

De gevolgen van pijn en toediening van morfine op jonge leeftijd op de ontwikkeling van de pijngebieden van de hersenen

Gepubliceerd: 11-02-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om te evalueren of een voorgeschiedenis van neonatale pijn en/of prenatale of postnatale blootstelling aan opiaten neurofysiologische veranderingen in de pijngebieden van de hersenen (met name in de thalamus,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40085

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De gevolgen van pijn en toediening van morfine op jonge leeftijd

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen
- Neonatale en perinatale aandoeningen
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Neonatale pijn. Pijn in de eerste levensmaand.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ZonMW (Registratienummer 40-41500-98-9020)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: functionele MRI, Lange termijn effecten, Morfine, Neonatale pijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Koude- en warmte detectie- en pijndrempels (TSA)

Activaties van de pijncentra van de hersenen (functionele MRI): Functie en volume van de thalamus, functie, volume en corticale dikte van de insula, S1 en S2, anterior cingulate cortex en van de motorische gebieden.

Secundaire uitkomstmaten

Neuropsychologische ontwikkeling: Executieve functies, aandacht, taal, geheugen, leren, sensomotorische functies, visuospatiele verwerking en sociale perceptie.

Hersenontwikkeling (structurele MRI en Diffusion Tensor Imaging):

Intracranieel volume, totaal hersenvolume, ventriculair volume, cerebellair volume, volume van de frontaalkwab, parietaalkwab, occipitaalkwab, grijze- en de witte stof, amygdala en hippocampus, corticale dikte en witte stof anisotropie.

Stress reactiviteit (bepaling van cortisol in speeksel)

Variaties in pijn gerelateerde kandidaat genen (en associaties met reeds bepaalde data zoals pijndrempels en cortisolbepalingen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is al lange tijd discussie over de lange termijn effecten van neonatale pijn en behandeling met morfine op jonge leeftijd. Twee grote multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde trials, de NEOPAIN studie (Anand, Hall et al. 2004) en een door onze eigen onderzoeksgroep (Simons, van Dijk et al. 2003; Simons, van Dijk et al. 2005) vonden geen overtuigend bewijs dat prematuur beademde kinderen baat hadden bij continue toediening van morfine. Nadat deze studies waren afgerond, was er data nodig om te kijken naar de lange termijn effecten van neonatale pijn en het gebruik van morfine. Vandaag de dag is er maar een studie die met behulp van functionele MRI (fMRI) kijkt naar de lange termijn effecten van neonatale pijn en pijnbehandeling op de hersenen (Hohmeister, Kroll et al. 2010). De auteurs vonden dat alleen prematuur geboren kinderen significante activaties lieten zien in bepaalde hersenregio's na pijnstimuli. A term geboren kinderen en controles lieten deze significante activaties niet zien.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om te evalueren of een voorgeschiedenis van neonatale pijn en/of prenatale of postnatale blootstelling aan opiaten neurofysiologische veranderingen in de pijngebieden van de hersenen (met name in de thalamus, primaire en secundaire somatosensore cortex, insula, anterior cingulate cortex en de motorische gebieden) en neuropsychologische veranderingen kan veroorzaken.

Daarnaast wordt retrospectief met behulp van restmateriaal onderzocht of variaties in pijn gerelateerde kandidaat genen geassocieerd zijn met de pijnsensitiviteit bij deze groep kinderen/adolescenten.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve cohort studie met 6 groepen kinderen en adolescenten (8-20 jaar) met een verschillende medische voorgeschiedenis.

Inschatting van belasting en risico

Voor zover wij weten zijn er geen risico's verbonden aan deelname aan deze MRI studie. Omdat dit onderzoek voor het grootste deel wordt uitgevoerd bij kinderen, werken wij volgens een protocol en doen wij altijd eerst een oefensessie in een oefenscanner. Deze studie volgt de richtlijnen van twee eerder goedgekeurde MRI studies bij kinderen (MEC-2008-140 en MEC-2010-084). Momenteel zijn er ongeveer 200 kinderen gescand in deze studies. Bij alle kinderen wordt er cortisol bepaald in speeksel. Dit gebeurt tijdens het onderzoek en thuis in de ochtend. Iedere deelnemer oefent eerst in de oefenscanner voordat de echte scan wordt gemaakt. Met behulp van de oefenscanner willen we testen of kinderen geen claustrofobie hebben (dit is namelijk een exclusie criterium). Daarnaast willen we kinderen laten wennen aan het geluid van de scanner en aan de scanner zelf. Tijdens de oefensessie en de echte sessie observeren we de kinderen en vragen we meerdere malen hoe leuk en hoe eng ze het onderzoek vinden. Dit doen we met behulp van de Wong-Baker gezichtsschalen (Wong and Baker 1988). De studie stopt gelijk als een kind aangeeft het helemaal niet leuk te vinden, of het heel erg eng te vinden. De studie wordt ook beëindigd als de ouder of onderzoeker denkt dat het kind het helemaal niet leuk, of heel erg eng vindt. Tijdens de scan krijgen kinderen een thermische stimulus met behulp van een Thermal Sensory Analyzer (TSA). Met behulp van deze pijnstimuli kunnen we de pijncentra van de hersenen bekijken. De TSA is eerder gebruikt in onze onderzoeksgroep in een studie bij 8-jarigen (CCMO 02.4520/MP/P02.0616C). Voor de MRI scan willen we een neuropsychologische testbatterij afnemen bij kinderen tussen de 8 en 16 jaar oud, de NEPSY-II. Gevalideerde normwaarden van deze test zijn beschikbaar. Het afnemen van de NEPSY-II is zonder risico's.

Het DNA-onderzoek bevat geen belasting en risico voor proefpersonen, aangezien deelname aan dit onderdeel geen monsterafnames en ziekenhuisbezoeken bevat. Er wordt gebruik gemaakt van restmateriaal en al reeds verzamelde onderzoeksdata.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen en adolescenten met significante neonatale pijn en behandeling met morfine in de voorgeschiedenis. Deze kinderen en adolescenten zijn onder te verdelen in vijf verschillende groepen. ;1. Ex-prematuuren en á term geboren kinderen die zijn beademd en in het verleden hebben deelgenomen aan een randomized-controlled trial (METC 187629/1999/231).

De inclusiecriteria zijn:

- Leeftijd vanaf 8 jaar
- Deelname aan de originele RCT
- Neonatale blootstelling aan morfine tijdens mechanische beademing
- Informed consent ingevuld door ouders/verzorgers
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek;2. kinderen die een grote operatie hebben ondergaan in hun eerste levensmaand en na de operatie hebben deelgenomen aan een RCT waarbij continue infusie met morfine werd vergeleken met intermitterende infusie. ;De inclusiecriteria zijn:
- Leeftijd vanaf 8 jaar
- Deelname aan de originele RCT
- Neonatale blootstelling aan morfine na een grote abdominale of thoracale operatie in de eerste levensmaand
- Informed consent ingevuld door ouders/verzorgers
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek;3. kinderen die neonatale ECMO hebben ondergaan.

De inclusiecriteria zijn:

- Leeftijd vanaf 8 jaar
- Neonatale ECMO behandeling in de voorgeschiedenis
- Deelname aan het multidisciplinaire follow up programma van het Erasmus MC-Sophia
- Informed consent ingevuld door ouders/verzorgers
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek;4. kinderen die Methadon hebben gekregen in hun eerste levensjaar.

De inclusiecriteria zijn:

- Leeftijd vanaf 8 jaar
- Methadon toediening in het eerste levensjaar in verband met het afbouwen van opioïden
- Informed consent ingevuld door ouders/verzorgers
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek;5. kinderen die een grote operatie hebben ondergaan in hun eerste vier levensmaanden in verband met een Tierfell-naevus.

De inclusiecriteria zijn:

- Leeftijd vanaf 8 jaar
- Dermabrasie in de eerste vier levensmaanden in verband met een Tierfell-naevus
- Informed consent ingevuld door ouders/verzorgers
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek;Controles worden gematched voor leeftijd en geslacht en hebben per definitie nooit op de PICU gelegen en geen voorgeschiedenis van opioïden of sedativa gebruik.

De inclusiecriteria voor de controles zijn:

- Hetzelfde geslacht als de case
- In een leeftijdsrange van 1 jaar ten opzichte van de case (maar nooit jonger dan 8 jaar oud)
- Geen voorgeschiedenis van neonatale pijn of van een PICU opname
- Informed consent ingevuld door ouders/verzorgers
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek;Prenatale blootstelling aan hard drugs

The laatste groep die we willen toevoegen aan deze studie zijn kinderen die in utero zijn blootgesteld aan opiaten of aan opiaat gerelateerde middelen (zoals methadon en heroïne). Deze foetussen zijn blootgesteld aan hoge doses opiaten tijdens een belangrijk proces van hersenontwikkeling.

82 kinderen geboren tussen 1993 en 2005 komen in aanmerking voor deze follow-up studie. Geen publicaties met betrekking tot de lange termijn effecten van prenatale opioïd en opioïd gerelateerde middelen op hersenontwikkeling en pijn verwerking zijn beschikbaar. ;De inclusiecriteria zijn:

- Leeftijd vanaf 8 jaar
- Prenatale blootstelling aan opiaten of aan opiaten gerelateerde middelen (heroïne, methadon)
- Informed consent ingevuld door ouders/verzorgers
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Metaal in het lichaam (zoals een pacemaker)
- Claustrofobie

- Significante motorische of sensorische beperking (zoals blindheid of doofheid)
- Voorgeschiedenis van een hoofdtrauma met bewusteloosheid
- Gediagnosticeerde neurologische aandoening
- Permanente beugel
- Tatoeage

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-03-2011
Aantal proefpersonen:	187
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 29-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL33603.078.10