

Studie van de cerebrale effecten van sevofluraan, propofol en remifentanil gemeten door het elektro-encefalogram

Gepubliceerd: 08-02-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

Onze eerste doelstelling is het verzamelen van hoge kwaliteit ruwe EEG golven -simultaan gemeten op meerdere locaties van het brein- tijdens een maximaal farmacologisch reproduceerbare anesthesie. Het doel is observatie van EEG patronen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40298

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Verbetering van de meting van cerebrale effecten van anesthesie

Aandoening

- Overige aandoening
- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Anesthesie meting, Anesthesie toediening

Aandoening

gezonde vrijwilligers die onder anesthesie worden gebracht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MASIMO

Overige ondersteuning: Masimo Corporation;40 Parker;Irvine;CA 92618 USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Elektroencephalogram, Hypnotische effect, Inhalatie anesthesie, Intraveneuze anesthesie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De geschatte populatie plasma- en effect-site concentratie van propofol en remifentanil bij elke steady state stap tijdens de inductie en recovery en tijdens de bolus toediening.

De gemeten individuele plasma concentratie van propofol en remifentanil bij elke steady state stap tijdens de inductie en recovery en tijdens de bolus toediening.

De totale dosis gegeven over de tijd van alle medicijnen over het totale studieverloop

De end-tidal sevoflurane concentratie in de uitgeademde lucht bij elke steady state stap tijdens de inductie en recovery en tijdens de bolus toediening

De ruwe EEG signalen op elk ogenblik in de studie

De observers assesment of alertness and sedation scale bij elke steady state stap tijdens de inductie en recovery fase.

De aan- of afwezigheid van een somatische response na een gestandaardiseerde tetanische stimulus bij elke steady state stap tijdens de inductie en recovery fase

Secundaire uitkomstmaten

De hart frequentie, zuurstofsaturatie (plethysmografie), niet invasieve bloeddrukmeting en end-tidal CO2 monitoring, alsook het signaal van de Rainbow Acoustic Monitor (Masimo, Irvine, CA, USA) zal worden opgeslagen om de veiligheid van de patient te garanderen (en te documenteren) Bovendien kunnen ook deze hemodynamische effecten in relatie tot de anesthetische concentraties gebracht worden om het tijdsverloop tussen EEG effecten en hemodynamische effecten van anesthesie beter in kaart te brengen..

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Om de effecten van anesthetica op continue wijze te meten wordt momenteel gebruik gemaakt van getallen die afgeleid zijn uit het electro-encephalogram (EEG). De complexiteit van het EEG wordt met meerdere wiskundige methodes (bispectraal analyse, spectral edge frequency, wavelet analysis, spectral entropy etc...) omgezet in een eenvoudig te interpreteren getal. Dit getal varieert meestal tussen 100 (wakker patient) en 0 (diep onder anesthesie en niet reagerend op enige prikkel). De anesthesist kan dan zijn doseringen aanpassen zodat het getal binnen een vooropgestelde target range blijft (vb ts 40 en 60).

Deze monitors zijn niet meer weg te denken uit de anesthesie praktijk al hebben ze nog steeds uitgesproken beperkingen. Het belangrijkste is dat ze geen rechtstreeks bewezen reflectie zijn van het wegvallen en terugkeren van bewustzijn maar eerder een probabilistische parameter die de kans op een bewuste reactie hoog of laag inschat. Zeker ben je echter nooit. De monitors berekenen erg verschillende waarden bij het verlies en de terugkeer van bewustzijn wat hun predictieve waarde sterk beperkt tijdens recovery van anesthesie. Bovendien verschilt de relatie tussen de hypnotische medicatie concentraties en de verschillende indexen op meerdere punten wat het vergelijken van de prestaties tussen monitors erg moeilijk maakt. Tenslotte, de huidige systemen geven wel een werkbare reflectie van de probabilliteit op een bewuste reactie na aanspreken, maar presteert veel minder goed om (onbewuste) bewegingsreacties na een pijnlijke prikkel te detecteren.

De meeste beperkingen zijn verklaarbaar vanuit de vaststelling dat deze monitors werden ontwikkeld in een tijd dat er nog onvoldoende begrip was van de

relatie tussen corticale EEG veranderingen en het onderliggende neuro-fysiologisch mechanisme van bewusteloosheid tijdens anesthesie. Ten tweede waren er onvoldoende goed gevalideerde methodes beschikbaar om op reproduceerbare manier anesthesie toe te dienen aan verschillende patienten met verschillende demografie. Op beide vlakken is de laatste decennia enorme vooruitgang geboekt. Dit opent de mogelijkheid om een totaal nieuw EEG afgeleide anesthesie monitoring techniek te ontwikkelen.

Recent heeft Mashuire et al vastgesteld dat er EEG karakteristieken bestaan die heel specifiek en sensitief meetbaar zijn bij het verlies en de terugkeer van reactievermogen tijdens anesthesie. Dit ongeacht het gebruikte anestheticum (inhalatie of intraveneus) en ongeacht de diersoort (getest bij mens en rat). Deze bevinding suggereren dat uit het ruwe EEG, nieuwe informatie kan geextraheert worden die veel nauwer aansluit bij het neuro-fysiologisch proces dat bewustzijn/bewusteloosheid uitlokt dan nu het geval is. We willen met deze studie data verzamelen die ons in staat stelt een dergelijke patroonherkenning te exploreren als een directe neuro-fysiologische meetmethode van bewustzijn en bewusteloosheid.

Bovendien hebben we tegenwoordig de beschikking over target controlled infusion technieken voor propofol (plasma- en/of effect-site gestuurde titratie) en end-tidal gestuurde sevoflurane toediening (via de Zeus ventillator) waardoor we op veel reproduceerbaardere manier onze anesthesie kunnen toedienen en controleren. Door de hypnotica toe te dienen met de meest geavanceerde (en gevalideerde) methodes kunnen we op klinisch relevantere manier de correlatie maken tussen dosis en respons op het EEG. Ten slotte, zullen we ook de interactie met opiaten op de performantie van de EEG afgeleide index onderzoeken, zodat een farmacologisch correctere interpretatie van het EEG tijdens anesthesie mogelijk wordt.

De verkregen data kunnen een doorbraak betekenen in de methodologie om effectiever en voorspelbaarder anesthesie te geven aan patienten, omdat de informatie uit het EEG verkregen meer op fysiologische basis kan worden geïnterpreteerd. Bovendien zal dit een index opleveren die een veel reproduceerbaardere relatie zal hebben met het type toegediende product (propofol of sevoflurane) en de toegediende dosis omdat de monitor een betere neuro-fysiologische onderbouwing zal hebben.

Doel van het onderzoek

Onze eerste doelstelling is het verzamelen van hoge kwaliteit ruwe EEG golven -simultaan gemeten op meerdere locaties van het brein- tijdens een maximaal farmacologisch reproduceerbare anesthesie. Het doel is observatie van EEG patronen met ontwikkelen van technologie om betere anesthesiemonitoring mogelijk te maken.

Aangezien we telkens met hetzelfde neuronale netwerk als uitgangspunt kunnen

werken (omdat dezelfde populatie van vrijwilligers alle 4 schemas zal doorlopen) kan achterhaald worden wat de typische verschillen zijn tussen EEG effecten uitgelokt door sevoflurane (inhalatie hypnoticum) en propofol (intraveneus hypnoticum), al dan niet met toevoeging van remifentanil (krachtige pijnstiller).

De methodologie is zo opgebouwd dat we volgende dosis response relaties grondig kunnen beschrijven:

1) De dosis response relatie in een identieke gezonde vrijwilligers populatie tussen de ruwe EEG effecten enerzijds, en de klinische responsen op aanspreken of op een pijnlijke stimulus anderzijds, welke uitgelokt worden door een steady state propofol concentratie.

2) De dosis response relatie in een identieke gezonde vrijwilligers populatie tussen de ruwe EEG effecten enerzijds, en de klinische responsen op aanspreken of op een pijnlijke stimulus anderzijds, welke uitgelokt worden door een steady state sevoflurane concentratie.

3) De dosis response relatie in een identieke gezonde vrijwilligers populatie tussen de ruwe EEG effecten enerzijds, en de klinische responsen op aanspreken of op een pijnlijke stimulus anderzijds, welke uitgelokt worden door een steady state propofol concentratie met toevoeging van lage of hogere dosis remifentanil.

4) De dosis response relatie in een identieke gezonde vrijwilligers populatie tussen de ruwe EEG effecten enerzijds, en de klinische responsen op aanspreken of op een pijnlijke stimulus anderzijds, welke uitgelokt worden door een steady state sevoflurane concentratie met toevoeging van lage of hogere dosis remifentanil.

5) In al de bovenstaande gevallen zullen we de typische EEG karakteristieken vergelijken die compatibel zijn met het verlies versus de terugkeer van bewustzijn. (Onze hypothese is dat ondanks de verschillen in concentratie nodig voor verlies en/of terugkeer van bewustzijn er toch gelijke EEG patronen herkenbaar zijn die kunnen helpen voor een betere detectie van beide gebeurtenissen.

6) Na een stap voor stap inductie tot bewustzijnsverlies en een stap voor stap recovery naar terugkeer van bewustzijn, wordt het non steady state effect van een eenmalige bolusdosis getest zodat de hysteresis (tijdsvertraging) tussen bolus en EEG effect eveneens goed in kaart kan gebracht worden. Zowel steady-state als non-steady state condities zijn van belang om in kaart gebracht te worden aangezien zij de basis vormen van respectievelijk het onderhoud en de inductie van anesthesie

7) Op basis van de hierboven beschreven dose-response fenomenen willen we een

geoptimaliseerde EEG afgeleide index ontwikkelen die beter aan de eisen van de anesthesist voldoet dan de huidige beschikbare technologie. Deze moet beter in staat zijn om het onderscheid te maken tussen bewuste en onbewuste condities gebaseerd op neurofysiologische principes.

Deze 7 doelen vereisen volgende interventies.

- 1) gebruik maken van aangepaste titratietechnieken en schemas voor de toegediende molecules.
- 2) Op meerdere tijdstippen bloedstalen nemen (bij propofol/remifentanil gebruik) om de voorspelde (populatie) concentraties van de pompen te optimaliseren naar het individuele pharmacokinetisch-dynamische gedrag. Bij sevoflurane is dit niet noodzakelijk, aangezien de end-tidal concentratie reeds een individuele meting is.
- 3) Simultane hoge kwaliteit EEG monitoring op meerdere kanalen
- 4) Bij elke steady state concentratie bepalen of de vrijwilliger nog reageert op aanspreken (Observer assesment of alertness and sedation scale).
- 5) Bij elke steady state concentratie bepalen of de vrijwilliger nog reageert op een gestandaardiseerde pijnprikkel. (tetanische elektrische stroom), deze test wordt niet gedaan indien er een response is op aanspreken.
- 6) Beschikbaarheid van een pharmacometricus met kennis van PKPD modeling met NONMEM software. (Farmacometricus van de afdeling anesthesiologie, UMCG)
- 7) Beschikbaarheid van ingenieurs met ervaring in signal processing van het EEG om multi-pele algorithmes en methodes te construeren en op de data uit te testen (Masimo research and development department)

Tijdens al deze procedures worden ook hemodynamische en respiratoire parameters (ECG, SpO₂, NIBP, ETCO₂), alsook de niet invasieve Rainbow Acoustic Monitor (Masimo, Irvine, CA, USA)) opgeslagen op een computer met behulp van Automated Data Collection-software (ADC, Masimo Inc) en RUGLOOPII software (Demed, Temse, België) voor verdere post-hoc analyse.

Alle gegevens (inclusief resterend bloedmonster) wordt opgeslagen om zo nodig in de toekomst bijkomend onderzoek te kunnen doen, met betrekking tot de relatie tussen anesthetisch effect, EEG reactie en/of humorale of endocriene stressrespons.

Onderzoeksopzet

Prospectieve gerandomiseerde en gestratificeerde observationele studie bij gezonde vrijwilligers.

Inschatting van belasting en risico

In deze studie zullen we standaard verdoving geven , die we normaal gesproken

gebruiken in de dagelijks praktijk.

De vrijwilliger wordt behandeld door een gecertificeerde anesthesist met behulp van state-of the art technieken uit dagelijks peri-operatieve zorg.. De risico's van dez canules zijn bloeduitstortingen, infiltratie, embolie en flebitis. Deze complicaties zijn zeer zeldzaam in vrijwilligerpopulaties. De arteriële lijn zal worden ingevoegd in de radiale slagader van de niet-dominante hand onder plaatselijke verdoving en worden gebruikt voor bloeddrukmeting en voor het afnemen van bloedmonsters. Het totale volume van bloedafname heeft geen klinische gevolgen.

De (kleine) intraveneuze canule wordt ingebracht in een ader aan de rug van de hand, waardoor een tijdelijke ongemak. Door deze canule ontvangen de vrijwilligers cristalloiden (Ringer Lactate 500ml).

Alle sensoren die worden gebruikt om de vitale parameters te volgen worden routinematig gebruikt in klinische praktijk, zijn CE gecertificeerd en hebben geen risico's voor de patient..

Bij de vrijwilliger wordt tijdens het onderzoek, wanneer dit langer duurt dan 3 uur, een echo van de blaas gemaakt. Bij overvulling vindt er een eenmalig katheterisatie plaats.

Contactpersonen

Publiek

MASIMO

parker 40
irvine CA 92618
US

Wetenschappelijk

MASIMO

parker 40
irvine CA 92618
US

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)

Gezonde vrijwilligers in de leeftijd 18 tot 70 jaar.

18-35 - 6 mannen / 6 vrouwen

35-50 - 6 mannen / 6 vrouwen

50-70 - 6 mannen / 6 vrouwen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

weigering

- Vrijwilliger <18 jaar en> 70 jaar

- Uitsluiting criteria zijn gewicht van minder dan 70% of meer dan 130% van het ideale lichaamsgewicht

- Neurologische stoornis

- Ziekten waarbij het **cardiovasculair systeem (hypertensie, coronaire hartziekte, voorafgaand acuut myocardinfarct, elke valvulaire en / of myocard ziekte waarbij daling van de ejectiefractie, aritmieën, die ofwel symptomatische of eisen dat continumetingen medicatie / pacemaker / automatische interne cardioverter defibrillator

- Longziekten

- Maag ziekten

- Endocrinologisch ziekten

- Recent gebruik van psycho-actieve medicatie of meer dan 20 g alcohol per dag.

- Drug abuse

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-01-2014

Aantal proefpersonen: 36

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Electroencefalografie meting met multiële elektroden

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Propofol Lipuro B Braun

Generieke naam: propofol

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Remifentanil HCl Mylan

Generieke naam: remifentanil

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ULTANE

Generieke naam: sevoflurane

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
EudraCT	EUCTR2013-000119-25-NL
CCMO	NL43238.042.13