

VU Research Portal

Early-life endocrine regulation and neurodevelopmental outcomes

Hollanders, J.J.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Hollanders, J. J. (2020). *Early-life endocrine regulation and neurodevelopmental outcomes*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

ACHTERGROND

Dit proefschrift is gebaseerd rond de hypothese dat gebeurtenissen vroeg in het leven effecten kunnen hebben op de gezondheid (en het risico op aandoeningen) op latere leeftijd.

Te vroeg geboren kinderen (prematuren, geboren met een zwangerschap van minder dan 37 weken) vormen binnen deze hypothese een interessante groep. Daar waar zij namelijk normaal gesproken nog veilig in de baarmoeder zouden zitten, worden ze nu blootgesteld aan medicatie, operaties, injecties en infecties, terwijl ze moeite hebben met zelfstandig ademen en al hun organen nog onrijp zijn.

In Nederland werden er in 2017 11.978 kinderen te vroeg geboren, waarvan er 2.274 extreem prematuur (zwangerschapsduur <32 weken) geboren werden. Dankzij een verbeterde zorg overleven er steeds meer kinderen hun vroeggeboorte, en er is daardoor steeds meer aandacht voor de langetermijneffecten van vroeggeboorte; het is bekend dat kinderen die prematuur geboren werden een hogere kans hebben op gedrags- en groeiproblemen, en een hoger risico hebben op hart- en vaatzieken. Het is belangrijk om uit te zoeken welke factoren rondom vroeggeboorte bijdragen aan dit verhoogde risico, en het is evengoed belangrijk welke factoren hiertegen beschermen. De uitkomsten op lange termijn bij prematuren zijn waarschijnlijk het optimaalst op het moment dat de normale omstandigheden (fysiologie) zoveel als mogelijk kunnen worden nagebootst, en het is daarom belangrijk om de normale fysiologie goed te begrijpen.

In dit proefschrift hebben we een deel van deze fysiologie bij pasgeborenen onderzocht, samen met andere factoren die kunnen bijdragen aan of helpen met het voorkomen van de nadelige gevolgen van prematuriteit, waarbij de focus lag op de hormoonhuishouding (endocriene regulatie) in het vroege leven.

SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN

Deel 1: Stresshormoonhuishouding in het vroege leven

In **hoofdstuk 2** hebben we gekeken naar de hoeveelheid stresshormonen cortisol en cortison gemeten in haar van pasgeboren baby's. We vonden dat naarmate de zwangerschapsduur langer is, de hoeveelheid stresshormoon in het haar van baby's ook toeneemt. Dit past bij een hypothese dat stijgende stresshormoonconcentraties bij de baby de bevalling in gang kan zetten. In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken naar het verband tussen stresshormoon gemeten in haar en ervaren stress van de moeder tijdens de zwangerschap. Bij baby's zaten er minder stresshormonen in de haren als de moeder een verhoogde hoeveelheid stress had ervaren tijdens de zwangerschap, terwijl bij moeders de stresshormoonconcentratie juist hoger was. De resultaten van deze twee

onderzoeken suggereren dat stresshormoon gemeten in haar bij pasgeboren baby's kunnen helpen bij het vormen van een beeld van de stresshormoonhuishouding tijdens de zwangerschap.

Baby's worden tijdens de zwangerschap blootgesteld aan stresshormonen van moeder, maar ook na de bevalling kunnen ze in aanraking komen met de stresshormonen van moeder door middel van borstvoeding. In **hoofdstuk 4** hebben we alle tot nog toe bekende onderzoeken naar het effect van stresshormoon in borstvoeding op het kind samengevat. We kwamen echter ook tot de conclusie dat de meeste van deze onderzoeken niet optimaal zijn uitgevoerd. Onze onderzoeksgroep heeft eerder aangetoond dat de stresshormonen in moedermelk het ritme volgen dat stresshormonen ook hebben in bloed: een hoge concentratie in de (vroeg) ochtend, en lage concentraties in de avond en nacht. Geen enkele van de studies die zijn gedaan naar de effecten van borstvoeding op de nakomelingen hield rekening met dit ritme. Daarnaast zijn de stresshormonen niet op de meest optimale manier bepaald. We hebben er dan ook voor gepleit om in vervolgonderzoeken rekening te houden met het ritme van stresshormonen in borstvoeding, en om de stresshormonen met een sensitieve meetmethode te bepalen.

Wij hebben zelf een onderzoek gedaan naar het effect van het ritme van stresshormonen in borstvoeding op kinderen. We hebben eerst gekeken of er een verband bestaat tussen voedingsbestanddelen (koolhydraten, eiwit en vet) en stresshormonen in melk in **hoofdstuk 5**, welke we niet gevonden hebben. Daarna hebben we in **hoofdstuk 6** gekeken naar de relatie tussen het ritme van stresshormonen in borstvoeding en in het speeksel van kinderen op de leeftijd van 1 maand. Er zijn enkele aanwijzingen dat er een verband bestaat, en dat stresshormonen in moedermelk dus mogelijk een rol spelen in de ontwikkeling van het ritme in kinderen, maar heel sterk zijn deze verbanden niet. We vonden wel dat er op groepsniveau in de kinderen een ander ritme aanwezig is dan bij volwassenen. Er werd namelijk niet alleen een piek in de ochtend gezien, maar ook in de avond. Dit ritme is mogelijk een uiting van de ontwikkeling van een volwassen stresshormoonritme vanuit een foetaal stresshormoonritme. In **hoofdstuk 7 en 8** hebben we vervolgens gekeken naar het verband tussen het ritme van stresshormoon in moedermelk en de lichaamssamenstelling, gedrag en slaap van de kinderen op de leeftijd van 3 maanden. Wij vonden geen relaties, wat erop kan wijzen dat stresshormonen in moedermelk geen significante invloed uitoefenen op kinderen. Het kan ook liggen aan het feit dat we weinig moeder-kindparen in ons onderzoek hadden en we de uitkomstmaten (lichaamssamenstelling, gedrag en slaap) op vrij jonge leeftijd hebben bepaald.

Deel 2: Stresshormoonhuishouding en sekse

Het is bekend dat de stresshormoonhuishouding verschilt tussen volwassen mannen en vrouwen. Echter, bij te vroeg geboren kinderen zijn er ook al verschillen in uitkomsten tussen jongens en meisjes; jongens hebben bijvoorbeeld een grotere kans op

overlijden. In **hoofdstuk 9 en 10** hebben we gekeken naar sekseverschillen in stresshormoonconcentraties zonder stimulatie en bij stresstesten. Dit hebben wij gedaan door een overzicht te maken van de tot nog toe bekende literatuur (een systematisch review) en door met al die data nieuwe analyses te doen (een meta-analyse). We vonden dat er op de kinderleeftijd al verschillen zijn in zowel ongestimuleerde stresshormoonconcentraties als in concentraties tijdens en na stresstesten. Deze verschillen lijken – in ieder geval voor de ongestimuleerde concentraties – onder invloed van de puberteit te veranderen. De aanwezigheid van deze verschillen zou een deel van de sekseverschillen in uitkomsten bij vroeggeboorte kunnen verklaren. Het is ook bekend dat mannen en vrouwen een ander risicoprofiel hebben voor bepaalde aandoeningen, en de aanwezigheid van sekseverschillen in stresshormoonhuishouding kan ook daar een (deel van een) verklaring voor zijn. Echter, het vergelijken van de studies, met name wat betreft de stresshormoonconcentraties tijdens en na stresstesten, werd bemoeilijkt door het feit dat er veel verschillende protocollen werden gehanteerd en ook de rapportage van de resultaten niet uniform was. We hebben er dan ook voor gepleit dat het belangrijk is om de stressprotocollen en rapportage van resultaten te standaardiseren.

Deel 3: Schildklierhormoonhuishouding in het vroege leven bij te vroeg geboren kinderen

Bij te vroeg geboren kinderen zijn hun organen nog onrijp. Zo ook hun schildklier: bij te vroeg geboren kinderen kan het voorkomen dat er een tijdelijke dip is in de concentratie van schildklierhormonen. Schildklierhormonen zijn belangrijk voor de hersenontwikkeling, zoals is gebleken bij kinderen die geen schildklierhormoon kunnen aanmaken, of wiens moeders tijdens de zwangerschap een lage concentratie schildklierhormoon hebben. Het is uit eerdere onderzoeken bekend dat de tijdelijke dip in schildklierhormoon bij te vroeg geboren kinderen op de kinderleeftijd kan leiden tot problemen in de ontwikkeling. Wij hebben in **hoofdstuk 11 en 12** onderzocht of deze ontwikkelingsproblemen ook nog aanwezig zijn op 19-jarige leeftijd. Er werden geen verschillen gevonden wat betreft IQ en motorische ontwikkeling. Er werden wel wat meer gedragsproblemen gevonden: als er een dip in schildklierhormoon had plaatsgevonden, dan hadden deze kinderen een grotere kans om zich wat meer teruggetrokken (internaliserend) te gedragen. Wij vonden dit echter geen reden om te pleiten voor screening op deze tijdelijke dip bij te vroeg geboren kinderen.

Deel 4: Groei in het vroege leven en (neurologische) ontwikkeling

Kinderen kunnen om verschillende redenen worden opgenomen op de neonatale intensive-careafdeling: ze zijn bijvoorbeeld te vroeg geboren, of hun geboortegewicht is te laag. Veel onderzoeken naar vroeggeboorte bekijken of kinderen geschikt zijn om mee te doen aan de studie op basis van zwangerschapsduur. Echter, sommige studies

laten kinderen ook meedoen op basis van geboortegewicht. Twee veelgebruikte termen bij studies naar te vroeg geboren kinderen zijn zeer prematuur (zwangerschapsduur < 32 weken) en zeer laag geboortegewicht (geboortegewicht < 1500 gram). Het is al bekend dat de uitkomsten op vroege termijn verschillen tussen deze twee termen. Wij hebben in **hoofdstuk 13 en 14** onderzocht of deze twee termen ook leiden tot verschillende uitkomsten op lange termijn. We vonden dat kinderen die zeer prematuur waren verschilden qua groeipatroon en uiteindelijke lengte met kinderen die geboren waren met een zeer laag geboortegewicht. Daarnaast werden er verschillen gevonden in de neurologische ontwikkeling: IQ en gedrag verschilden tussen deze twee termen, alhoewel er geen verschil werd gevonden qua opleidingsniveau en maatschappelijk functioneren. Wij hebben er dan ook voor gepleit om in de toekomst onderzoeken naar vroeggeboorten alleen te doen in kinderen die zijn geselecteerd op basis van zwangerschapsduur en niet op geboortegewicht. Op deze manier kan de echte impact van vroeggeboorte veel beter onderzocht worden.

Gelukkig is de zorg op de neonatale intensive-careafdelingen enorm verbeterd. Of dit ook gevolgen heeft gehad voor de groei van kinderen en hun neurologische ontwikkeling hebben we onderzocht in **hoofdstuk 15**. We vonden dat ongunstige groeipatronen (normaal geboortegewicht met groeivertraging na de geboorte, of een laag geboortegewicht zonder groeiversnelling) minder vaak voorkomen in een groep te vroeg geboren kinderen uit 2003 in vergelijking met te vroeg geboren kinderen in 1983. Echter, het verband tussen deze groeipatronen en neurologische uitkomsten was niet veranderd in die 20 jaar. Het is dus erg belangrijk om gunstige groeipatronen na te streven bij te vroeg geboren kinderen.

CONCLUSIE

In dit proefschrift hebben we gekeken naar stresshormoonhuishouding. We concludeerden dat stresshormoon gemeten in haar een goed beeld geeft van de stresshormoonhuishouding van het kind tijdens de zwangerschap. Op dat moment wordt de stresshormoonconcentratie met name beïnvloed door de zwangerschapsduur, terwijl stress van de moeder tijdens de zwangerschap ook kan worden teruggezien. Na de geboorte hebben kinderen van 1 maand oud een stresshormoonritme met 2 pieken, wat mogelijk een uiting is van de ontwikkeling van een volwassen stresshormoonritme vanuit een foetaal stresshormoonritme. Er is mogelijk een relatie tussen het ritme van stresshormonen in moedermelk en het ritme van stresshormonen in het kind, maar het stresshormoonritme in moedermelk leek geen verband te hebben met groei en gedrag van de kinderen op de leeftijd van 3 maanden. De neurologische ontwikkeling van te vroeg geboren kinderen op 19-jarige leeftijd had een verband met groei in het vroege

leven (zowel tijdens de zwangerschap als de periode erna), maar er was geen verband met de schildklierhormoonhuishouding vlak na de geboorte. Tenslotte hebben we aangeraden om onderzoeksmethoden (zoals de selectie van proefpersonen en protocollen van uit te voeren testen) te standaardiseren.

De resultaten in dit proefschrift vormen de basis voor toekomstige studies, met name wat betreft (de uitkomsten op lange termijn van) stresshormoonhuishouding bij te vroeg geboren kinderen.