

# M.A. (Marieke) de Ruiter



## PRISMA studie, een dubbelblind gerandomiseerde, sham gecontroleerde studie naar de effectiviteit van neurofeedback bij kinderen met een hersentumor

Ik heb mijn bacheloropleiding psychologie, richting hersenen en gedrag, aan de Rijksuniversiteit Groningen gedaan en vervolgens mijn Masteropleiding klinische neuropsychologie aan de VU in Amsterdam. In 2008 studeerde ik af en een half jaar later startte ik op de psychosociale afdeling van het Emma Kinderziekenhuis als promovendus bij de PRISMA-studie. Op dit moment ben ik het onderzoek aan het afronden; ik hoop dit jaar te promoveren! Wat ik na mijn onderzoek ga doen, weet ik nog niet, eerst richt ik me volledig op de afronding ervan. Ik denk erover een bedrijfje, bijvoorbeeld een webshop, op te zetten. Een heel andere kant op dus.

Mijn grootste voorbeeld of eigenlijk meer inspiratiebron is de Dalai Lama. Zijn boeken en woorden vind ik rustgevend, mooi en inspirerend. Een bekende quote van hem die ik mooi vind en aangeeft dat iedereen een verschil kan maken, is:

'If you think you are too small to make a difference, try sleeping with a mosquito.'

Mijn onderzoek betreft kinderen die een hersentumor hebben gehad (KHT). Elk jaar worden ongeveer 120 kinderen in Nederland gediagnosticeerd met een dergelijke tumor (bron: SKION). Gelukkig zijn de behandelmogelijkheden inmiddels dusdanig dat steeds meer kinderen de ziekte en de behandeling overleven.<sup>1</sup> Helaas kan de behandeling schade aanrichten in de zich ontwikkelende hersenen. Nu er steeds meer kinderen in leven blijven, worden de gevolgen van de hersenschade bij deze groeiende groep duidelijker zichtbaar. Zo hebben kinderen die een hersentumor hebben gehad vaak meer moeite met concentratie op school. Ook zijn er dikwijls psychosociale problemen aanwezig.

Met de PRISMA-studie (Pediatric Research on Improving Speed, Memory and Attention) wilden we onderzoeken of een bepaalde interventie, neurofeedback, zou kunnen helpen bij de hiervoor genoemde problemen. Daartoe zijn we eerst aan de hand van een meta-analyse nagegaan hoe groot de neurocognitieve problemen van KHT zijn.<sup>2</sup> We hebben gezocht naar studies die de intelligentie of

aandacht van KHT onderzochten. Er werden 29 studies geïncludeerd: 22 over intelligentie van 710 KHT en zeven over aandacht van 372 KHT. We concludeerden dat KHT lagere intelligentiescores hebben en meer aandachtsproblemen dan kinderen die geen hersentumor hebben gehad. Kinderen die zijn behandeld met bestraling en/of chemotherapie hadden lagere intelligentiescores dan kinderen die alleen waren geopereerd. Ook kinderen die langer geleden waren gediagnosticeerd hadden lagere intelligentiescores dan kinderen voor wie de diagnose minder lang geleden was.

Er zijn op dit moment weinig interventies bekend die het neurocognitief functioneren van KHT zouden kunnen verbeteren. Neurofeedback liet bij andere patiëntgroepen veelbelovende effecten zien.<sup>3</sup> De PRISMA-studie, een gerandomiseerde gecontroleerde trial, is opgezet vanuit het Emma Kinderziekenhuis om de effectiviteit van neurofeedback bij KHT te onderzoeken.<sup>4</sup> Neurofeedback is een training op basis van operante conditionering, waarbij het



**Figuur 1** Neurofeedback of sham-feedbacktraining PRISMA-studie. Patiënt zit op een stoel, terwijl een neurofeedbackapparaat met elektrodes de hersenactiviteit meet en via bluetooth naar de laptop zendt. Een filmpje is de beloning voor de gewenste hersenactiviteit. In het geval van sham-feedback vindt de beloning niet op basis van de hersenactiviteit plaats, maar willekeurig.

kind leert zelf controle te krijgen over de hersengolven, gemeten op een EEG (zie figuur 1). De training bestond uit 30 sessies neurofeedback of sham-feedback. De feedback was een filmpje op een laptop, dat startte als de gewenste hersenactiviteit aanwezig was. De sham-feedback zag er hetzelfde uit als de neurofeedback, alleen vond de feedback niet plaats op basis van hun hersenactiviteit, maar willekeurig. We nodigden 249 KHT uit (8-18 jaar, > 2 jaar na behandeling) om deel te nemen als ze neurocognitieve klachten hadden. In totaal werden 82 KHT geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 13,9 jaar. Hun neurocognitief en psychosociaal functioneren werd getest vóór de interventie (baseline), direct erna en zes maanden na de interventie. Om inzicht te krijgen in hun functioneren vóór de interventie, vergeleken we ze met een controlegroep van 43 broers en zussen (gemiddelde leeftijd 14,3 jaar).

De baselinegegevens van de KHT lieten zien dat zij op uiteenlopende domeinen problemen hadden: een lagere snelheid, lagere intelligentie, en meer problemen met aandacht, kortetermijngeheugen, executieve functies, en visuomotorische integratie ten opzichte van de controlegroep. Verder vonden we dat KHT vóór de interventie subjectief meer last hadden van psychosociale problemen, vermoeidheid en problemen met executieve functies, zoals gerapporteerd door henzelf, ouders en leerkrachten. Dit komt overeen met eerdere studies.<sup>5</sup>

We onderzochten de effecten van neurofeedback, door de helft van de deelnemers te trainen met neurofeedback en de andere helft met sham-feedback en daarna de twee trainingsgroepen te vergelijken. Van de 82 KHT die de baselinetest hadden voltooid, zijn 80 KHT gerandomiseerd om neurofeedback (nf) of sham-feedback (sf) te krijgen (40 nf, 40 sf); 71 KHT (34 nf, 37 sf) voltooiden de training en de na-training test; 68 KHT (33 nf, 35 sf) voltooiden de training en alle drie de testmomenten.

We vonden verbeteringen in het functioneren in de hele groep van KHT, maar de resultaten laten geen verschil zien tussen de twee groepen. Tijdens de training werd de KHT regelmatig gevraagd een minuut met de ogen dicht te zitten als pauze. Mogelijk heeft dit als een mindfulness-

M.A. (Marieke) de Ruiter, psychosociale afdeling, EKZ/AMC

Promotoren: prof. dr. M.A. Grootenhuis (EKZ/AMC), prof. dr. J. Oosterlaan (VU en EKZ/AMC)

Copromotor: dr. A.Y.N. Schouten-van Meeteren (EKZ/AMC)

## Referenties

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute, 2014. Geraadpleegd via [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/) op 30 september 2014.
2. Ruiter MA de, Mourik R van, Schouten-van Meeteren AYN, Grootenhuis MA, Oosterlaan J. Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(5):408-17.
3. Heinrich H, Gevensleben H, Strehl U. Annotation: neurofeedback – train your brain to train behaviour. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(1):3-16.
4. Ruiter MA de, Schouten-van Meeteren AYN, Mourik R van, Janssen TWP, Greidanus JEM, et al. Neurofeedback to improve neurocognitive functioning of children treated for a brain tumor: design of a randomized controlled double-blind trial. *BMC Cancer* 2012;12:581.
5. Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1455-63.

Belangenverstrengeling: geen gemeld.

achtige training gewerkt voor beide groepen, wat tot verbeteringen heeft geleid. Kortom, we hebben geen positief effect van neurofeedback op het functioneren van KHT gevonden. Wij kunnen op basis van deze resultaten niet adviseren om neurofeedback te geven aan kinderen die neurocognitieve problemen hebben na de behandeling voor een hersentumor.

Samenvattend laten de resultaten van deze studie zien dat bij KHT diverse late effecten optreden als gevolg van de behandeling. Het is van groot belang deze gevolgen te monitoren en kinderen tijdig te verwijzen naar de juiste zorg. Het is van belang dat de zoektocht blijft doorgaan naar interventies die KHT kunnen helpen bij de diverse gerapporteerde late effecten. ■

# Dr. G.E. (Gerbrich) van den Bosch



## Langetermijneffecten van neonatale pijn

Gedurende mijn studie geneeskunde in Rotterdam ontdekte ik al snel mijn interesse voor de kindergeneeskunde. Tijdens mijn onderzoeksstage kwam ik erachter dat ik onderzoek doen ontzettend leuk vond; het samenwerken, leren, de verschillende en afwisselende fasen van het onderzoek; van brainstormen, de inclusie tot aan het analyseren en schrijven, en het belangrijkste: een steentje kunnen bijdragen aan de medische wetenschap. De resultaten van mijn onderzoeksstage presenteerde ik in 2008 op een congres. Daar ontmoette ik professor Dick Tibboel, die mij een promotieplaats aanbood op de Intensive Care Kinderen in het Erasmus mc-Sophia te Rotterdam. Na mijn afstuderen in 2010 (cum laude) ben ik direct gestart met dit promotieonderzoek naar de langetermijneffecten van neonatale pijn en blootstelling aan opiaten. Op dit onderwerp ben ik een paar maanden geleden gepromoveerd (september 2014). Diezelfde week kwam mijn andere grote droom uit: een opleidingsplek in de kindergeneeskunde. Momenteel richt ik me vol enthousiasme op de kliniek, maar ben ik nog steeds betrokken bij de wetenschap. Ik hoop ooit als klinisch kinderarts mijn passie voor onderzoek en onderwijs te kunnen toepassen in een functie als copromotor. Mijn eigen copromotor dr. Monique van Dijk is daarbij mijn voorbeeld.

### Onderzoek

Wereldwijd is ongeveer 9,6% van de pasgeborenen te vroeg geboren.<sup>1</sup> Prematuren opgenomen op de neonatale intensive care ondergaan gemiddeld elf pijnlijke handelingen per dag.<sup>2</sup> Daarnaast worden er in Nederland ongeveer 5000 kinderen per jaar geboren met een aangeboren afwijking.<sup>3,4</sup> Veel van deze kinderen worden om die reden geopereerd en worden daarbij ook op zeer jonge leeftijd blootgesteld aan pijn en pijnstillers zoals opiaten. Omdat dit alles gebeurt in een periode waarin het brein zich volop ontwikkelt, rijst de vraag of dit consequenties heeft voor de lange termijn. Zeker nu in dierstudies alarmerende langetermijneffecten zijn aangetoond van vroege blootstelling aan pijn en opiaten, zoals celdood in

de hersenen, een verstoorde pijngevoeligheid en slechter cognitief functioneren. Bij de mens waren de langetermijneffecten van neonatale pijn en pijnbestrijding nog niet uitvoerig onderzocht. De focus van onze studie lag op de potentiële effecten op pijngevoeligheid, hersenactivatie tijdens pijn (bepaald met behulp van functionele MRI), hersenmorfologie (gemeten door middel van structurele MRI), de incidentie van chronische pijn en neuropsychologisch functioneren op latere leeftijd.

In dit onderzoek heb ik vijf verschillende groepen geïncludeerd en vergeleken met gezonde op leeftijd gemaakte controles. Deze vijf groepen waren alle blootgesteld aan pijn, opiaten of anesthetica in verschillende intensiteiten. Ik heb de volgende groepen kinderen in de leeftijd van 8-19 jaar onderzocht: ex-prematuren (*procedurele pijn en laaggedoseerde opiaten*), na operatie in de eerste levensmaand aan thorax of abdomen (*hevige pijn, anesthetica en hoge doses opiaten*), na neonatale extracorporele membraanoxygenatie (ECMO-)behandeling (*relatief minder pijn, maar zeer hoge doses opiaten*), na een zeer pijnlijke operatie wegens een tierfell naevus (*zeer hevige pijn en zeer hoge doses opiaten in combinatie met anesthetica*) en kinderen die voor de geboorte waren blootgesteld aan opiaten wegens een opiaatverslaving bij moeder (*zeer hoge doses opiaten in afwezigheid van pijn*). In totaal heb ik 97 van deze kinderen zonder neurologische afwijkingen onderzocht en vergeleken met 75 gezonde controles zonder een voorgeschiedenis van neonatale pijn of blootstelling aan opiaten. Uit de vergelijking tussen patiëntengroepen en controles bleek in het algemeen nauwelijks verschil in hersenactivatie tijdens pijn. Ook was er nauwelijks verschil in hersenmorfologie en waren de pijndrempels en incidentie van chronische pijn vergelijkbaar tussen cases en controles. Wel was er een afwijkend neuropsychologisch testresultaat bij de kinderen die aan ECMO hadden gelegen. Deze kinderen waren slechter in specifieke geheugentaken. Zoals ook tijdens de poliklinische follow-up in ons ziekenhuis duidelijk naar voren kwam. Ook de

kinderen die al voor de geboorte werden blootgesteld aan opiaten hadden slechtere neuropsychologische testresultaten. In deze groep werden afwijkingen gevonden in meerdere neuropsychologische functies zoals taaltaken en aandachts- en executieve functies.

Behoudens deze neuropsychologische langetermijneffecten, werden er dus geen grote effecten met betrekking tot pijngevoeligheid, de incidentie van chronische pijn, hersenactivatie tijdens pijn of hersenmorphologie gevonden. Tevens kwam naar voren dat MRI-onderzoek, in combinatie met pijnprikkels, zonder sedatie bij kinderen vanaf 8 jaar zeer goed uitvoerbaar is.<sup>5</sup> Deze studie is uniek en de eerste die heeft gekeken naar de langetermijneffecten van pijn en morfine op latere leeftijd. Subtiele langetermijneffecten zullen in de toekomst moeten worden onderzocht in grotere studiegroepen, maar uit deze studie blijkt dat er geen grote, klinisch relevante, langetermijneffecten zijn van neonatale pijn of pijnbestrijding bij kinderen zonder neurologische problemen in de neonatale periode. ■

Dr. G.E. (Gerbrich) van den Bosch, <sup>AIOS</sup>  
kindergeneeskunde, Erasmus mc-Sophia Rotterdam

#### Trefwoorden

hersenen, langetermijneffecten, MRI, neonaten, opiaten, pijn

#### Referenties

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review] 2010 Jan;88(1):31-8.
2. Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, Tibboel D, Dijk M van. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology* 2014;105(3):218-26.
3. EUROCAT, Northern Netherlands. Prevalence of congenital malformations in the Northern Netherlands, 1981-2003. Groningen; 2005.
4. Statistics Netherlands Ministry of Health, welfare and sports. Vademecum of health statistics of the Netherlands. Voorburg/Heerlen: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2007.
5. Bosch GE van den, White T, Tibboel D, Dijk M van. Functional MRI pain studies in children? Yes, we (s)can! *Pediatr Radiol* 2013 Sep;43(9):1235-6.  
Proefschrift: <http://www.e-pubs.nl/?epub=g.vandenbosch>

*Belangenverstrengeling: geen gemeld.*