

hersenenontwikkeling na intra uterine groei retardatie; effect van groeihormoon behandeling

Gepubliceerd: 17-04-2007 Laatst bijgewerkt: 09-05-2024

Het uitgangspunt in ons onderzoek is om na te gaan of er een verband is tussen de gedragsproblemen en verminderde cognitieve vaardigheden bij SGA kinderen en de intrauteriene groeiretardatie. Bovendien willen we nagaan of groeihormoon op de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30243

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

hersenenontwikkeling na intra uterine groei retardatie; groeihormoon

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
- Zwangerschaps-, weeën-, partus- en postpartumproblemen

Synoniemen aandoening

groeiachterstand / laag geboortegewicht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: educational grant van Pfizer, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: effect, groeihormoon, hersenontwikkeling, iugr

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

primaire uitkomstvariabelen bij neuropsychologisch onderzoek zijn totaal IQ, cognitieve vaardigheden en gedrag.

Met de functioneel beeldvormende technieken wordt gezocht naar een verschil in mate van hersenactiviteit en bestaan van functionele netwerken tussen diverse delen van de hersenen tussen de SGA kinderen en de controlekinderen.

Secundaire uitkomstmaten

relatie tussen uitkomsten bij neuropsychologisch onderzoek en uitkomsten van de beeldvormende technieken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondervoeding gedurende het laatste trimester van de zwangerschap leidt tot groeiachterstand (intra uteriene groei retardatie). Kinderen geboren met deze groeiachterstand worden ook wel small for gestational age (SGA) genoemd. Hierbij is de groei van de hersenen relatief gespaard gebleven. Toch wordt wel beschreven dat SGA kinderen verminderde cognitieve vaardigheden en vaker gedragsproblemen zouden hebben.

Het merendeel van deze kinderen toont na de geboorte een inhaalgroei. Ongeveer 10% van de kinderen laat geen inhaalgroei zien en blijft achter in lengte. Sinds mei 2005 zijn er door de landelijke (Nederlandse) adviesgroep groeihormoon behandeling criteria opgesteld voor deze groep kinderen waarbij zij in aanmerking kunnen komen voor groeihormoontherapie. Op volwassen leeftijd kan hiermee een lengte binnen het normale bereik worden gehaald. Aangezien deze kinderen niet groeihormoondeficient zijn betreft het een niet causale therapie. SGA kinderen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatandoeningen op latere leeftijd. Het metabole

effect van groeihormoon, welke zelf insulineresistentie induceert, moet in deze groep patienten zeer zorgvuldig vervolgd worden.

Recent is gerapporteerd dat wanneer deze kinderen behandeld worden met groeihormoon er een toename van het intelligentie quotient (IQ) waar te nemen valt. Deze relatie is gevonden in een studie zonder controlegroep waarbij veel aan te merken valt op de gebruikte onderzoeksmethoden. Toch wordt dit argument gebruikt om twijfelende ouders over te halen hun kind te laten behandelen met groeihormoon. Derhalve is een goed opgezette studie naar de bovenbeschreven relatie nodig!

Hoewel neuronale groei voor een groot gedeelte optreedt tijdens de foetale periode, weten we dat ook op de kinderleeftijd het brein nog plastisch is en aan groei onderhevig is. Het proces van rijping en myelinisatie van lange afstand connecties tussen verschillende delen van het brein zou mogelijkerwijs doorgaan tot de leeftijd van 30 jaar. In diverse delen van de hersenen bevinden zich groeihormoonreceptoren. Ook in delen die een sleutelrol spelen in cognitie worden deze receptoren gevonden.

Dit leidt tot de vraagstelling of groeihormoon van invloed is op verdere hersenontwikkeling/ uitrijping bij SGA kinderen. Met andere woorden is groeihormoon in staat verdere rijping en uitgroei van neuronen in de hersenen te stimuleren.

Doel van het onderzoek

Het uitgangspunt in ons onderzoek is om na te gaan of er een verband is tussen de gedragsproblemen en verminderde cognitieve vaardigheden bij SGA kinderen en de intrauteriene groeiretardatie. Bovendien willen we nagaan of groeihormoon op de kinderleeftijd nog een effect hierop kan uitoefenen via een stimulerende werking op verdere hersengroei en uitrijping. We verwachten dat beschreven studie waarin functioneel beeldvormende technieken en neuropsychologisch onderzoek gecombineerd worden ons een beter inzicht geeft in het effect van groeihormoonbehandeling op hogere cerebrale functies in SGA kinderen.

Dit doel valt uiteen in de 3 hoofdvraagstellingen van de studie:

- I. Verbetert groeihormoon behandeling van SGA kinderen zonder inhaalgroei de hersenenfunctie en ontwikkeling bij deze kinderen?
- II. Is er een verschil in hersenfunctie en ontwikkeling tussen SGA kinderen met en zonder inhaalgroei?
- III. Heeft intra uteriene groeivertraging, wat leidt tot SGA kinderen, effect op hersenontwikkeling en functie?

Onderzoeksopzet

Het is een prospectieve gecontroleerde studie waarbij SGA kinderen zonder

inhaalgroei in de leeftijd van 4-6 jaar die behandeld worden met groeihormoon vergeleken worden met SGA kinderen zonder inhaalgroei die afzien van behandeling. Daarnaast worden deze kinderen vergeleken met SGA kinderen met inhaalgroei en kinderen geboren zonder groeiachterstand. Het betreft een open observationeel onderzoek met parallelle groepen, waarbij door gebruik te maken van een code de analyse van de resultaten gebeurt zonder te op dat moment te weten in welke groep de proefpersoon zit.

Inschatting van belasting en risico

We vragen de SGA kinderen zonder inhaalgroei in de leeftijd van 4-6 jaar (al dan niet behandeld met groeihormoon) en de ouders om de volgende onderzoeken te ondergaan: bij aanvang van de studie, na 1 en resp 3 jaar neuropsychologisch onderzoek (ongeveer 2 uur), een functionele MRI (30 minuten) en een MEG scan (30 minuten) De kinderen die bij aanvang van de studie ouder dan 6 jaar zijn worden 3 keer neuropsychologisch onderzocht.

De controle groepen ondergaan de onderzoeken alleen bij aanvang van de studie. Voor een beter begrip van de gedragsproblemen en cognitieve vaardigheden bij deze groep kinderen is deze studie van groot belang. Uitkomsten geven ons daarnaast een beter inzicht in het werkingsmechanisme van groeihormoon op de hersenen hetgeen uiteindelijk tot breder begrip leidt van het effect van groeihormoon behandeling bij SGA kinderen.

In internationale literatuur wordt verslag gedaan van fMRI en MEG opnames bij kinderen in de leeftijd van 5 jaar. Zorgvuldige voorbereiding, training, supervisie en uitgebreide training/ doorlopen van de procedures voor start van de onderzoeken is hierbij essentieel. Hiervoor maken we tevens gebruik van een proefopstelling met geluid om de situatie in de scanner zo nauwkeurig mogelijk na te bootsen. Tijdens de onderzoeken zelf wordt het eerste gedeelte van de tijd uitgetrokken om de proefpersonen te laten wennen aan de ruimte en de geluiden. Een ervaren kinderarts alsmede een ervaren psycholoog begeleiden alle onderzoeken en zien erop toe dat de gedragsregels opgesteld door de beroepsgroep betreffende handelwijze bij verzet.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Indicatie voor groeihormoonbehandeling is volgens het protocol van de Nederlandse Werkgroep groeihormoon behandeling ;inclusiecriteria groep A (SGA-zonder inhaalgroei; geen GH behandeling):

- geboortelengte of -gewicht < *2 SD voor de zwangerschapsduur.
- huidige lengte < *2.5 SD.
- leeftijd 4-6 jaar
- geen tekenen van inhaalgroei in het voorafgaande jaar.
- huidige lengte minimaal 1SD onder de target height SDS.
- kinderen worden gecontroleerd door een algemeen pediatr maar zien af van groeihormoonbehandeling. ;Inclusie criteria groep B: (SGA zonder inhaalgroeishort; met GH behandeling)

als groep A die wel behandeld willen worden met GH. ;Inclusie criteria groep C (SGA- met inhaalgroei):

- geboortelengte of -gewicht < -2SD voor de zwangerschapsduur.
- Huidige lengte > -2.5 SD and boven -1 SD target height -SDS.
- leeftijd tussen 4 en 6 jaar.;Inclusie criteria groep D (AGA-normale geboortelengte en -gewicht):
- Normale geboortelengte- en gewicht voor de zwangerschapsduur
- huidige lengte boven *2.5 SD voor de leeftijd en binnen de target height range (TH plus en min 2 SD)

- leeftijd tussen 4 en 6 jaar.;inclusie criteria groep E (SGA-zonder inhaalgroei; met GH behandeling):
geboortelengte of -gewicht < *2 SD voor de zwangerschapsduur.
- huidige lengte < *2.5 SD.
- leeftijd > 6 jaar
- geen tekenen van inhaalgroei in het voorafgaande jaar.
- huidige lengte minimaal 1SD onder de target height SDS.
- kinderen willen behandeld worden met GH.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bekend syndroom (muv Silver Russel syndroom) of chromosomale afwijking of uitgesproken dysmorphieën welke suggestief zijn voor een syndroom
ernstige dysproportie
skeletdysplasie
ernstige problemen in neonatale periode
chronische ziekte met als gevolg groeiretardatie
onderhoudsmedicatie die negatief effect heeft op lengtegroei
ernstige psychomotore retardatie
prematuur < 35 weken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Doel: Behandeling / therapie	

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2007
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Amsterdam UMC

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	NL14356.029.06