

Pijnperceptie tijdens de IPVtherapie bij prematuren

Studenten: Daisy Haesen en Karlien Savenay
Promotor: dr. Van Erum Monique
Copromotor: Dr. Van Hoestenbergh Marie-Rose

WOORD VOORAF

Na een jaar werken aan deze masterproef zijn we erin geslaagd een bescheiden bijdrage te leveren aan de wetenschap en enkele adviezen voor het werkveld te formuleren, mede dankzij de hulp en steun van verschillende personen.

Als eerste willen we onze promotor Prof. dr. Van Erum en copromotor Dr. Vanhoestenberghé uitgebreid danken voor de nuttige feedback en hun motivatie tijdens dit proces.

Verder willen we de artsen, verpleegkundigen en kinesitherapeuten van de afdeling neonatologie in het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) in Genk danken omdat ze steeds antwoord hebben gegeven op alle vragen en ons de IPV-behandelingen mee hebben laten volgen.

Vervolgens willen we ook de ouders van de te vroeg geboren baby's danken voor de toestemming die ze gegeven hebben om hun pasgeboren kinderen te laten deelnemen aan de studie. Zonder hun medewerking hadden we deze masterproef niet tot een goed einde kunnen brengen.

Verder willen we Prof. Leen Prenen danken voor de hulp bij de statistische verwerking van de gegevens.

Tot slot, een laatste woord van dank aan onze ouders die ons steeds gesteund hebben tijdens deze periode.

We wensen u alvast veel plezier bij het lezen van dit artikel.

SITUERING

Het onderwerp van deze masterproef bevindt zich in het vakgebied pediatrie. In dit onderzoek hebben we ons gericht op premature baby's (geboorte voor de 37e zwangerschapsweek). Prematuren kunnen pijn ervaren, maar zijn nog preverbaal. Daardoor kunnen ze niet duidelijk aangeven waar en hoeveel pijn ze hebben¹¹. Op de neonatale intensive careafdeling ondergaan prematuren verschillende pijnlijke procedures, die langdurige negatieve effecten kunnen teweegbrengen^{16, 21}. Voor de verzorgers en het medisch personeel is het belangrijk om dit te kunnen objectiveren. Op die manier kan men ook een adequaat pijnbeleid voeren.

Deze duo-masterproef is een volledig nieuw onderzoek. Het onderzoeksdesign en de keuze van de meetinstrumenten kwamen tot stand in overleg met de promotor, de copromotor en de dienst Neonatologie in Genk.

De studie heeft als doel de pijnperceptie van prematuren tijdens een IPV-behandeling in kaart te brengen en te onderzoeken of er een verhoging van comfort optreedt als reactie op de behandeling.

Het werk in het kader van deze masterproef werd gelijkmatig verdeeld tussen beide studenten en beslissingen werden genomen in samenspraak met de promotor en de copromotor.

ABSTRACT

Achtergrond: Premature zuigelingen ondergaan vele pijnlijke procedures op intensieve zorgen. Omwille van de preverbaliteit van deze doelgroep is een zo objectief mogelijke pijnevaluatie noodzakelijk. Onbehandelde pijn tijdens de foetale hersenontwikkeling kan immers zowel korte- als langetermijngevolgen hebben, zoals hemodynamische instabiliteit, veranderingen van stresshormoonexpressie, allodynie, verhoogde perifere sensitiviteit, veranderde pijnreactiviteit en somatisatie.

Doelstellingen: Inventarisatie van de pijnperceptie bij prematuren tijdens een IPV-behandeling en de verandering in comfortbeleving na de behandeling. Het nagaan van mogelijke correlaties tussen de pijnscore en bepaalde secundaire uitkomstmaten.

Studiedesign: Prospectieve, observationele, longitudinale studie met herhaalde metingen.

Participanten: De populatie bestond uit zestien premature baby's die geboren werden voor de 37e zwangerschapsweek en verbleven op de afdeling neonatale intensieve zorgen in het ZOL in Genk. Doordat de longen van deze kinderen immatuur zijn, kan het nodig zijn om een IPV-behandeling toe te passen om een optimale gasuitwisseling te verzekeren.

Metingen: Tijdens deze interventie werden observationele metingen voor, tijdens en na de behandeling uitgevoerd door middel van de PIPP-R en COMFORTneo-schaal. Secundaire uitkomstmaten, zoals reden van prematuriteit, geboortegewicht en voedingstoestand, werden geïnterviewd.

Resultaten: Slechts één kind overschreed met zijn gemiddelde pijnscore de cut-off waarde voor beide schalen. De COMFORTneo scores waren significant lager ($p < 0.05$) na de behandeling ten opzichte van de eerste meting. De voedingstoestand en de pijnscore van diezelfde schaal vertoonden een significante correlatie ($p < 0.05$). De oorzaak van de prematuriteit en het geboortegewicht correleerden niet met de mate van pijn ($p > 0.05$).

Conclusie: Er kan geconcludeerd worden dat IPVtherapie voor de meerderheid van de onderzoekspopulatie geen pijnlijke/oncomfortabele procedure is. Verder onderzoek met grotere populaties lijkt aangewezen.

Sleutelwoorden: PIPP-R, COMFORTneo, IPV, premature birth, newborn infant, pain

INLEIDING

Prematuren zijn baby's die geboren zijn voor het begin van de 37e zwangerschapsweek¹⁵. Ademhalingsproblemen komen frequent voor bij deze doelgroep, doordat de longen nog immatuur zijn bij een vroeggeboorte. Bijgevolg hebben zij ondersteuning nodig om een optimale gasuitwisseling te bekomen. Deze modaliteiten hebben als doel de luchtwegen vrij te maken, de effectiviteit van het hoesten te verhogen, de secreties te mobiliseren en de atelectase, ventilatie en oxygenatie te verbeteren. Voorbeelden hiervan zijn: vibratie, posturale drainage, PEP (positive expiratory pressure) en HFCWC (high-frequency chest wall compression).

In het ZOL behandelt men prematuren door middel van intrapulmonale percussieventilatie (IPV). Deze therapie is gebaseerd op het leveren van een positieve drukbeademing met een hoge frequentie en een laag volume (range van 100-300 cycli per minuut)⁴. De methode van conventionele thoraxkinesithérapie creëert een intern percussie-effect op de longen terwijl deze in een staat van gedeeltelijke inspiratie gehouden worden^{1,4}. Deze therapie is sinds de jaren negentig ingevoerd¹² in de pediatrische zorg en wordt momenteel enkel toegepast als adjuvante therapie op de neonatale afdeling van het ZOL in Genk en het AZ in Jette. Prematuren met hyaliene membranenziekte worden in Genk beademd en krijgen surfactant toegediend. Wanneer deze kinderen geëntubeerd worden, krijgen ze bij ademhalingsproblemen IPV als adjuvante therapie. Dit gebeurt met een VDR-toestel.

Tijdens de laatste decennia is de wetenschappelijke evidentie toegenomen dat baby's pijn kunnen ervaren¹³. Pijn is complex en subjectief, daarenboven kan deze doelgroep nog niet aan zelfrapportage doen^{12, 14}. Daardoor wordt het moeilijker om een duidelijk beeld te krijgen van de pijnperceptie bij deze subjecten. Momenteel is geweten dat onbehandelde pijn gepaard gaat met korte-¹¹ en langetermijngevolgen^{4, 11, 17} tijdens deze kritische periode voor de hersenontwikkeling¹¹. Onbehandelde pijn heeft dus gevolgen voor het kind, er kunnen veranderingen optreden op het vlak van hemodynamische stabiliteit en stresshormoonexpressie. Daarnaast zijn er mogelijke effecten op lange termijn, zoals allodynie, verhoogde perifere sensitiviteit^{8, 16}, somatisatie¹¹ en veranderde pijnreactiviteit die blijft aanhouden na ontslag uit de afdeling. Door middel van dierenstudies heeft men eveneens ontdekt dat vroege, herhaalde weefselbeschadiging veranderingen teweegbrengt

in neurologische-, somatosensorische- en pijnroutes. Dit zou het pijnsysteem voorbereiden op toegenomen nociceptieve responsen bij letsels later in de ontwikkeling¹¹.

Prematuren doorstaan in een Neonatal Intensive Care Unit (NICU) gemiddeld tien pijnlijke procedures per dag^{9,10}. Een correcte inschatting van de ervaren pijn maakt een effectieve pijnbestrijding en verhoging van de levenskwaliteit mogelijk^{5,19}. Aangezien voor het meten van pijn geen directe fysiologische meetinstrumenten voorhanden zijn, is men aangewezen op het gebruik van meetschalen waarbij observaties en objectieve metingen gecombineerd worden, zoals gedragsveranderingen en fysiologische parameters. Tot op heden is er nog geen universeel geaccepteerde gedrags- of fysiologische parameter die betrouwbaar, valide en klinisch bruikbaar is bevonden. Bijgevolg is er geen gouden standaard beschikbaar die de kwaliteit van de pijnmeting kan verzekeren in een klinische setting¹⁸. Daarom werd in het eerste deel van deze masterproef gezocht naar de meetschaal die daarvoor het meest geschikt is. Dat resultaat werd bekomen door na te gaan welke pijnschalen het meest gebruikt worden bij prematuren en deze schalen vervolgens te vergelijken op het vlak van de validiteit, de betrouwbaarheid, het klinisch nut en de uitvoerbaarheid. Uiteindelijk werd na deze literatuurstudie geconcludeerd dat de Premature Infant Pain Profile (PIPP) het best scoorde. Daarvan is recent een vernieuwde versie ontwikkeld, maar het gaat om kleine aanpassingen^{10,11}. Deze PIPP-R werd gekozen voor het tweede deel van de masterproef, omdat deze pijnschaal duidelijker aangeeft wanneer de kinderen geen respons geven op een niet-pijnlijke prikkel, ongeacht de zwangerschapsduur. Dat komt doordat men de contextuele factoren enkel scoorde indien er veranderingen optraden ten opzicht van de baseline.

De neonatoloog, de verpleegkundigen en de kinesitherapeut die tewerkgesteld zijn op de neonatale afdeling in het ZOL in Genk stellen verbeteringen vast op het vlak van de mate van onrust en comfort na behandelingen met IPV. In het kader van deze masterproef zullen we onderzoeken of deze klinische bevindingen wetenschappelijk onderbouwd kunnen worden. Concreet wensen we na te gaan of IPV een pijnlijke en/of oncomfortabele behandeling is voor prematuren. Tevens zal de evolutie van het ademhalingscomfort na de behandeling in kaart worden gebracht.

Het is belangrijk om te weten hoe prematuren de IPV-behandeling ervaren. Het eventuele

voordeel van deze therapie dient immers afgewogen te worden tegen de mogelijke pijnperceptie en het discomfort tijdens de behandeling. Er is verder onderzoek vereist aangezien vele artsen en ook ouders zich vragen stellen over het evidence-based karakter van deze therapie.

MATERIAAL EN METHODE

Onderzoekspopulatie en studiesetting

De participanten in dit onderzoek waren prematuren met een post menstrual age (PMA) van maximaal 37 weken. Alle subjecten verbleven in de NICU van het ZOL in Genk. Volgende inclusiecriteria werden gehanteerd: geboren vóór of tijdens de 37e zwangerschapsweek en de aanwezigheid van ademhalingsproblemen. Prematuren met congenitale afwijkingen werden uitgesloten.

De participanten werden gerekruteerd in het ZOL in Genk tijdens twee niet opeenvolgende periodes van vijf en tien weken. De eerste periode begon in augustus 2015, de tweede liep van februari tot midden april. Aan de ouders van de prematuren die in aanmerking kwamen voor deelname aan deze studie, werd een informatiebrochure en een toestemmingsformulier overhandigd. Bij een eventuele toestemming tot deelname werd vooraf het informed consent ondertekend.

In totaal konden 16 premature baby's opgenomen worden in deze studie.

Methode/procedure

Prematuren met hyaliene membranenziekte worden bij ademhalingsproblemen met IPV als adjuvante therapie behandeld in het ZOL in Genk. Dat gebeurt met een VDR-toestel (zie bijlage 3). In het kader van dit onderzoek werden de baby's behandeld in de couveuse in ruglig of ondersteunde zithouding. Tijdens de IPV-behandeling werden de fysiologische parameters (zoals hartslag, saturatie en bloeddruk) continu gemonitord. Indien, op basis van de geregistreerde parameters, intolerantie optrad, werd de behandeling onderbroken. De IPV-behandeling werd via een masker toegediend of aangesloten op de endo- of nasotracheale tube. De parameters frequentie en druk werden aangepast totdat een

optimale flow bereikt werd in de longen. Deze instellingen werden steeds individueel bepaald, afhankelijk van het bereik van de trillingen in de longen. De baby's kregen, afhankelijk van hun toestand, één of twee IPV-behandelingen per dag. De duur van deze behandeling was afhankelijk van de toestand van het kind, met een gemiddelde behandelingsduur van twintig minuten. Voor, tijdens en na de behandeling werden pijn en comfort gescoord met behulp van de COMFORTneo-schaal en de PIPP-R. Voordat een handeling werd uitgevoerd met de baby werden metingen verricht. Daarna werden beide schalen tien minuten na de start van de behandeling afgenomen. De laatste scoring van de COMFORTneo-schaal en de PIPP-R gebeurde één uur na de behandeling. Indien het kind meerdere behandelingen per dag kreeg, werd er enkel in de voormiddag gescoord. De eerste metingen gebeurden bij aanvang van de IPV-behandeling en werden herhaald zo lang als nodig was voor het kind. Het aantal behandelingen tijdens de meetperiodes varieerden tussen één en veertien keer. Eventuele veranderingen in de toestand van de baby (andere bijkomende behandelingen, voedingstoestand, infecties e.d.) werden steeds genoteerd, zodat eventuele interferenties met de outcome van PIPP-R en COMFORTneo gedetecteerd konden worden.

Primaire uitkomstmaten

PIPP-R: De premature infant pain profile-revised gaat aan de hand van het gedrag van de subjecten na in welke mate er pijn ervaren wordt. Voor de PIPP-R werd een hoge validiteit en betrouwbaarheid aangetoond^{10,11}. Dit wordt gescoord aan de hand van de geobserveerde stijging in hartslag, daling van de zuurstofsaturatie, duur van wenkbrauwbeweging, knippen van de ogen en nasolabiale groeve. Verder wordt rekening gehouden met de zwangerschapsduur en de gedragsstatus voor de start van de behandeling. Aan elk van deze parameters wordt een score van 0 tot 3 gegeven. De contextuele factoren worden enkel gescoord indien er veranderingen optreden ten opzichte van de baseline. De maximale score voor deze test bedraagt 21. In bijlage 1 bevindt zich een voorbeeld van de PIPP-R.

COMFORTneo-schaal: Deze schaal scoort het comfort bij prematuren op basis van het gedemonstreerde gedrag van de subjecten. Er zijn vijf vaste parameters: alertheid, kalmte/agitatie, lichaamsbeweging, gezichtsspanning en spierspanning. Deze worden gescoord van 1 tot 5. Bijkomend wordt bij beademde kinderen de ademhalingsreactie

toegevoegd, dit wordt vervangen door huilen bij niet-beademde kinderen. De maximale score voor deze test bedraagt 30. De validiteit en betrouwbaarheid van de schaal werd eveneens bewezen^{12, 22}. Beide studenten kregen, met behulp van videomateriaal en een handleiding, training in het gebruik van beide meetinstrumenten.

De cut-off score voor pijn bij de COMFORTneo-schaal bedraagt 14, hiermee werd een goede sensitiviteit en specificiteit bekomen²⁰. Voor de PIPP-R gebruikt men een cut-off score van 7 voor matige pijn en een score van 12 of hoger voor ernstige pijn¹⁶. Het gebruik van beide meetinstrumenten is niet belastend voor de baby's aangezien er enkel observatie nodig is.

Secundaire uitkomstmaten

Patiëntenkarakteristieken, zoals geslacht, geboortegewicht, postmenstruele leeftijd bij geboorte (PMA), oorzaak van prematuriteit, PMA bij de start van de IPV-behandeling en voedingstoestand, werden eveneens geïnventariseerd.

Statistische analyse

De statistische verwerking van deze masterproef gebeurde met het programma JMP Pro 12. Om pijn tijdens de behandeling in te schatten, werd voor elk kind een gemiddelde score berekend. Die werd vergeleken met de cut-off scores die in de literatuur beschreven worden voor deze meetschalen. Daarna werd berekend welk percentage van de subjecten tot de groep behoorde die pijn ervaarde tijdens de behandeling.

Vervolgens werd het comfort voor en na de behandeling vergeleken. Hiervoor werd voor elk kind een gemiddelde berekend voor beide meetmomenten. Hiervoor werd de Wilcoxon Signed Rank Test toegepast.

Nadien werd onderzocht of bepaalde variabelen invloed hebben op het comfort tijdens de behandeling. Hiervoor werd de voedingstoestand, het geboortegewicht en de oorzaak van de prematuriteit gebruikt. Er werd in dit geval geen gemiddelde per kind berekend. De 45 metingen werden verwerkt, rekening houdend met het kindeffect. Om die reden werden mixed models toegepast.

Een significantieniveau van $p < 0.05$ en een betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95% werden ingesteld.

RESULTATEN

Karakteristieken van de deelnemers

Tabel 1. Overzicht van de algemene gegevens van de proefpersonen

Karakteristieken bij baseline	Subjecten (n=16)
Mannelijk, n (%)	6 (37.5)
Postmenstruele leeftijd geboorte, gemiddelde (SD), wk	29 (4)
Postmenstruele leeftijd 1 ^e meting, gemiddelde (SD), wk	32 (3)
Geboortegewicht, gemiddelde (SD), g	1376 (842)
Oorzaak prematuriteit, n (%) ○ Pre-eclampsie ○ Premature contracties ○ Preterm premature rupture of the outer membranes	○ 5 (31.3) ○ 6 (37.5) ○ 5 (31.3)
Aantal metingen per kind, gemiddelde (SD)	3 (2)

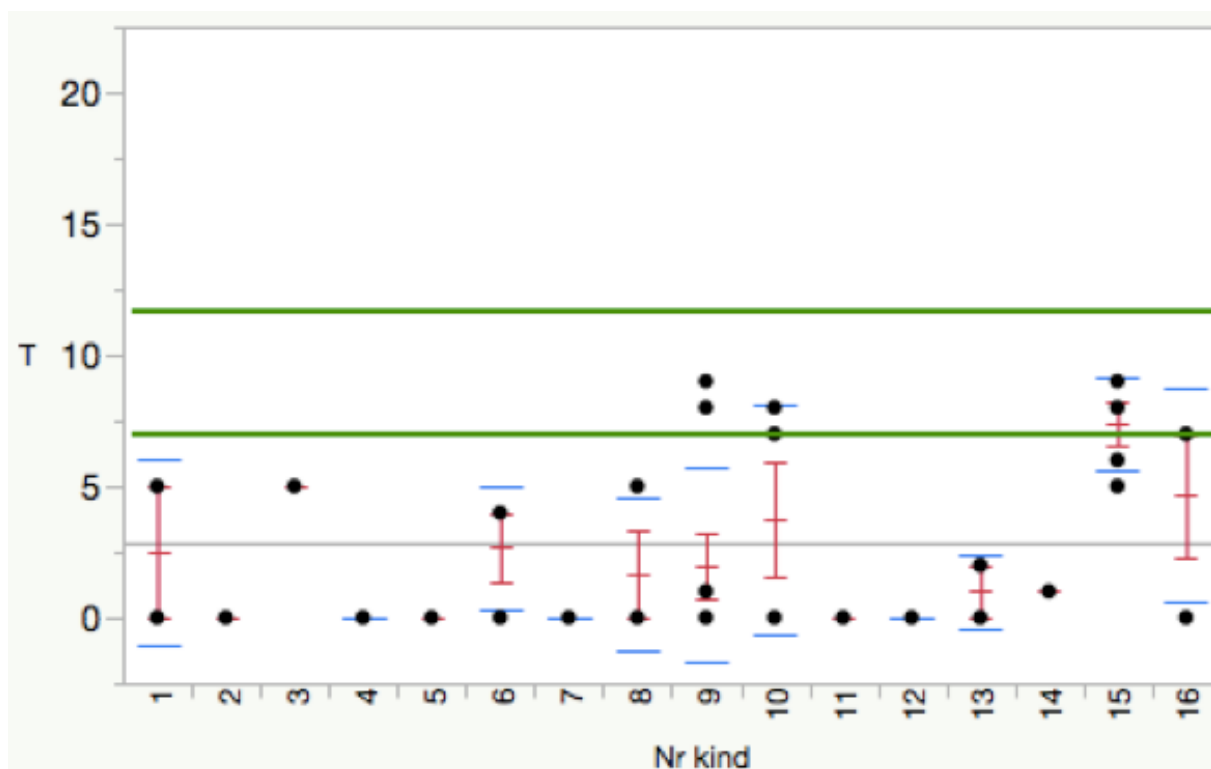
Er werden 16 subjecten geïnccludeerd waarbij de PMA bij geboorte varieerde tussen 25 en 37 weken. In totaal werden 45 metingen uitgevoerd. Per kind fluctueert het aantal observaties tussen 1 en 9.

Pijn tijdens de behandeling

PIPP-R

Na vergelijking van de gemiddelde pijnscores tijdens de behandeling, per kind, overschrijdt één subject van de zestien de grens voor matige pijn (score 7). Scores van 12 en hoger werden niet waargenomen (zie grafiek gem. score per kind PIPP-R).

Grafiek 1. Metingen tijdens de behandeling, per kind, met gemiddelde en standaarddeviatie (PIPP-R)

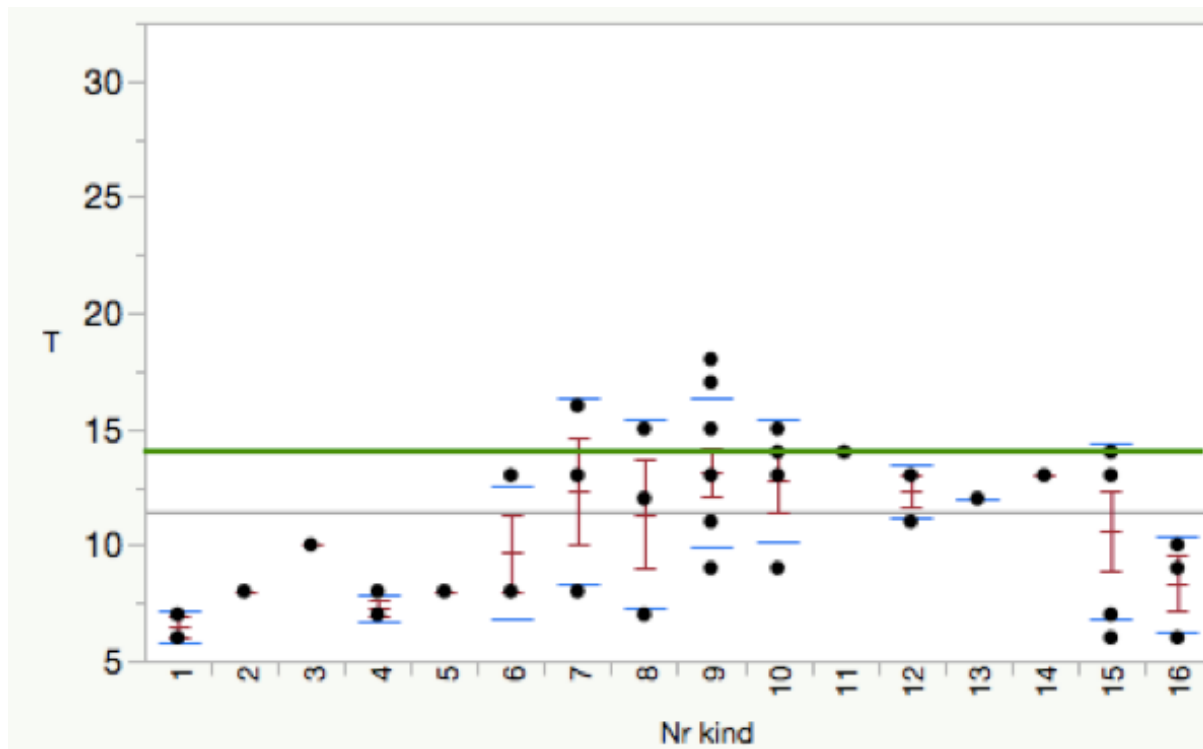


Rood = mean error bars, blauw = standaarddeviatie, grijs = algemeen gemiddelde, groen = cut-off scores, y-as = pijnscore tijdens IPV

COMFORTneo-schaal

De grenswaarde voor de COMFORTneo voor pijn bedraagt 14. Deze waarde werd eveneens bij hetzelfde subject overschreden. Alle andere subjecten scoorden gemiddeld lager dan 14 (zie grafiek gem. score per kind COMFORTneo).

Grafiek 2. Metingen per kind, met gemiddelde en standaarddeviatie (COMFORTneo)



Rood = mean error bars, blauw = standaarddeviatie, grijs = algemeen gemiddelde, groen = cut-off scores, T = score tijdens IPV

De mediaan van de PIPP-R was 0, met een spreiding van 0 tot 9. Voor de COMFORTneo bedroeg de mediaan 12 en werd een minimumscore van 6 en een maximumscore van 18 gemeten.

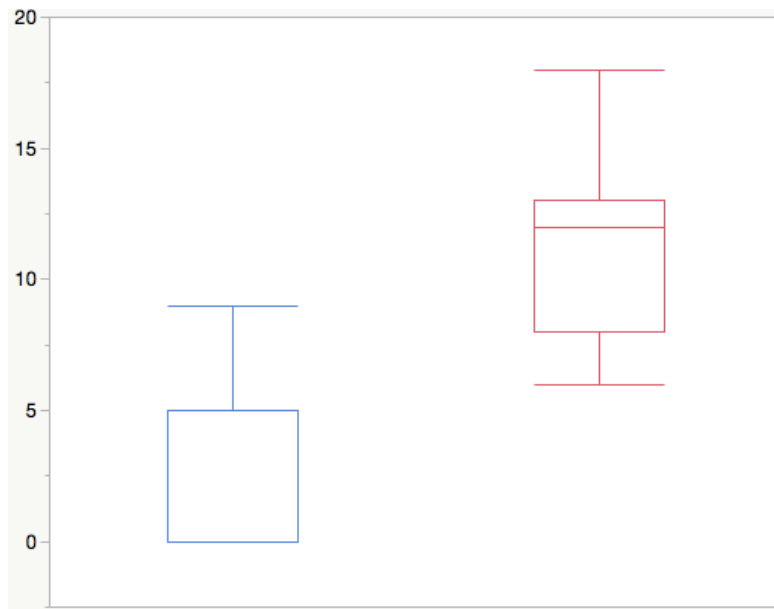


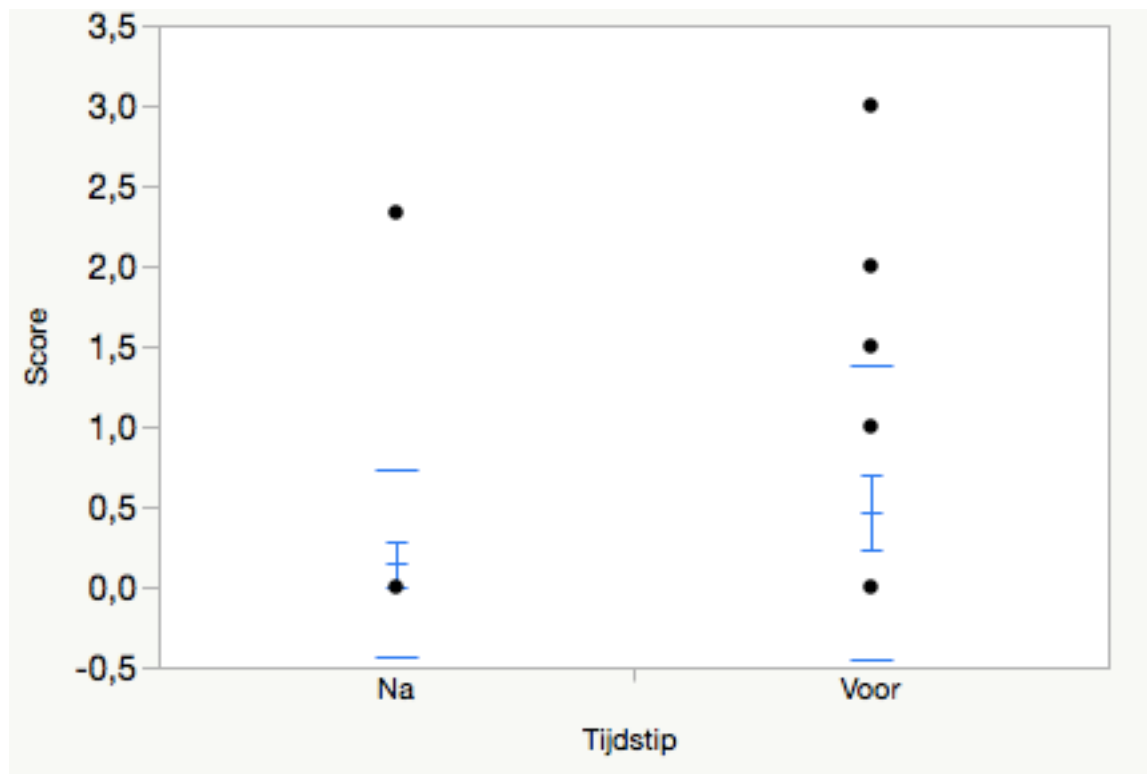
Fig. 1. Boxplot van alle metingen

Blauw = score PIPP-R, rood = score COMFORTneo

Comfortverandering door de behandeling

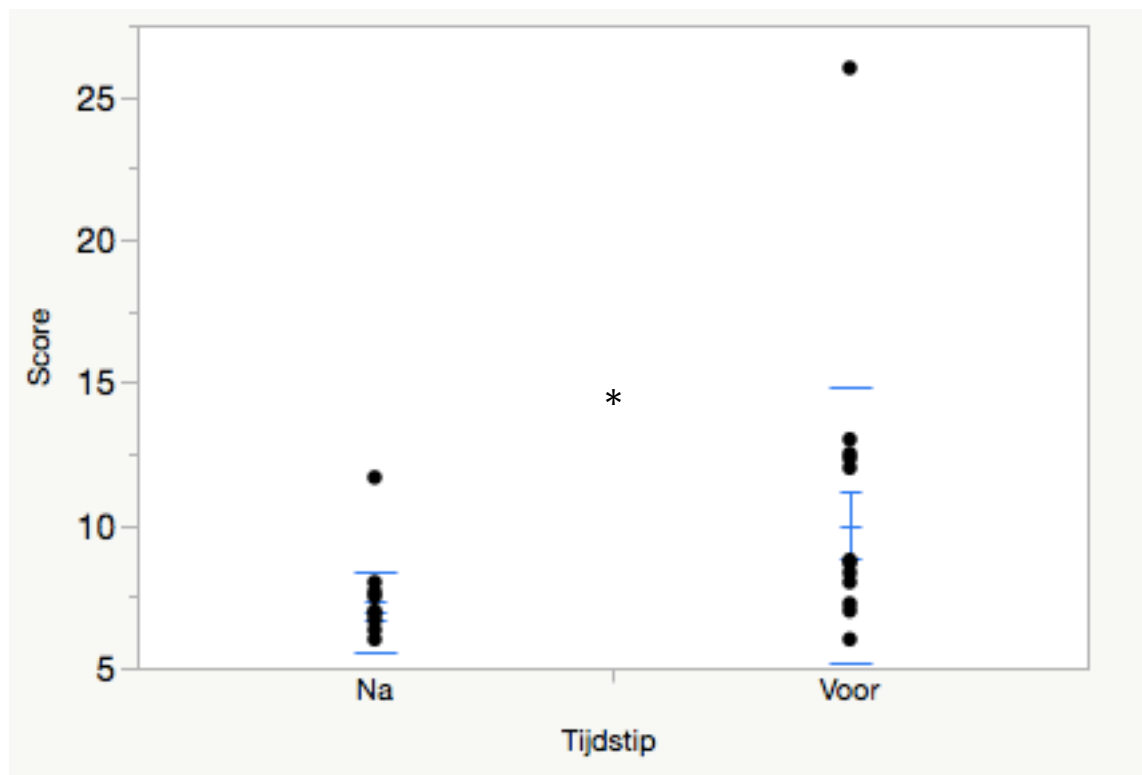
Aan de hand van de PIPP-R werd geen significant verschil tussen de groepen 'voor' en 'na' gevonden ($p = 0.2500$).

Grafiek 3. Gemiddelde en standaarddeviatie van de gemiddelde scores voor en na de behandeling (PIPP-R)



Bij de COMFORTneo werd een significant verschil tussen beide groepen vastgesteld ($p = 0.0112$). Hierbij is de gemiddelde score 'vóór' hoger dan de gemiddelde score 'na' ($p = 0.0056$).

Grafiek 4. Gemiddelde en standaarddeviatie van de gemiddelde scores voor en na de behandeling (COMFORTneo)



Correlatie Voedingstoestand - pijn/comfort

Voor pijnscores die bekomen werden met de PIPP-R-schaal werd geen significant verband gevonden tussen de voedingstoestand en de pijnscore ($p = 0.8175$).

Tabel 2. Output mixed model: voedingstoestand – pijnscore (PIPP-R)

Term	Estimate	Std Error	DFDen	t Ratio	Prob> t	95% Lower	95% Upper
Intercept	2,1897199	0,6703647	16,8	3,27	0,0046*	0,7741982	3,6052416
Voedingstoestand[0]	0,131197	0,5649251	41,6	0,23	0,8175	-1,009189	1,2715832

Bij de COMFORTneo-schaal werd een significant verband aangetoond tussen de voedingstoestand en de pijnscore ($p = 0.0012$). De algemene gemiddelde score bedroeg 10.51, voor nuchtere kinderen was de geschatte score 12.16 en voor gevoede kinderen 8.85.

Tabel 3. Output mixed model: voedingstoestand – pijnscore (COMFORTneo)

Term	Estimate	Std Error	DFDen	t Ratio	Prob> t	95% Lower	95% Upper
Intercept	10,507384	0,4637655	16,7	22,66	<,0001*	9,5277632	11,487005
Voedingstoestand[0]	1,6569185	0,4684301	35,3	3,54	0,0012*	0,7061982	2,6076387

Correlatie Geboortegewicht - comfort/pijn

Er werd geen significante relatie gevonden tussen het geboortegewicht en de pijnscore voor PIPP-R ($p = 0.9806$) en COMFORTneo ($p = 0.7643$).

Tabel 4. Output mixed model: geboortegewicht – pijnscore (PIPP-R)

Term	Estimate	Std Error	DFDen	t Ratio	Prob> t	95% Lower	95% Upper
Intercept	2,2464406	1,2267351	13,5	1,83	0,0893	-0,394519	4,8874004
geb gewicht (g)	-0,00002	0,0008119	17,0	-0,02	0,9806	-0,001733	0,0016931

Tabel 5. Output mixed model: geboortegewicht – pijnscore (COMFORTneo)

Term	Estimate	Std Error	DFDen	t Ratio	Prob> t	95% Lower	95% Upper
Intercept	11,043296	1,1372584	10,8	9,71	<,0001*	8,5347744	13,551817
geb gewicht (g)	-0,000232	0,0007607	14,8	-0,31	0,7643	-0,001856	0,0013911

Correlatie oorzaak prematuriteit - comfort/pijn

Er werd geen significant verband gevonden tussen de oorzaak van de prematuriteit en de pijnscore via PIPP-R ($p = 0.4652$ en $p = 0.0557$) en COMFORTneo ($p = 0.5325$ en $p = 0.0925$).

Tabel 6. Output mixed model: oorzaak prematuriteit – pijnscore (PIPP-R)

Term	Estimate	Std Error	DFDen	t Ratio	Prob> t	95% Lower	95% Upper
Intercept	10,794566	0,5701645	14,3	18,93	<,0001*	9,5739355	12,015197
Prematuriteit[1]	0,5709116	0,7549884	11,2	0,76	0,4652	-1,088068	2,2298913
Prematuriteit[2]	-1,684186	0,8122212	15,1	-2,07	0,0557	-3,414607	0,0462343

Tabel 7. Output mixed model: oorzaak prematuriteit – pijnscore (COMFORTneo)

Term	Estimate	Std Error	DFDen	t Ratio	Prob> t	95% Lower	95% Upper
Intercept	2,2989829	0,5915739	11,6	3,89	0,0023*	1,0051243	3,5928415
Prematuriteit[1]	-0,509455	0,7845613	8,9	-0,65	0,5325	-2,286592	1,2676825
Prematuriteit[2]	1,5383397	0,8433959	12,3	1,82	0,0925	-0,293842	3,3705216

DISCUSSIE

Deze studie was de eerste aanzet tot het onderzoeken van de pijnperceptie van prematuren tijdens een IPV-behandeling. Het objectiveren van de mate van pijn/discomfort, veroorzaakt door deze behandeling, is om allerlei redenen belangrijk, reeds hierboven besproken.

Wanneer de karakteristieken van de baby's vergeleken worden, varieert de PMA tussen 24 en 37 weken. Bij toekomstig onderzoek zou een onderscheid gemaakt kunnen worden op basis van de mate van prematuriteit. Het aantal metingen varieerde tussen één en negen. Om hiervoor te corrigeren, werd een gemiddelde score berekend per meetmoment.

Om de vraag te beantwoorden of IPV al dan niet als pijnlijk werd ervaren, werden de gemiddelde scores per kind vergeleken met de cut-off scores die in de literatuur beschreven worden. Slechts één kind overschreed de cut-off score voor beide schalen. Mogelijk kan dit aan andere factoren te wijten zijn, zoals medische toestand, voedingstoestand, omgevingsfactoren, medicatie, vermoeidheid,... Er werd namelijk ook een correlatie gevonden tussen de voedingstoestand en de pijnscore tijdens de behandeling voor de COMFORTneo-schaal. Er was geen correlatie tussen de voedingstoestand en de PIPP-R. Een mogelijke verklaring hiervoor is het verschil van scores tussen de COMFORTneo en PIPP-R. De PIPP-R houdt rekening met de baseline-gedragingen en fysiologische parameters. Het kind zal bij baseline reeds tekenen vertonen van honger en zal dus voor de behandeling al een hogere score behalen. In tegenstelling tot de PIPP-R houdt de COMFORTneo geen rekening met de baseline. Beide schalen werden nog niet met elkaar vergeleken in de literatuur. Afzonderlijk werden beide schalen onderzocht op het vlak van hun validiteit en betrouwbaarheid, die toereikend werden bevonden¹¹. De prematuren scoorden voor de behandeling eveneens significant hoger in vergelijking met de scores na de behandeling voor de COMFORTneo, niet voor de PIPP-R. Wellicht kan dit toegeschreven worden aan de verschillen tussen de manier van scoren tussen beide schalen. De PIPP-R houdt rekening met de baseline-gedragingen en de fysiologische parameters. De COMFORTneo scoort daarentegen enkel gedragscriteria op het moment zelf.

Enkele beperkingen van deze studie worden hieronder opgesomd. De eerste behandeling van elke prematuur werd niet altijd gemeten, bijvoorbeeld wanneer deze in het weekend plaatsvond. Mogelijk is er sprake van een evolutie van comfort naarmate het kind went aan de behandeling. Deze vraagstelling viel echter buiten het doel van dit onderzoek. Bij deze

studie was er een kleine steekproefgrootte (16 kinderen, 45 metingen). Het zou voor volgende studies een doel kunnen zijn om een grotere steekproef te bekomen. Ook het feit dat twee verschillende beoordelaars de testen afnamen, kan een beperking zijn. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid werd echter goed bevonden voor beide testen. De standaardisering van contextuele factoren is ook een werkpunt voor toekomstige studies. De verzorging, voedingsmomenten ... kunnen beter geregeld worden, zodat ze geen bias kunnen veroorzaken bij de metingen. De medische toestand van een kind kan eveneens de score van pijn beïnvloeden. Daarmee werd evenwel geen rekening gehouden.

Eén van de sterktes van de studie was dat beide beoordelaars de handleiding lazen van de pijnschalen en bijbehorende video's bekeken. Op die manier werd de inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid verhoogd.

CONCLUSIE

Er kan geconcludeerd worden dat IPVtherapie voor de meerderheid van de onderzoekspopulatie geen pijnlijke/oncomfortabele procedure is, gebaseerd op de metingen van de COMFORTneo-schaal en de PIPP-R tijdens de behandeling. Tevens levert deze therapie een significante toename in comfort volgens de COMFORTneo-schaal. Dit werd echter niet bevestigd door de PIPP-R. Er werd een significante correlatie gevonden tussen de pijnscore (COMFORTneo) en de voedingstoestand; dit was niet het geval voor de oorzaak van prematuriteit en het geboortegewicht.

REFERENTIELIJST

1. Birkrandt, D.J., Pope, J.F., Lewarski, J., Stegmaier, J. & Besunder, J.B. (1996). Persistent pulmonary consolidation treated with intrapulmonary percussive ventilation: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol*, 21, 246-249.
2. Brummelte, S., Grunau, R.E., Chau, V., Poskitt, K. J., Brant, R., Vinall, J., et al. (2012). Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*, 71, 385– 96.
3. De Oliviera, M. V. M., De Jesus, J. A. L., &Tristao, R. M. (2011). Psychophysical parameters of a multidimensional pain scale in newborns. *IOPScience*, 2015. Geraadpleegd op 4 januari 2015.
4. Deakins, K. & Chatburn, L. C. (2002). A Comparison of Intrapulmonary Percussive Ventilation and Conventional Chest Physiotherapy for the Treatment of Atelectasis in the Pediatric Patient. *Respir Care*, 47, 1162-1167.
5. 26. Drendel, A. L., Brousseau, D. C., &Gorelick, M.H. (2006). Pain assessment for pediatric patients in the emergency department. *Pediatrics*, 117, 1511–1518.
6. Emanuel, D. & Wielenga, J. (2010). COMFORT-schaal bij pasgeborenen: een review. *Verpleegkunde*, 2, 12-19.
7. Fitzgerald, M., Millard, C. & McIntosh, N. (1989). Cutaneous hyper- sensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anaesthesia. *Pain*, 39, 31–36.
8. Fitzgerald, M., Shaw, A. &MacIntosh, N. (1988). Postnatal development of the cutaneous flexor reflex: comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Dev Med Child Neurol.*, 30, 520–526.
9. Gibbins, S., Maddalena, P., Mouldsdales, W., Garrard, F., Mohamed, T. J., Nichols, A. et al. (2006). Pain assessment and pharmacologic management for infants with NEC: a retrospective chart audit. *Neonatal Netw*, 25, 339–345.

10. Gibbins, S., Stevens, B. J., Yamada, J., Dionne, K., Campbell-Yeo, M., Lee, G. et al. (2013). The Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R) - Initial Validation and Feasibility. *Clinical Journal of Pain*, 30, 238-243.
11. Gibbins, S., Stevens, B. J., Yamada, J., Dionne, K., Campbell-Yeo, M., Lee, G. et al. (2014). Validation of the Premature Infant Pain Profile-Revised (PIPP-R). *Early human development*, 90, 189-193.
12. Lopez, E., Gascoin, G., Flamant, C., Merhi, M., Tourneux, P., & Baud, O. (2013). Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatrics*, 13, 165. doi:10.1186/1471-2431-13-165.
13. McNair, C., Ballantyne, M., Dionne, K., Stephens, D., & Stevens, B. (2004). Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89, 537-541.
14. Nader, R. & Craig, K. D. (2008). Infant Pain Expression Throughout the First Year of Life. *Saarbrücken: VDM Verlag Dr Müller Aktiengesellschaft & Co KG*, 1–104.
15. Pallant, J.F., Keenan, A. & Misajon, R. (2009). Measuring the impact and distress of osteoarthritis from the patients' perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7, 37.
16. Pasero C. (2002). Pain assessment in infants and young children: premature infant pain profile. *American journal of nursing.*, jrg. 102, nr. 9 (2002) ; p. 105-106
17. Slater, R., Fabrizi, L., Worley, A., Meek, J., Boyd, S. & Fitzgerald, M. (2010). Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age- matched term-born infants. *Neuroimage*, 52, 583–589.
18. Stevens, B., Johnston, C., Taddio, A., Gibbins, S., & Yamada, J. (2010). The Premature Infant Pain Profile: Evaluation 13 Years After Development. *Clinical*

Journal of Pain, 26, 813-830.

19. Stevens, B. & Lee, G. Y. (2014). Neonatal pain measurement. Oxford textbook of paediatric pain. Oxford: Oxford University Press.
20. Van Dijk M1, Roofthoof DW, Anand KJ, Guldemon F, de Graaf J, Simons S, de Jager Y, van Goudoever JB, Tibboel D. (2009). Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain* 25, Number 7, September 2009, pp.607-615.
21. Vederhus, B. J., Elde, G. E. & Natvig, G. K. (2006). Psychometric testing of a Norwegian version of the Premature Infant Pain Profile: an acute pain assessment tool. A clinical validation study. *Int J Nurs Pract*, 12, 334-344.
22. 10. Wielenga, J.; De Vos, R.; de Leeuw, R.; De Haan, R. (2004). COMFORT Scale: A Reliable and Valid Method to Measure the Amount of Stress of Ventilated Preterm Infants. *Neonatal Network*, Number 2 / March/April 2004, pp. 39-44(6).

BIJLAGEN

Bijlage 1: PIPP-R

The Premature Infant Pain Profile: Revised

Infant Indicator	Indicator Score				Infant Indicator Score
	0	+1	+2	+3	
Change in Heart Rate (bpm) Baseline: _____	0 - 4	5 - 14	15 - 24	>24	
Decrease in Oxygen Saturation (%) Baseline: _____	0 - 2	3 - 5	6 - 8	>8 or increase in O ₂	
Brow Bulge (Sec)	None (<3)	Minimal (3 - 10)	Moderate (11 - 20)	Maximal (>20)	
Eye Squeeze (Sec)	None (<3)	Minimal (3 - 10)	Moderate (11 - 20)	Maximal (>20)	
Naso-Labial Furrow (Sec)	None (<3)	Minimal (3 - 10)	Moderate (11 - 20)	Maximal (>20)	
* Sub-total Score:					
Gestational Age (Wks + Days)	>36 wks	32 wks - 35 wks, 6d	28 wks - 31 wks, 6d	<28wks	
Baseline Behavioural State	Active and Awake	Quiet and Awake	Active and Asleep	Quiet and Asleep	
** Total Score:					

* Sub-total for physiological and facial indicators. If Sub-total score > 0, add GA and BS indicator scores.

** Total Score: Sub-total Score + GA Score + BS Score

Scoring instructions

Step 1: Observe infant for **15 seconds at rest** and assess vital sign indicators [highest heart rate (HR) and lowest O₂ Saturation (O₂ SAT)] and behavioural state.

Step 2: Observe infant for **30 seconds after procedure** and assess **change** in vital sign indicators [maximal HR, lowest O₂ SAT and duration of facial actions observed].

* If infant requires an increase in oxygen at any point before or during procedure, they receive a score of 3 for the O₂ SAT indicator

Step 3: Score for corrected gestational age (GA) and behavioural state (BS) if the sub-total score > 0.

Step 4: Calculate total score by adding **Sub-total Score + BS Score**.

Bijlage 2: COMFORTneo-schaal

COMFORTNeo schaal	meting
1. ALERTHEID Rustige slaap (ogen dicht, geen gezichtsbewegingen) Actieve slaap (ogen dicht, gezichtsbewegingen) Rustig wakker (ogen open, geen gezichtsbewegingen) Actief wakker (ogen open, gezichtsbewegingen) Wakker en hyperalert	1 2 3 4 5
2. KALMTE/AGITATIE Kalm (kind helder en rustig) Licht angstig (kind toont lichte onrust) Angstig (kind lijkt onrustig, kan zich beheersen) Zeer angstig (kind lijkt zeer onrustig, kan zich nog net beheersen) Panikerig (ernstige onrust met verlies van beheersing)	1 2 3 4 5
3A. ADEMHALINGSREACTIE (alleen bij beademde kinderen) Geen spontane ademhaling Spontane ademhaling aan de beademing Onrust of verzet tegen beademing Ademt actief tegen de beademing in of hoest regelmatig Vechten tegen de beademing	1 2 3 4 5
3B. HUILEN (bij niet beademde kinderen) Geen hullen Zwakjes hullen Zacht hullen of kreunen Stevig hullen Intens hullen of krijzen	1 2 3 4 5
4. LICHAAMSBEWEGING Geen of minimale beweging Weinig (3 of minder) kleine bewegingen van armen en/of benen Frequente (meer dan 3) kleine bewegingen van armen en/of benen Weinig (3 of minder) heftige bewegingen met armen en/of benen Frequente (meer dan 3) heftige bewegingen met armen en/of benen (eventueel ook met gehele lichaam)	1 2 3 4 5
5. GEZICHTSSPANNING Gezichtsspieren volkomen ontspannen, mond ontspannen geopend Normale spanning van het gezicht Samengeknepen ogen, frons voorhoofd (niet aanhoudend) Samengeknepen ogen, frons voorhoofd (aanhoudend) Gezichtsspieren verwrongen en in een grimas (samen geknepen ogen, fronsend voorhoofd, mond open, plooi tussen neus en mond)	1 2 3 4 5
6. SPIERSPANNING (observatie) Spieren volledig ontspannen (handjes open, kwijlen, mond open) Verminderde spierspanning; minder weerstand dan normaal Normale spierspanning Verhoogde spierspanning (gespannen vuisten en/of gespannen kromme tenen) Extreme spierspanning (stijfheid en buiging van vingers en/of tenen)	1 2 3 4 5
TOTALE SCORE COMFORT Schaal	
Numerieke score mate van discomfort (pijn en/of stress)	

Bijlage 3: VDR-toestel





Commissie Medische Ethiek
Schiepse Bos 6
B-3600 Genk
Tel: 089-32 15 09 (secretariaat)
ec.submission@zol.be (secretariaat)

Ziekenhuis Oost-Limburg
t.a.v. Dr. Van Hoestenbergh
Schiepse Bos 6
3600 GENK

Titel studie: Pijnperceptie bij prematuren tijdens IPV behandeling

u. kenmerk	o. kenmerk	eudract/B-nr	datum	kopie
	15/089U	B371201526774	14/01/2016	zie "CC"

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte

Na inzage van de bijkomende informatie en/of aangepaste documenten met betrekking tot bovenvermeld dossier (uw schrijven van 12/01/2016) is het Comité Medische Ethiek van het Ziekenhuis Oost-Limburg van oordeel dat voorgestelde studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Na raadpleging van de ethische comités van de andere deelnemende centra verleent zij dan ook een gunstig advies voor deze studie.

Dit gunstig advies betreft onder meer:

- a) Patiënteninformatie en toestemmingsformulier versie 2 dd. 08/01/2016
- b) Protocol versie 1 dd. 09/11/2015

Zowel onze opmerkingen als de opmerkingen van de lokale ethisch comités werden voorgelegd aan de hoofdonderzoeker. Wij zijn van mening dat in de finale documenten voldoende rekening werd gehouden met deze opmerkingen.

De commissie medische ethiek bevestigt dat ze volgens de ICH-GCP principes werkt.

Dit gunstig advies van het Comité houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient u er over te waken dat uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.



Commissie Medische Ethiek
Schiepse Bos 6
B-3600 Genk
Tel: 089-32 15 09 (secretariaat)
ec.submission@zol.be (secretariaat)

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het Comité Medische Ethiek moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Indien de studie niet binnen het jaar beëindigd is, vereist de ICH-GCP dat een jaarlijks vorderingsrapport aan de commissie wordt voorgelegd.

Tenslotte verzoeken wij u ons mee te delen indien een studie niet wordt aangevat, of wanneer ze wordt afgesloten of vroegtijdig onderbroken (met opgave van eventuele reden).

Met vriendelijke groeten


~~Comité Medische Ethiek~~
~~Ziekenhuis Oost-Limburg~~
~~Schiepse Bos 6~~
~~3600 Genk~~

Dr. P. Noyens
Voorzitter Comité Medische Ethiek

CC: Mevr. Monique Van Erum / ZOL

Informed Consent

Informatiebrochure en toestemmingsverklaring *“Pijnperceptie bij prematuren tijdens IPV behandeling.”*

Geachte ouders,

U wordt uitgenodigd deel te nemen aan een studie die evalueert hoe uw kindje de ademhalingsfysiotherapie met percussie-ventilatie ervaart. Vooraleer u toestemming geeft om uw kindje aan deze studie te laten deelnemen is het belangrijk dat u dit formulier leest. Hierin worden de onderzoeken en de doelstelling van deze studie beschreven. Indien deze informatiebrochure informatie bevat die u niet begrijpt, zijn wij uiteraard bereid deze nader te verklaren.

Achtergrond van de studie

Ademhalingsproblemen zijn frequent voorkomend bij prematuur geboren kinderen. Dit komt doordat hun longen nog immatuur zijn bij de geboorte. Bijgevolg hebben zij ondersteuning nodig om een optimale gasuitwisseling te verzekeren. De beademing en surfactant-therapie die ze krijgen, kunnen echter leiden tot toegenomen slijmophoping in de kleine luchtwegen. Dit veroorzaakt op zijn beurt opnieuw gas-uitwisselingsproblemen. We behandelen hiervoor door middel van ademhalingskinesitherapie met intrapulmonale percussieventilatie (IPV). Deze techniek is veiliger voor de patientjes en lijkt efficiënter om de longen open te krijgen zonder ze te beschadigen. Daarnaast stellen de neonatologen, verpleegkundigen en kinesitherapeuten die tewerkgesteld zijn op de neonatale afdeling in het ZOL te Genk verbeteringen vast op vlak van comfort tijdens en na behandelingen met IPV.

Doel van de studie

IPV-ademhalingstherapie is volgens onze klinische ervaring absoluut niet ongemakkelijk voor de patiënt en we hebben eerder de indruk dat dit zelfs comfortabel is voor de kinderen. Hierrond werd er tot op heden echter nog geen wetenschappelijk onderzoek verricht. “Daarom wensen we met deze studie na te gaan of IPV inderdaad goedverdragen wordt en of dit de kinderen meer ademhalingscomfort biedt.

We zullen deze onderzoeksvraag trachten te beantwoorden aan de hand van onderstaand onderzoeksprotocol:

Uw baby krijgt afhankelijk van zijn of haar toestand één of twee keer per dag een IPV behandeling, dit gebeurt in de voor- en/of namiddag. De duur van deze behandeling is eveneens afhankelijk van de toestand van uw kindje. De gemiddelde behandelingsduur

bedraagt 20 minuten. Voor, tijdens en na de behandeling worden pijn en comfort gescoord met behulp van de PIPP-R en de COMFORTneo schaal. Dit zijn gevalideerde meetschalen die gebaseerd zijn op observatie van het gedrag van het kindje evenals bepaalde fysiologische parameters.

- 1/ De eerste meting gebeurt voordat er een handeling wordt uitgevoerd met de baby .
- 2/ De volgende meting wordt tien minuten na de start van de behandeling afgenomen.
- 3/ De laatste score gebeurt één uur na de behandeling .

Indien het kindje meerdere behandelingen per dag krijgt, wordt er enkel tijdens de namiddag gescoord. De eerste metingen gebeuren bij aanvang van de IPV therapie en worden herhaald gedurende 14 dagen. De scores worden afgenomen door mensen die voorhand een training kregen in het gebruik van beide meetschalen.

Wie kan deelnemen?

Alle kinderen geboren onder de leeftijd van 34 weken zwangerschapsduur, die op de NICU te Genk werden opgenomen en IPV-ademhalingstherapie krijgen.

Studieverloop en metingen in kader van de studie?

Wanneer u toestemming geeft voor deze studie zal uw kindje op exact dezelfde manier worden behandeld dan wanneer het niet deelneemt aan de studie.

De namen van de kinderen en de medische gegevens van de zwangerschap en bevalling zullen gecodeerd worden, zodat uw privacy bewaard blijft. Alle verzamelde gegevens worden vertrouwelijk behandeld.

De lijst waarop de toegekende codes aan de namen gekoppeld worden , wordt apart bewaard op het secretariaat neonatologie en vertrouwelijk behandeld.

Mogelijke risico's of voordelen van deelname aan de studie

Er zijn geen risico's verbonden aan dit onderzoek. Uw kindje zal dezelfde zorgen ontvangen als wanneer hij/zij niet aan het onderzoek zou deelnemen.

Vergoeding

Het deelnemen zal geen extra kosten met zich mee brengen. Er wordt dan ook geen financiële vergoeding voorzien voor uw deelname.

Vrijwillige deelname

Uw toestemming tot deelname van uw kindje is geheel vrijwillig en u hebt het recht deze deelname te weigeren. Indien u aanvaardt om eraan deel te nemen, zal u deze informatiebrief krijgen om te bewaren en zal er u, mama en papa, gevraagd worden om het aangehecht toestemmingsformulier te ondertekenen.

U heeft het recht om op elk ogenblik de studie te verlaten. Zelfs nadat u het toestemmingsformulier ondertekend heeft. U hoeft geen reden te geven voor het intrekken

van uw toestemming tot deelname. Het intrekken van uw toestemming zal geen enkel nadeel met zich meebrengen: noch op de kwaliteit van zorg voor uw kind, noch op de relatie met de arts die uw kind behandelt. De verzamelde gegevens over uw kindje zullen na terugtrekking uit de studie vernietigd worden.

Verzekering

Conform de Belgische wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004, is de opdrachtgever foutloos aansprakelijk voor alle schade die de deelnemende patient en/of zijn rechthebbenden oplopen en die rechtstreeks dan wel onrechtstreeks verband houdt met de studie. De opdrachtgever van deze studie (ZOL ST Jan) heeft een verzekering afgesloten bij Ethias die deze aansprakelijkheid dekt.

Contactpersonen

Deze studie wordt uitgevoerd onder toezicht van dr . pediater-neonatoloog R . Van Hoestenbergh, verbonden aan het ziekenhuis Oost-Limburg. Het onderzoek gebeurt in samenwerking met masterstudenten van de opleiding revalidatiewetenschappen en kinesitherapie van Universiteit-Hasselt, die deze studie uitvoeren in het kader van hun masterproef.

Dr. Marie-Rose Van Hoestenbergh
Ziekenhuis Oost Limburg
Schiepse Bos 6
3600 Genk
marie-rose.vanhoestenbergh@zol.be

Bescherming van de persoonlijke levenssfeer

In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en zal u toegang krijgen tot de van u verzamelde gegevens. Alle gegevens zullen met het grootste respect voor de privacy worden behandeld. Wij verzekeren dat de gegevens gebruikt in het kader van dit onderzoek vertrouwelijk verwerkt worden. Elke deelnemende proefpersoon krijgt een code, die verder gebruikt wordt in de gegevensverwerking. Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor medische ethiek en de bevoegde overheden hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures en /of de gegevens te controleren. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan.

Enkel gecodeerde gegevens van de deelnemer worden doorgegeven aan derden (bijv. bij publicatie). Dit teneinde de anonimiteit van elke deelnemer te kunnen verzekeren.

Ethische Commissie

Deze studie is beoordeeld en goed gekeurd door het comité voor medische ethiek Ziekenhuis Oost-Limburg en het ethisch comité van Universiteit Hasselt.

Toestemmingsverklaring

(kopie ouders)

“Pijnperceptie bij prematuren tijdens IPV-behandeling”

Hierbij bevestigen wij , ondergetekenden dat we de informatie-brief gelezen en begrepen hebben. Indien er nog onduidelijkheden waren, kon ik aanvullende vragen stellen. Deze werden genoeg beantwoord.

Ik ben duidelijk ingelicht over het doel van de studie. Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk verwerkt zullen worden.

Ik geef toestemming dat mijn kind mag deelnemen aan deze studie . Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen de deelname van mijn kind aan dit onderzoek stop te zetten, zonder dat dit nadelige gevolgen heeft. Mijn kind blijft dezelfde zorgen ontvangen.

Ik heb voldoende tijd gehad om te beslissen over deelname aan dit onderzoek.

Ik heb een kopie ontvangen van het informatie- en toestemmingsformulier

Datum: / /

Handtekening Vader..... Moeder

(evt Voogd.....)

Ik bevestig dat ik de ouders van de proefpersoon volledig geïnformeerd heb over het onderzoek. Ik zal resterende vragen over het onderzoek naar mijn beste vermogen beantwoorden..

De proefpersoon zal na een eventueel voortijdig stopzetten van de deelname aan het onderzoek geen nadelige gevolgen hiervan ervaren.

De ouders ontvingen een kopie van dit toestemmingsformulier.

Datum ... / ... / ...

Handtekening Onderzoeker.....

Toestemmingsverklaring

(kopie onderzoeker)

"Pijnperceptie bij prematuren tijdens IPV-behandeling."

Hierbij bevestigen wij , ondergetekenden dat we de informatiebrief gelezen en begrepen hebben. Indien er nog onduidelijkheden waren, kon ik aanvullende vragen stellen. Deze werden genoeg beantwoord.

Ik ben duidelijk ingelicht over het doel van de studie. Ik weet dat de gegevens en resultaten van het onderzoek alleen anoniem en vertrouwelijk verwerkt zullen worden.

Ik geef toestemming dat mijn kind mag deelnemen aan deze studie . Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen de deelname van mijn kind aan dit onderzoek stop te zetten, zonder dat dit nadelige gevolgen heeft. Mijn kind blijft dezelfde zorgen ontvangen.

Ik heb voldoende tijd gehad om te beslissen over deelname aan dit onderzoek.

Ik heb een kopie ontvangen van het informatie- en toestemmingsformulier

Datum: / /

Handtekening Vader..... Moeder

(evt Voogd.....)

Ik bevestig dat ik de ouders van de proefpersoon volledig geïnformeerd heb over het onderzoek. Ik zal resterende vragen over het onderzoek naar mijn beste vermogen beantwoorden..

De proefpersoon zal na een eventueel voortijdig stopzetten van de deelname aan het onderzoek geen nadelige gevolgen hiervan ervaren.

De ouders ontvingen een kopie van dit toestemmingsformulier.

Datum ... / ... / ...

Handtekening Onderzoeker.....

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Pijnperceptie tijdens de IPVtherapie bij prematuren

Richting: **master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen**

Jaar: **2016**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

Haesen, Daisy

Savenay, Karlien

Datum: **16/06/2016**