalidatie (<20 vs 21-40 vs 41-60 dagen) en beroerte is sterk geassocieerd met functioneel herstel (Paolucci et al., 2000)
- Grotere kans op uitvallers bij vroege start revalidatie (Paolucci et al., 2000)
- Een vroege start is geassocieerd met betere functionele uitkomst op korte en lange termijn (Maulden et al., 2005)
 - Sterkste associatie bij ernstige patiënten
- Vroege en intensievere therapie is beter (Horn, 2005)
- Groter functioneel herstel en een korter revalidatietraject bij start <30 dagen na de beroerte, dan bij start na 30 dagen (Salter et al. 2006)

MAAR, reflecteert deze associatie niet slechts welke mensen in aanmerking komen voor intensieve vroege therapie?

Motorische revalidatie

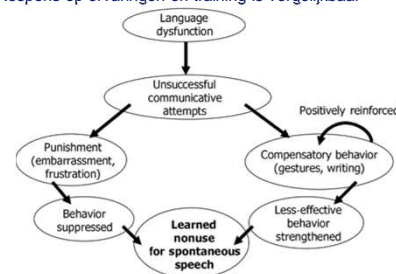
- Intensieve CIMT voor armfunctie is niet effectiever dan laag-intensieve CIMT en reguliere ergotherapie kort na de beroerte, én resulteert zelfs in slechtere functionele uitkomst op 90 dagen (Dromeric et al. 2009)
- CIMT gestart tussen 3 en 9 mnd. na de beroerte is effectiever dan CIMT gestart 15 tot 21 mnd. na de beroerte (Wolf et al. 2010)

Samenvatting

- Dierstudies tonen aan:
 - Kritische fase kort na een beroerte
 - Alle acties triggeren veranderingen in het brein
 - Voordelen van een vroege start van therapie/stimulatie
 - Maar...te vroeg en/of te intensief kan schadelijk zijn
- Studies naar motorische revalidatie in CVA patiënten tonen aan:
 - Associatie tussen een vroege start & betere uitkomst en/of korter revalidatietraject
 - Uitstellen van de revalidatie kan het herstel belemmeren
 - Meer uitvallers bij vroege intensieve therapie

Te generaliseren naar afasie?

- Ja, want:
 - Chemische en neuronale veranderingen zijn vergelijkbaar
 - Respons op ervaringen en training is vergelijkbaar



Te generaliseren naar afasie?

- Ja, want:
 - Chemische en neuronale veranderingen zijn vergelijkbaar
 - Respons op ervaringen en training is vergelijkbaar
- Nee, want:
 - Dieren spreken niet
 - Motorische netwerken ≠ taalnetwerken
 - Toegepaste behandelintensiteit in dierstudies is niet haalbaar voor mensen
 - Kritische fase heeft waarschijnlijk een andere duur;
 - In dieren: ongeveer 4 weken
 - In mensen: ongeveer 3 maanden

Dus...meer onderzoek nodig!



Doel RATS

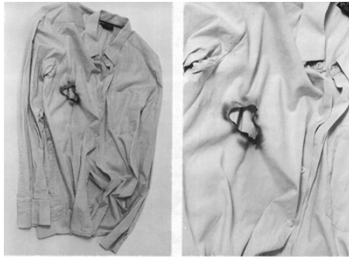
De effectiviteit van cognitief-linguïstische therapie bestuderen

Rotterdamse Afasie Therapie Studie - 1

- Hypothese: semantische therapie is effectiever dan fonologische therapie
- BOX versus FIKS, vanaf 3-5 mnd. tot en met 10-12 mnd. na beroerte, 1.5-3 uur per week (N=46)
- Uitkomstmaat:
 - Primair: ANTAT
 - Secundair: semantische en fonologische testen

Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheid

- Meet alledaagse functionele verbale communicatie
- 10 alledaagse scenario's
- Scoring per scenario: 1-5
- Range scores: 10-50
- Klinisch relevant verschil = 4 punten
- Voorbeeld: "U bent nu bij de stomerij en u komt dit <toon overhemd> ophalen. Maar, u krijgt het zo <toon brandvlek> terug. Wat zegt u?"



RATS-1

- Resultaten:
 - Beide groepen vooruitgang op ANTAT
 - Therapiespecifiek effect; vooruitgang op semantische taken na semantische therapie en op fonologische taken na fonologische therapie
- Conclusie: CLT heeft effect op herstel functionele communicatie
- Hypothese: BOX en FIKS samen zeker effectief → RATS-2 (Doesborgh et al, 2004)

Rotterdamse Afasie Therapie Studie - 2

- Hypothese: CLT is in de (post) acute fase effectiever dan communicatieve therapie
- CLT (BOX en/of FIKS) versus communicatieve therapie, even intensief, gestart binnen 3 wkn. na de beroerte, gedurende 6 mnd., gem. 2.1 uur per week (N=80)
- Uitkomstmaat:
 - Primair: ANTAT
 - Secundair: semantische en fonologische testen

RATS-2

- Resultaten:
 - Geen sig. verschil op functionele communicatie (ANTAT)
 - Secundaire maten wel in voordeel van CLT
- Conclusie: CLT niet effectiever dan communicatieve therapie in (post) acute fase voor functionele communicatie
- Maar, aanvullende linguïstische testen, wel in voordeel CLT
- Mogelijk te lage therapie intensiteit (de Jong-Hagelstein et al, 2011)

Rotterdamse Afasie Therapie Studie - 3



- CLT blijft veelbelovend
- Wat is optimale regime volgens literatuur?
 - Vroeg geïnitieerde, intensieve stoornisgerichte therapie
- Vergelijken met usual care

RATS-3



Nouwens et al. *Trials* 2013, 14:24
<http://www.trialsjournal.com/content/14/1/24>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Rotterdam Aphasia Therapy Study (RATS) – 3: “The efficacy of intensive cognitive-linguistic therapy in the acute stage of aphasia”; design of a randomised controlled trial

Femke Nouwens^{1*}, Diederik WJ Dippel¹, Marjolein de Jong-Hagelstein¹, Evy G Visch-Brink¹, Peter J Koudstaal¹,
Lonneke M L de Lau^{1,2} and RATS-3 investigators

Doel RATS-3



Om te onderzoeken of vroege, intensieve CLT gedurende 4 weken effectiever is dan geen behandeling in de eerste 4 tot 6 weken na de beroerte, en of deze therapeutische aanpak een langdurend effect genereert

Onderzoeksdesign



- Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial, PROBE design
- 14 regionale stroke ketens
- 23 ziekenhuizen
- 66 vervolginstellingen
- >200 logopedisten!



Onderzoeksdesign



- Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial, PROBE design
- 150 patiënten (84% power om een stat. sig. resultaat te vinden, gegeven een verschil van 4 punten op de primaire uitkomst ANTAT)
- Randomisatie binnen 2 weken na de beroerte voor:

Interventie groep:

Intensieve (1 uur/dag) CLT gedurende 4 weken

Controle groep:

Geen taaltherapie gedurende 4 weken na randomisatie

- Na de 4 weken is reguliere therapie in beide groepen toegestaan
- Follow-up metingen: 4 weken, 3 maanden, 6 maanden na randomisatie

Interventie



- Cognitief-linguïstische therapie, gericht op woordvinding:
 - Lexicale semantiek (BOX)
 - Fonologie (FIKS)
- Intensiteit: 1 uur per dag
 - In totaal: 28 uur in 4 weken
 - >2 uur per week face-to-face therapie
 - Huiswerk op papier of computer



Analyses

- Primaire uitkomst: Amsterdam-Nijmegen Test voor Alledaagse Taalvaardigheden (ANTAT) na 4 weken
- Primaire effectmeting geadjusteerd voor:
 - Leeftijd
 - Type en locatie laesie
 - Sekse
 - Baseline ernst afasie
 - Opleidingsniveau
 - Baseline ernst beroerte
- Secundaire uitkomsten: ANTAT + semantische en fonologische testen
 - 4 weken
 - 3 maanden
 - 6 maanden

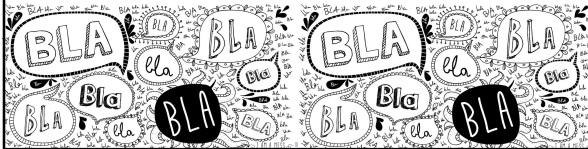
Resultaten



De resultaten van RATS-3 zijn nog niet gepubliceerd,
dus kunnen nog niet openbaar gemaakt worden

Take home messages

- Er is geen noodzaak om vroeg te starten met intensieve CLT
- Mensen die vroeg kunnen en willen starten, zouden baat kunnen hebben bij vroege intensieve therapie
- Meer onderzoek nodig naar patiënt selectie
- Logopedie kort na de beroerte anders vormgeven?
 - Preventie learned non-use
 - "Verrijkte" omgeving



Dank voor jullie aandacht Zijn er nog vragen?

Aanbevolen literatuur:

Brady, MC, Kelly, H, Godwin, J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke. The Cochrane Library. 2016.

de Jong-Hagelstein, M, van de Sandt-Koenderman, WM, Prins, ND, et al. Efficacy of early cognitive-linguistic treatment and communicative treatment in aphasia after stroke: a randomised controlled trial (RATS-2). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(4):399-404.

Doesborgh, SJ, van de Sandt-Koenderman, MW, Dippel, DW, et al. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke: a randomized controlled trial. Stroke. 2004;35(1):141-6.

Nouwens, F, Dippel, DW, de Jong-Hagelstein, M, et al. Rotterdam Aphasia Therapy Study (RATS)-3: "The efficacy of intensive cognitive-linguistic therapy in the acute stage of aphasia"; design of a randomised controlled trial. Trials. 2013;14:24.

Nouwens, F, Visch-Brink, EG, Van de Sandt-Koenderman, MME, et al. Optimal timing of speech and language therapy for aphasia after stroke: more evidence needed. Expert Review of Neurotherapeutics. 2015:1-9.