



Universiteit Utrecht



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Zelf-gerapporteerde klachten bij adolescenten, die neonataal behandeld zijn met corticosteroiden

Masterthesis van Rianne van Rutten

Onderwijsinstelling: Universiteit Utrecht, faculteit sociale wetenschappen

Begeleider vanuit het Universitair Medisch Centrum Utrecht: dr. Maïke ter Wolbeek

Begeleider vanuit de Universiteit Utrecht: prof. dr. Lorenz van Doornen

Inhoudsopgave

	Abstract.....	3
1	Inleiding.....	4
2	Methoden	
2.1	Respondenten.....	7
2.2	Procedure.....	7
2.3	Meetinstrumenten.....	7
2.4	Algometrie.....	9
2.5	Statistische Analyse.....	9
3	Resultaten	
3.1	Participanten.....	10
3.2	Vragenlijsten	11
3.3	Algometrie.....	14
4	Discussie	
4.1	Effect van behandeling.....	17
4.2	Sekseverschil.....	18
4.3	Evaluatie en beperkingen van het onderzoek.....	19
5	Conclusie.....	20
	Referenties.....	21
	Bijlage.....	24

Abstract

Neonatal glucocorticoid (GC) treatment, in particular dexamethasone (DEX), is used worldwide to treat chronic lung disease in prematurely born babies. Despite the effectiveness of DEX, increasing evidence indicates long-term adverse effects, including functional changes in the hypothalamus-pituitary- adrenal axis (HPA) and immune system responses. The GC hydrocortisone (HC) is administered in a minority of neonatal intensive care units. So far, no negative effects of HC were observed on the long term. In this study we are the first to examine the effects of neonatal treatment with DEX or HC on fatigue, pain, sleep, anxiety, depression and somatic symptoms, in individuals at adolescent age.

A total of 124 prematurely born children were included in this study. Children treated with the glucocorticoids DEX (N= 32) or HC (N= 48 matched for gender, age, birth weight, grade of peri-intraventricular hemorrhage and duration of pregnancy). A reference group (the untreated condition) (N= 45) of prematurely children who had received no glucocorticoids treatment was included for comparison. Questionnaires about fatigue, quality of sleep, anxiety, depression and somatic symptoms were filled out. An algometer test was used to examine pain pressure threshold.

Overall results showed no effect of treatment group on fatigue, pain, sleep, somatic symptoms, anxiety & depression. However, interaction effects and gender differences were obtained. Unexpectedly, DEX- and HC treated girls had less fatigue and sleep problems than girls from the reference group. However, DEX- and HC treated boys reported more sleep problems in comparison with the REF group. DEX boys had the highest pain pressure threshold and DEX girls have the lowest threshold in comparison with the HC and REF group. HC boys reported significantly poorer quality of sleep than REF boys.

Despite the interaction effect and gender differences that indicate some interesting differences in treatment, in current cohort it has not been proved that DEX has more long-term adverse effects than HC. However, relations with HPA-as functioning and immune system response could not be made. Further research is necessary to examine whether treatment effects on symptom reports and pain threshold are related to HPA-as and immune system response characteristics at adolescent age.

1. Inleiding

In 7-8% van alle geboortes worden kinderen te vroeg geboren. Wanneer de zwangerschapsduur minder dan 37 weken bedraagt wordt gesproken van vroeggeboorte. Bij ongeveer 2-3% van alle geboortes is er sprake van extreme prematuriteit (zwangerschapsduur < 32 weken). Een van de problemen bij vroeggeboorte is dat de longen van de kinderen nog niet geheel gerijpt zijn. Een groot deel van de prematuren ontwikkelt dan ook ademhalingsproblemen, beter bekend als “Infant Respiratory Distress Syndrome” (IRDS), en moet worden beademd.

Bij een dreigende vroeggeboorte worden corticosteroïden, meestal betamethason, aan de moeder toegediend om de longrijping te bevorderen en ter voorkoming van ernstige IRDS symptomen bij de neonaat. Corticosteroïden komen via de placenta bij het ongeboren kind terecht. Corticosteroïden zijn een chemische variant van het lichaamseigen bijnierschors hormoon. Deze groep stoffen onderdrukt diverse lichamelijke reacties bij ontstekingen en infecties. Ondanks prenatale toediening van corticosteroïden is chronisch longbeeld (“Chronic Lung Disease”, CLD) de belangrijkste doodsoorzaak van extreem prematuur geboren baby’s. CLD wordt gedefinieerd als zuurstofafhankelijkheid bij een zwangerschapsduur van 36 weken of 28 dagen post partum samen met IRDS symptomen (Kinsella et al., 2006). Ter voorkoming of behandeling van CLD en om het kind van de beademingsapparatuur af te krijgen worden ook neonataal corticosteroïden toegediend, te verstaan dexamethason (DEX) en hydrocortison (HC). In de meeste centra wordt DEX toegediend, in enkele wordt HC gebruikt. Onderzoek naar de effectiviteit van de twee type corticosteroiden wijst uit dat beide effectief zijn bij de behandeling van CLD (van der Heijden –Jalving, Kamphuis, van der Laan, Bakker, Wiegant, Heijnen, Veen & van Bel, 2003). DEX en HC zijn ontstekingsremmend en beïnvloeden de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) en het immuunsysteem (Frances & Storrs, 1979). De normale werking van de HPA-as staat beschreven in Box 1.

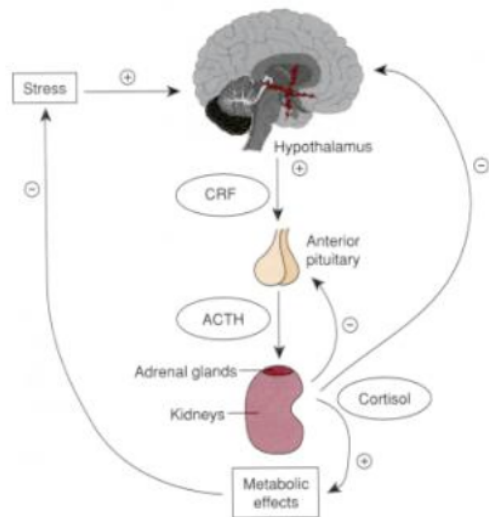


Fig 1. De werking van de HPA-as

Box 1. De HPA-as reguleert ten tijde van psychologische en fysieke stress de homeostase. Een belangrijk hormoon dat hierbij wordt uitgescheiden vanuit de hypothalamus is het corticotropin-releasing hormone (CRH). CRH zorgt voor de afgifte van het adrenocorticotrope hormoon (ACTH). ACTH wordt afgegeven in het bloed door de adenohipofyse en zorgt voor de productie en afgifte van glucocorticoiden (zoals cortisol) door de bijnierschors. Deze glucocorticoiden hebben immuunsuppressieve effecten en onderdrukken ontstekingsreacties. Cortisol remt zijn eigen afgifte door een negatieve terugkoppeling

Al langer is bekend dat vroeg ingrijpen in functies van de HPA-as, levenslange consequenties kan hebben (Henry, Kabbaj, Simon, le Moal & Maccari, 1994). Er is ook direct bewijs dat neonatale toediening van corticosteroiden effect heeft op HPA-as functioneren op langere termijn. Dierexperimenteel onderzoek toonde aan dat ratten die neonataal zijn behandeld met DEX, ten tijde van laboratorium stress een verhoogde productie van cortisol hadden in vergelijking met onbehandelde ratten. (Henry et al., 1994; Bakker et al., 1997; Kamphuis et al, 2002). Ook onderzoek bij kinderen naar de lange termijn effecten van DEX op de HPA-as bij prematuur geboren kinderen tussen de 7 en 10 jaar die neonataal behandeld zijn met DEX of HC toont tijdens een stress test een cortisol en ACTH respons (Karemaker et al., 2008). De kinderen die neonataal behandeld waren met DEX hadden ten tijde van laboratorium stress een significant lagere algehele productie van cortisol in vergelijking met kinderen die HC of geen behandeling hadden gekregen. Tevens werd een lagere stressgeïnduceerde ACTH productie door DEX behandelde kinderen gevonden.

Naast de invloed van DEX op de werking van de HPA-as beïnvloedt deze ook de

werking van het immuunsysteem. Gebleken is dat neonatale blootstelling aan DEX bij ratten een negatief effect heeft op de productie van T-cellen (meer T helper CD4+ cellen) en hierdoor de sensitiviteit van het immuunsysteem op korte termijn wordt verhoogd (Bakker et al., 1997). Karemaker et al. (2008) besteedden ook aandacht aan het immuunsysteem in hun onderzoek. Gevonden werd dat DEX-behandelde kinderen meer T-Helper 1 (pro-inflammatoire) cytokinen produceerden dan kinderen die behandeld zijn met HC of die in de onbehandelde groep zaten (Karemaker, 2008, Radermaker & de Vries, 2009).

Interessant is dat de symptomen bij onder andere het chronisch vermoeidheidsyndroom (CVS), fibromyalgie en het irritable bowel syndrome (IBS, spastische darm syndroom) maar ook in de gezonde populatie overeenkomen met klachten/symptomen en fysiologische afwijkingen welke gevonden zijn na neonatale behandeling met DEX (vermoeidheid, pijn, somatische klachten, angst en depressie) (Whitehead, Engel & Schuster, 1980; Crofford, 1998, Ter Wolbeek et al., 2008; Meeus, Nijs, Huybrechts & Truijen, 2010; Tak, Cleare, Ormel, Manoharan, Kok, Wessely & Rosmalen, 2011). Volgens Dantzer & Kelly (2007) zijn deze klachten een motivationele beslissing van de hersenen om een adequate fysiologische en gedragsmatige reactie te ontwikkelen op bijvoorbeeld een infectie of langdurige stress. De hersenen kunnen het gedrag daarop aanpassen via het opwekken van klachten zoals vermoeidheid, pijn, depressie, angst en lusteloosheid. Dit gedrag wordt ook wel '*sickness behavior*' genoemd. Er zijn aanwijzingen voor een sekseverschil in dit cluster van '*sickness behavior*' waarbij meisjes meer klachten rapporteren dan jongens. Zo blijken CVS, fibromyalgie en IBS vaker gediagnosticeerd te worden bij vrouwen dan bij mannen (Keijsers, Hosselet & van Minnen, 1996; Roeke, 2009).

Niet eerder is onderzocht of kinderen die neonataal behandeld zijn met corticosteroïden naast de veranderingen in HPA-as en immuunsysteem functioneren ook meer '*sickness behavior*' vertonen. In het huidige onderzoek wordt nagegaan of met DEX behandelde ex-prematuren van 14 tot 17 jaar, in vergelijking tot met HC-behandelde of onbehandelde jongeren meer pijn, vermoeidheid, slaapproblemen, angst en depressie rapporteren. Interessant is om te onderzoeken of de behandeling verschillende effecten heeft voor jongens dan voor meisjes. Verwacht wordt dat meisjes meer klachten hebben.

2. Methoden

2.1 Respondenten

Het huidige onderzoek heeft plaatsgevonden bij adolescenten in de leeftijd van 14 tot 17 jaar die prematuur geboren zijn (<32 weken) en een kuur DEX (DEX: 0.5 mg/kg/dag met een afname naar 0.1 mg/kg/dag in 21 dagen) of HC (HC: 5 mg/kg/dag met een afname naar 1.25 mg/kg/dag in 22 dagen) toegediend hebben gekregen tijdens hun opname op de neonatale intensive care unit (NICU), of onbehandeld zijn (de onbehandelde groep). Exclusie criteria waren kinderen met congenitale aandoeningen, peri- en intraventriculaire bloedingen hoger dan graad 2 of kinderen met periventriculaire leukomalacie (Karemaker et. al., 2008). Een totaal van 124 participanten zijn geïncludeerd in het onderzoek. De drie groepen zijn gematched op sekse, zwangerschapsduur, geboortegewicht en ernst van de IRDS symptomen. De participanten zijn bij de geboorte opgenomen geweest op de NICU van het Leids Universitair Medisch Centrum, het Wilhelmina Kinder Ziekenhuis te Utrecht, VU Medisch Centrum in Amsterdam, het Radboud Medisch Centrum in Nijmegen of de Isala klinieken. De participanten behandeld met HC zijn allen afkomstig uit het WKZ. Zowel de ouders als de kinderen hebben een toestemmingsverklaring voor deelname aan het onderzoek ondertekend.

2.2 Opzet van het onderzoek.

De huidige studie maakt deel uit van een longitudinaal onderzoek van het UMC Utrecht. In het onderzoek zijn er twee contactmomenten, thuis en in het Wilhelmina Kinderziekenhuis van het UMC Utrecht, en een aantal huiswerkopdrachten. Onderzoeksgegevens voor het huidige onderzoek werden gedeeltelijk verzameld in het UMC Utrecht (algometrie) en zijn gedeeltelijk afkomstig uit het huiswerk (vragenlijsten).

2.3 Meetinstrumenten.

De Checklist Individuele Spankracht (CIS-20)

De Checklijst Individuele Spankracht (CIS) is een vermoeidheidsvragenlijst en de 20 korte items bevragen de laatste twee weken (Vercoulen, Swanink, Fennis, Galama, van der Meer & Bleijenberg, 1994). De items worden gescoord op een 7 punts Likertschaal. Het ene uiteinde van de schaal wordt gedefinieerd als 'Ja, dat klopt' en het andere uiteinde als 'Nee, dat klopt niet'. De CIS bestaat uit vier subschalen, respectievelijk subjectieve moeheid (8 items bijvoorbeeld: 'ik voel me moe'), concentratie (5 items bijvoorbeeld: 'nadenken kost me moeite'), motivatie (4 items bijvoorbeeld: 'ik zit vol plannen'), lichamelijke activiteit (3 items

bijvoorbeeld: 'ik zit vol activiteit'). Een hogere score op de CIS betekent dat de kinderen meer moeheid rapporteren. De betrouwbaarheid, begripsvaliditeit en criteriumvaliditeit zijn bij de vragenlijst voldoende (COTAN, 1999). Op basis van Ter Wolbeek et al. (2006) is vraag 17 geëxcludeerd van de subschaal lichamelijke activiteit om de vragenlijst valide en betrouwbaar te maken voor de adolescentie populatie.

Modified Somatic Perception Questionnaire (MSPQ)

De Modified Somatic perception Questionnaire (MSPQ) meet somatische en autonome symptomen (Main, 1983). De lijst bestaat uit 13 items die beantwoord worden op een vier puntsschaal variërend van 'helemaal niet' tot 'extreem/kan niet erger'. Bijvoorbeeld: "trillende handen, versnelde ademhaling, draaierig gevoel in de buik". Een COTAN beoordeling is niet beschikbaar voor deze vragenlijst.

De Children's Depression Inventory (CDI)

De Children's Depression Inventory (CDI) is een vragenlijst die de ernst van depressieve symptomen meet (Kovacs, 1982). De test bestaat uit 27 items voor naar school gaande kinderen (7-18 jaar) Het kind moet aangeven van elk item een zin te kiezen die het beste bij hem/haar past.

Bijvoorbeeld: 'ik ben soms verdrietig', 'ik ben vaak verdrietig', 'ik ben altijd verdrietig'. Volgens de COTAN (2009) is de betrouwbaarheid en begripsvaliditeit voldoende, de criteriumvaliditeit is onvoldoende onderzocht.

Zelf-beoordelings-vragenlijst voor kinderen (ZBV-K)

De Zelfbeoordelingsvragenlijst voor kinderen (ZBV-K) bestaat uit 20 items die de angstdispositie meten (Bakker, van Wieringen, van de Ploeg & Spielberger, 1989). Bijvoorbeeld: 'ik ben bang dingen verkeerd te doen'. De items worden gescoord op een 3 puntsschaal variërend van bijna nooit, tot altijd. Volgens de COTAN beoordeling (2000) is de betrouwbaarheid van de ZBV-K goed en de validiteit voldoende.

Groninger slaap kwaliteits schaal (GSKS)

De Groninger slaapkwaliteit schaal (GSKS) werd afgenomen door middel van 15 items die de kwaliteit van slaap van de afgelopen 4 weken bevragen (Meijman, de Vries-Griever, deVries & Kampman, 1988). Bijvoorbeeld: 'ik heb vaak een moe gevoel nadat ik ben opgestaan'. De

items worden beantwoord door het respectievelijk eens of oneens te zijn met de uitspraken. De betrouwbaarheid en validiteit van de GSKS vragenlijst zijn goed (COTAN, 1999).

2.4 Algometrie

Tijdens het bezoek in het WKZ werd er een drukgevoeligheidsonderzoek uitgevoerd (Fisher, 1998) waarbij de drukgevoeligheidsdrempel bij de participanten gemeten wordt met een digitale algometer: Wagner Pain Test™ FDX25. De drukgevoeligheidsdrempel wordt bepaald doordat de participant aangeeft wanneer de druk als onaangenaam wordt ervaren. De voor de behandelingsgroep blinde testleider laat de druk geleidelijk oplopen met een toename van 1 kg/sec. De test wordt bilateraal afgenomen op 3 verschillende plaatsten van het lichaam, respectievelijk de linker en rechter kuit, de linker en rechter onderarm, en op de linker en rechter helft van de rug 5 centimeter lateraal van de ruggenwervel L3. Met tijdsintervallen van 30 seconden worden er drie metingen verricht per drukpunt. De eerste meting wordt niet meegenomen in de resultaten door de te verwachten bias van een lagere pijndrempel bij het eerste contact vanwege wennen aan het apparaat. De tweede en derde meting worden gemiddeld en dat is de drukgevoeligheid voor de plek die werd gemeten. Deze methode wordt als betrouwbaar gezien (Farasyn & Meeusen, 2004; Meeus, Nijs, Huybrechts, Truijten 2010).

2.5 Statistische analyse

Van de variabelen is onderzocht of de waarden normaal verdeeld waren en niet-normaal verdeelde gegevens zijn getransformeerd. Hiervoor is gebruik gemaakt van een logtransformatie of een worteltransformatie. Uitbijters ($> 3SD$) werden geëxcludeerd. Van de algemene groepskenmerken werden de continue variabelen leeftijd, zwangerschapsduur en geboortegewicht met een one-way ANOVA getoetst met behandelingsgroep als onafhankelijke variabele. De niet-continue variabelen peri- intraventriculaire bloedingen bij de neonat, antenale toediening van bethamethason bij de moeder en de ernst van IRDS-symptomen zijn vergeleken om te kijken of de groepen verschilden met behulp van een Chi Kwadraat toets. Voor analyse van het effect van behandeling en sekse op mogelijke symptomen/klachten en algometrie is er een MANOVA uitgevoerd. Een Bonferroni post hoc test werd uitgevoerd om in het geval van verschillen deze te lokaliseren. Op basis van de analyse van de karakteristieken van de continue en non-continue variabelen zijn geboortegewicht, zwangerschapsduur en bethamethason opgenomen als covariaten. Voor de statistische analyse is gebruik gemaakt van het programma SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (versie 18.0 voor de MacBook).

3. Resultaten

3.1 Participanten

De karakteristieken van de proefpersonen zijn samengevat in Tabel 1 en 2. In totaal zijn 124 kinderen, geboren na een zwangerschapsduur van <32 weken, geïncludeerd in het onderzoek (DEX: N=35, 17 jongens, 18 meisjes, HC: N=48, 26 jongens, 22 meisjes, onbehandelde groep (referentiegroep): N=46, 20 jongens, 26 meisjes). Er bleek geen verschil in sekse samenstelling tussen de verschillende groepen ($F(2,124) = 1.075, p = .584$). Tussen de groepen bleek geen verschil in leeftijd ($F(2,124) = .916, p = .403$). Zwangerschapsduur verschilde significant tussen de verschillende groepen ($F(2,124) = 4.709, p = .011$) evenals geboortegewicht ($F(2,124) = 4.345, p = .015$) en antenale bethamethason toediening ($F(2,124) = 6.193, p = .045$). Post hoc toetsing wees uit dat de DEX behandelde groep vroeger is geboren dan de onbehandelde groep ($p = .018$) en de DEX groep een lager geboortegewicht had dan de onbehandelde groep ($p = .011$). In de HC groep is vaker antenataal betamethason toegediend dan in de onbehandelde groep ($p = .045$). Er werden geen significante verschillen tussen de groepen gevonden voor peri/intraventriculaire bloedingen ($p = .692$) en voor de ernst van de IRDS symptomen ($p = .083$).

Tabel 1. Algemene kenmerken (continue variabelen).

	DEX	HC	REF	<i>F</i>	<i>P</i>
Leeftijd (jr)	16.08 (0.87)	15.94 (0.77)	16.15 (0.72)	.916	.403
Zwangerschapsduur (wkn)	27.74 (1.60)	27.91 (1.28)	28.58 (1.21)	4.709	.011*
Geboortegewicht (g)	978 (240)	1066 (209)	1128 (235)	4.345	.015*

*Sig = $P < .05$

Tabel 2. Algemene kenmerken (niet-continue variabelen).

	DEX	HC	REF	X^2	p
Peri/intraventriculaire bloedingen					
Graad 0, n (%)	27 (77.1%)	36 (75.0%)	37 (82.2%)	0.736	.692
Graad 1-2, n (%)	8 (22.9%)	12 (25.0%)	8 (22.9%)		
Antenataal bethamethason					
Wel, n (%)	18 (52.9%)	33 (68.8%)	20 (43.5%)	6.193	.045*
Geen, n (%)	16 (47.1%)	15 (31.3%)	26 (56.6%)		
IRDS					
Graad 0, n (%)	4 (9.5%)	11 (21.2%)	15 (26.3%)	8.235	.083
Graad 1-2 a 3, n (%)	16 (38.1%)	26 (50%)	23 (40.4%)		
Graad 3-4, n (%)	22 (52.4%)	15 (28.8%)	19 (33.3%)		

*Sig = $P < .05$

3.2 Vragenlijsten

De ruwe scores op de vragenlijsten, die angst, depressie, slaapkwaliteit en somatische symptomen meten, zijn weergegeven in Tabel 3.

Vermoeidheid

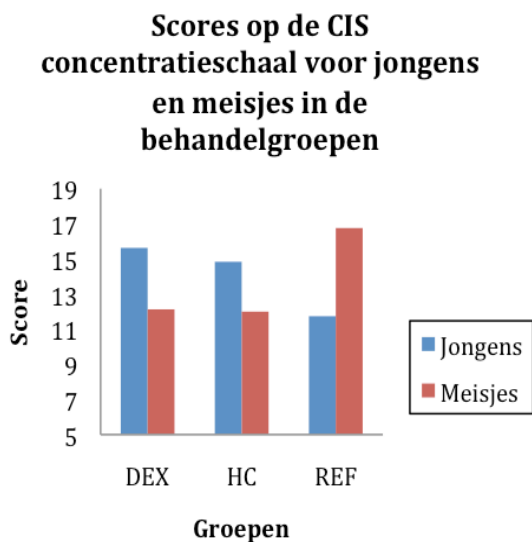
Met behulp van een MANOVA met sekse en behandelingsgroep als onafhankelijke variabelen is het effect van behandeling en sekse op vermoeidheid (CIS) getoetst. Allereerst is gekeken naar de effecten van behandeling tussen de groepen. Uit de analyses, waarin is gecorrigeerd voor geboortegewicht, zwangerschapsduur en bethamethason, kwamen geen significante hoofdeffecten van behandeling naar voren.

Er werden op de CIS vermoeidheidsvragenlijst wel significante interactie effecten tussen sekse en behandelingsgroep gevonden. Op de totaalscore van de CIS werd gevonden dat meisjes uit de behandelingsgroepen DEX en HC het laagst scores, en dat jongens uit de behandelingsgroepen DEX en HC het hoogste scores in vergelijking met de onbehandelde groep ($F(2,126) = 6.494$ $p=.002$, zie Fig.1). Dit gold eveneens voor de concentratie subschaal van de CIS en de motivatie subschaal van de CIS, (Motivatie subschaal CIS: $F(2,126)= 6.522$, $p=.002$, concentratie subschaal CIS: $F(2,126) = 5.124$, $p=.007$, zie Fig. 2 en 3).

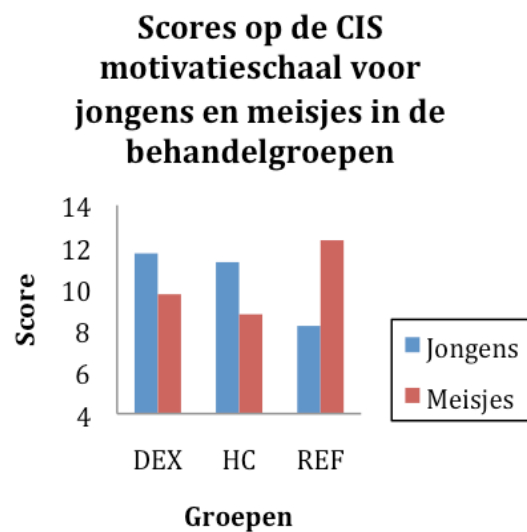
Uit de analyses apart voor jongens en meisjes bleek voor jongens een significant effect

op zowel de CIS motivatieschaal ($F(2,61)= 3.163, p=.050$) alsmede op de CIS totaalscore ($F(2,61) = 3.217, p=.048$). Jongens uit de behandelingscondities DEX en HC scoorden hoger op problemen met vermoeidheid en motivatie dan jongens uit de onbehandelde groep. De behandelingscondities DEX en HC verschilden niet significant van elkaar.

Voor meisjes bleken geen significante effecten van behandeling te zijn. Wel bleken er voor de meisjes een trend te zijn op de CIS Motivatieschaal ($F(2,61)= 2.521, p=.089$). Gebleken is dat meisjes uit de behandelingscondities DEX en HC lager scoren op problemen met motivatie dan meisjes uit de onbehandelde groep.

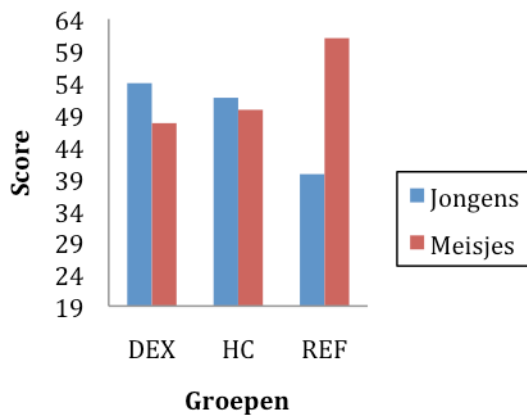


Figuur 1. Scores op de CIS concentratieschaal voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen



Figuur 2. Scores op de CIS motivatieschaal voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen

Scores op de CIS totaalschaal voor jongens en meisjes in de behandelgroepen



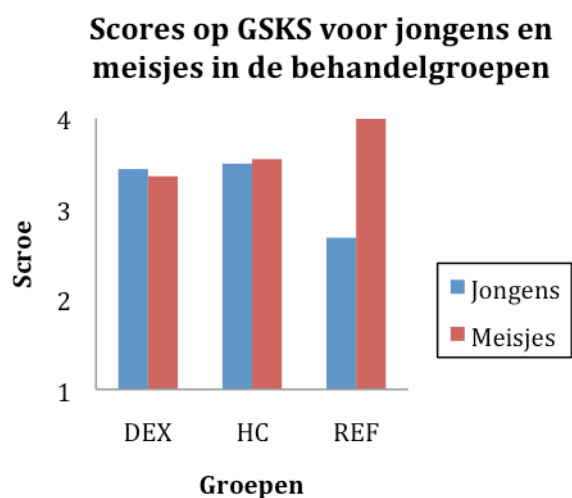
Figuur 3. Scores op de CIS totaalschaal voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen

Slaapkwaliteit

Uit de analyses op de GSKS slaapkwaliteitsvragenlijst, waarin is gecorrigeerd voor geboortegewicht, zwangerschapsduur en bethamethason, blijken geen significante hoofdeffecten van behandeling te bestaan.

Evenals bij de de vermoeidheidsvragenlijst werd er wel een significant interactie effect tussen sekse en groep gevonden ($F(2,126)=4.685, p=.011$, zie Fig. 4). Ook hier scoorden de meisjes uit de behandelingsgroepen DEX en HC, lager dan meisjes uit de onbehandelde groep en de jongens uit de DEX en HC groep, het hoogst vergeleken met de onbehandelde groep.

Analyse van de slaapkwaliteitvragenlijst (GSKS) voor jongens en meisjes apart laat zien dat er een significant behandelingseffect is voor de jongens ($F(2,61)= 4.228, p=.019$). HC jongens scoren significant hoger op problemen met de slaapkwaliteit dan jongens uit de REF groep ($p=.025$). Na controle voor de covariaten veranderde het gevonden effect niet. Voor meisjes werd er geen effect van behandeling gevonden. Hoewel HC jongens meer slaapgerelateerde klachten rapporteren dan de onbehandelde groep werd geen behandelingseffect gevonden voor de met DEX behandelde groep.



Figuur 4. Scores op de GSKS voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen

Angst, depressie en somatische symptomen

Met behulp van een MANOVA met sekse en behandelingsgroep als onafhankelijke variabele is het effect van behandeling op angst, depressie en somatische symptomen (ZBVK, CDI en de MSPQ) bepaald. Uit de analyses, waarin is gecorrigeerd voor geboortegewicht, zwangerschapsduur en bethamethason, van de angst en depressie vragenlijsten en de vragenlijst die somatische symptomen meet, bleken geen significante effecten van behandeling tussen de groepen te bestaan. Er was dus geen verschil in klachten van depressie, angst en somatische symptomen in de verschillende condities.

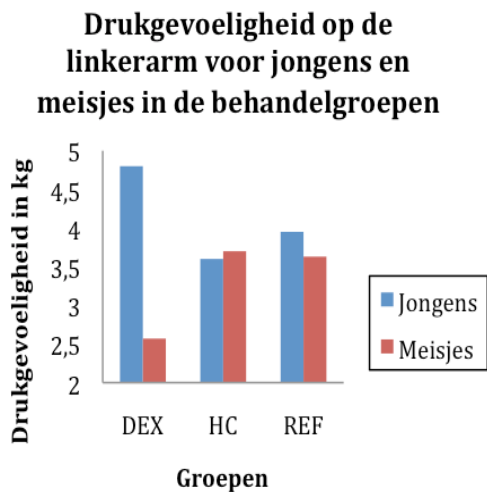
3.3 Algometrie

In Tabel 4 zijn de ruwe scores van de algometrie weergegeven. Vanuit de analyses, waarin werd gecorrigeerd voor geboortegewicht, zwangerschapsduur en bethamethason, werden eveneens geen significante hoofdeffecten van behandeling gevonden.

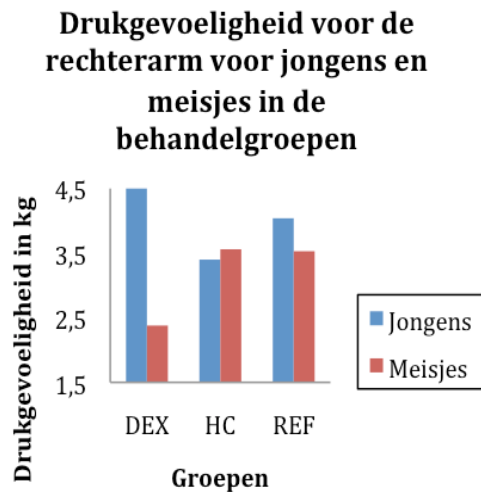
Er werd een significant interactie effect gevonden op de rechterarm ($F(2,124)=5.284, p=.038$, zie Fig 6). Gebleken is dat jongens meer druk aankonden en dus een lagere drukgevoeligheid hadden in de DEX en onbehandelde groep dan meisjes. Daarnaast blijken DEX jongens de meeste druk te kunnen verdragen en daarmee de hoogste drukgevoeligheidsdrempel te hebben en DEX meisjes juist het minst druk te kunnen verdragen en daarmee de laagste drukgevoeligheidsdrempel hebben. Hoewel er geen

significante resultaten gevonden zijn voor de drukplekken op de benen en rug zien we een trend (linkerkuit $p=.085$ en de rechter helft van de rug $p=.095$) en eenzelfde beeld (zie Fig. 7 t/m 10) als bij de rechterarm, waarbij DEX jongens over het algemeen de hoogste drempel hadden en meer druk aankunnen en DEX meisjes de laagste drukgevoeligheidsdrempel hadden.

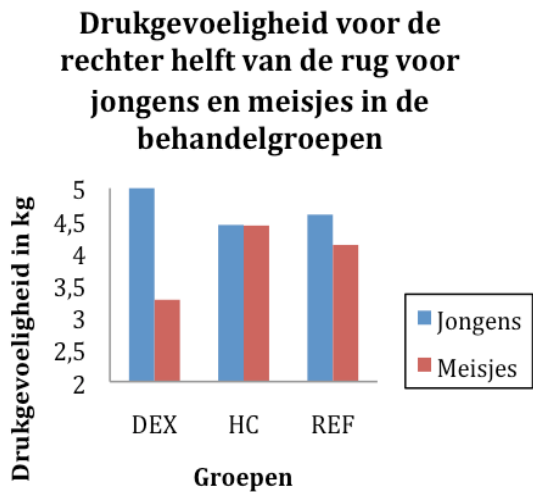
Uit de analyses apart voor jongens en meisjes bleek dat jongens meer druk kunnen verdragen dan meisjes op de linkerarm ($F(1,124)=4.522, p=.036$), rechterarm ($F(1,124)=8.003, p=.005$) en de linkerkuit ($F(1,124)=5.686, p=.019$). Voor jongens werd een significant effect gevonden op de rechterarm ($F(2, 60)=3.695, p=.031$). DEX jongens hebben op de rechterarm de hoogste drukgevoeligheidsdrempel in vergelijking met HC behandelde jongens.



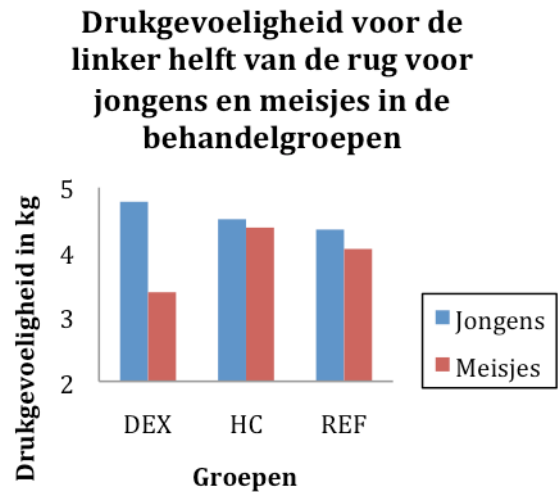
Figuur 5. Drukgevoeligheid op de linkerarm voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen



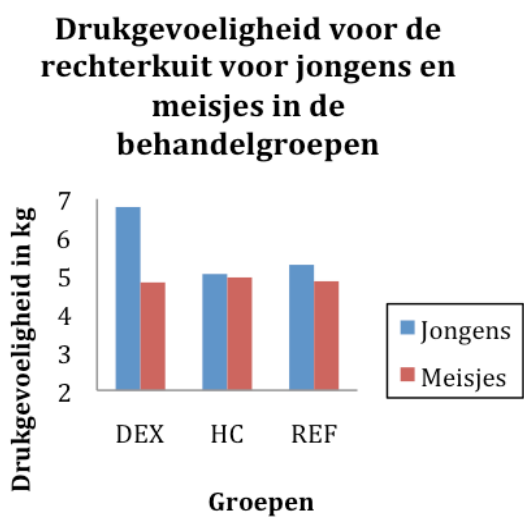
Figuur 6. Drukgevoeligheid op de rechterarm voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen



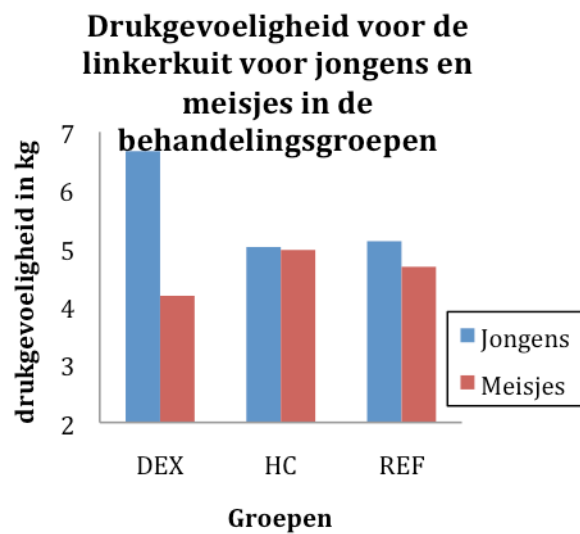
Figuur 7. Drukgevoeligheid op de rechterraug voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen



Figuur 8. Drukgevoeligheid op de linkerrug voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen



Figuur 9. Drukgevoeligheid op de rechterkuit voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen



Figuur 10. Drukgevoeligheid op de linkerkuit voor jongens en meisjes in de behandelingsgroepen

4. Discussie

4.1 Effect van behandeling

In deze studie is onderzocht of klachten als pijn, vermoeidheid, somatische symptomen angst en depressie, in verhoogde mate voorkomen bij neonataal met DEX-behandelde ex-prematuren in de leeftijd van 14-17 jaar. Naar aanleiding van de literatuurstudies werd verwacht dat kinderen die behandeld zijn met DEX meer vermoeidheid, een verhoogde pijngevoeligheid en meer ‘*sickness behavior*’ klachten hebben dan kinderen die behandeld zijn met HC of onbehandeld zijn. Dit werd verwacht omdat fysiologische veranderingen die gevonden zijn na neonatale behandeling met DEX, zoals een hypofunctie van de HPA-as en een hogere pro-inflammatoire cytokine en T- cel productie, veelal gepaard gaan met klachten als vermoeidheid, pijn, somatische klachten, angst en depressie (Bakker et al., 1997, Crofford, 1998, Tak et al., 2011; Meeus et al., 2010, Whitehead et al., 1980; Ter Wolbeek et al., 2008). Deze fysiologische afwijkingen werden niet gevonden bij kinderen behandeld met HC of kinderen die geen behandeling hadden gehad (Karemaker et al., 2006; Karemaker et al., 2008).

In de resultaten werd geen ondersteuning gevonden voor de hypothese dat met DEX behandelde kinderen meer klachten van vermoeidheid en pijn zouden rapporteren. Zo bleek uit de resultaten van de slaapkwaliteitsvragenlijst, dat HC-behandelde jongens significant hoger scoorden dan onbehandelde jongens. Op zowel de vermoeidheid en de slaapkwaliteit vragenlijsten werd gevonden dat, in vergelijking met de HC en DEX groep, meisjes in de onbehandelde groep de meeste klachten rapporteerden, terwijl de jongens van de onbehandelde groep juist het laagst scoorden. Uit de resultaten van de angst en depressie vragenlijsten en de vragenlijst die somatische symptomen meet, bleek geen verschil in klachten van depressie, angst en somatische symptomen in de verschillende condities.

Dat meisjes uit de onbehandelde groep met name meer klachten aangaven was het tegengestelde van wat er werd verwacht. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de kinderen uit de onbehandelde groep wellicht net zo ziek waren als de met corticosteroïden behandelde groepen DEX en HC, en achteraf beter af waren geweest met behandeling met corticosteroïden. De graad van IRDS symptomen verschilde niet tussen de REF groep en de DEX en HC groep. Zo had maar liefst 33,3% van de onbehandelde groep ernstige symptomen maar is uiteindelijk niet behandeld met corticosteroïden.

Uit het experimentele pijnonderzoek bleek dat DEX jongens de hoogste drukgevoeligheidsdrempel hadden. Daarentegen hadden DEX-behandelde meisjes juist de laagste drukgevoeligheidsdrempel. Er werd geen effect van HC gevonden op de

drukgevoeligheidsdrempel. De resultaten van de HC groep kwamen overeen met de resultaten van de onbehandelde groep en verschilde voor zowel jongens als meisjes niet van elkaar. Verwacht werd dat DEX juist de drukgevoeligheidsdrempel zou verlagen. Dit werd verwacht door de waargenomen hypofunctie van de HPA-as en immunologische veranderingen in eerdere onderzoeken. Hieruit bleek onder andere een hogere productie van pro-inflammatoire cytokinen en T-cellen, die in syndromen met deze fysiologische veranderingen, vaak gepaard gaan met pijnklachten (Whitehead et al., 1980; Crofford, 1998; Meeus et al., 2010; Tak et al., 2011). Dat DEX jongens de hoogste drukgevoeligheidsdrempel hadden, weliswaar alleen significant voor de rechterarm, is dan ook tegen de verwachting in. Grunau, Oberlander, Whitfield, Fitzgerald & Lee (2001) vonden in hun studie naar pijnrespons bij neonaten ook ondersteuning voor de bevinding dat behandeling met DEX juist een afname in pijn respons geeft, en dus de drukgevoeligheidsdrempel verhoogt, vanwege het nadelige effect op de ontwikkeling van de hippocampus en daardoor een afname in pijnrespons.

In deze studie is ondersteuning gevonden van lange termijn effecten bij neonatale behandeling met DEX. Echter ook eerdere onderzoeken wijzen op tegenstrijdige resultaten. Namelijk, hoewel Karemaker et al. (2008) in haar studie heeft gevonden dat DEX meer T-helper 1 cellen (pro-inflammatoire cytokinen) produceert, vonden Bakker et al. (1997) in hun studie dat neonatale toediening van DEX (toegediend na 5-7 dagen na de geboorte) weliswaar op korte termijn een negatief effect heeft op de productie van T-cellen (18 dagen na geboorte) maar dat deze effecten herstellen op langere termijn en niet meer kunnen worden gevonden (33, 48 dagen na geboorte). Hieruit blijkt dat de nadelige effecten wat betreft immunologische veranderingen (meer T helper CD4+ cellen) van behandeling met DEX mogelijk verdwijnen in de loop van de tijd en dat het lichaam in staat is het effect te keren. Interessant is het om inzicht te hebben in hoe het immuunsysteem functioneert in de adolescente populatie die in het verleden met DEX behandeld zijn. In het huidige onderzoek hadden we deze informatie helaas niet. In eventueel vervolgonderzoek zou dit een aanvulling kunnen zijn om te onderzoeken.

4.2 Sekseverschil

Naast dat er een effect van behandeling werd verwacht, werd er een sekse verschil verwacht waarbij meisjes vermoedelijk meer klachten hebben dan jongens omdat veel syndromen die gepaard gaan met '*sickness behavior*' klachten meer voorkomen bij meisjes dan jongens (Keijsers, Hosselet & van Minnen, 1996; Roeke, 2009). Inderdaad wordt dit ook ondersteund in deze studie. Uit de resultaten is namelijk gebleken dat meisjes meer

vermoeidheidsgerelateerde klachten en een hogere drukgevoeligheid rapporteren dan jongens. In een review studie van Kudielka & Kirschbaum (2005) wordt een mogelijke verklaring voor de gevonden resultaten aangedragen. Uit verschillende literatuur studies is gebleken dat meisjes mogelijk een lagere cortisol productie dan jongens hebben en daardoor gevoeliger zijn voor immunologische veranderingen. In een ander onderzoek blijken meisjes een uur na een stresstest een toename in corticosteroiden sensitiviteit en jongens een afname hierin te hebben. Hierdoor wordt tijdig een inflammatoire respons in mannen beëindigd en zullen jongens minder snel klachten die gepaard gaan met een inflammatoire respons ontwikkelen dan meisjes (Rohleder, Schommer, Hellhammer, Engel & Kirschbaum, 2001). Of dat de grondslag van de huidige studie van de verhoogde klachten in de meisjesgroep verklaard, blijft echter hypothetisch.

4.3 Evaluatie en beperkingen van het onderzoek.

Hoewel het huidige onderzoek van grote maatschappelijke waarde kan zijn, zijn er ook enkele beperkingen in het huidige onderzoek die genoemd dienen te worden. Zo kan het zijn dat de onbehandeld groep te ziek is geweest (veel last van IRDS symptomen) en wel behandeld had moeten worden met corticosteroiden en dus onderbehandeld zijn. Hierdoor is het moeilijk om een goede controle groep van onbehandelde ex-prematuren samen te stellen. Dit heeft mogelijk invloed gehad op de gevonden resultaten waarbij de onbehandelde groep niet significant verschilde met de met corticosteroiden behandelde groepen. Ten tweede betreft het huidige onderzoek geen gerandomiseerd onderzoek met een controlegroep. Het retrospectieve karakter van het huidige onderzoek kan zorgen voor een selectiebias en informatievertekening. Dit kan voorkomen doordat participanten niet random zijn toegedeeld tot de verschillende behandelgroepen en waardoor er scheve verhoudingen in deze groepen kunnen ontstaan wat betreft verdeling van eigenschappen van de ex-prematuren. Om dit tegen te gaan is in de studie zo secuur mogelijk gematched en zijn covariaten meegenomen in de multiële regressie analyse om te controleren voor de gevonden effecten. Zodoende kon accurater het eventuele effect verklaard worden zonder invloed van vertroebelende variabelen. Zo werd zo veel mogelijk deze informatievertekening en eventuele bias vermeden. Daarnaast zou het ethisch onverantwoord zijn om DEX neonataal toe te dienen (of om niet toe te dienen) als interventie gezien de nadelige lange termijn effecten van DEX die in eerdere onderzoeken zijn gevonden (Karemaker et al., 2006, Karemaker et al., 2008). Ten slotte is er in dit onderzoek geen verband gelegd tussen de klachten vermoeidheid en pijn en het functioneren van de HPA-as en het immuunsysteem. Wanneer in vervolgonderzoek deze systemen nog wel

worden onderzocht kunnen mogelijk de hypothesen van het huidige onderzoek worden bekrachtigd.

5. Conclusie

Voor het eerst is er gekeken naar de effecten van neonatale toediening van DEX en HC op vermoeidheid, pijn en '*sickness behavior*' klachten bij prematuur geboren kinderen in de leeftijd van 14-17 jaar. Uit de resultaten van het experimentele pijnonderzoek bleek een verschil in effect van behandeling te bestaan. DEX jongens bleken het meeste druk aan te kunnen en DEX meisjes het laagste. Uit de resultaten van de vragenlijsten bleken geen verschillen te zijn tussen de met DEX en met HC behandelde groepen. Niet is bewezen of DEX op lange termijn schadelijker is dan HC. Wel bleek er een interessant sekse verschil te bestaan waarbij meisjes overwegend meer klachten van vermoeidheid en pijn rapporteren dan jongens. Wat betreft de overige '*sickness behavior*' klachten werden geen resultaten gevonden. Vervolgonderzoek is nodig om te kijken of er een relatie bestaat tussen deze klachten en behandeling met DEX. Wanneer er in vervolg onderzoek het functioneren van de HPA-as en het immuunsysteem nog worden onderzocht kan er mogelijk een beter verband worden gelegd tussen deze systemen en vermoeidheid en pijn klachten.

Referenties

- Bakker, F. C., van Wieringen, P. C. W., van der Ploeg, H. M. & Spielberder, C. D. (1989) *Handleiding bij de Zelf- beoordelings-Vragenlijst voor kinderen: ZBVK*. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Bakker, J. M., Schmidt, E. D., Kroes, H., Kavelaars, A., Heijnen, C. J., Tilders, F. J. H. & van Rees, E. P. (1997) Effects of neonatal dexamethasone treatment on hypothalamo-pituitary adrenal axis and immune system of the rat. *Journal of Neuroimmunology*, 74, 69-76
- Crofford, L. J. & Demitrack, M. A. (1998). Evidence for and pathopsysiologic implication of hypothalamic-pituitary –adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Annals of the New York academy of sciences*, 840, 684-697
- Dantzer, R. & Kelley, K. W. (2007) Twenty years of research on cytokine-induced sickness behaviour. *Brain, Behavior, and immunity*, 21, 153-160
- van der Heide-Jalving, M., Kamphuis, P. J. G. H., van der Laan, M. J., Bakker, J. M., Wiegant, V. M., Heijnen, C. J., Veen, S. & van Bel, F. (2003) Short and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: Is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatrica*, 92: 827- 835
- Henry, C., Kabbaj, M., Simon, H., Le Moal, M. & Maccari, S. (1994) Prenatal Stress Increases the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Response in Young and Adult Rats. *Journal of Neuroendocrinology*. 6, 341-345
- Grunau, R. E., Oberlander, T. F., Whitfield, M. F., Fitzgerald, C & Lee, S. K. (2001) Demographic and Therapeutic determinants of pain reactivity in very low birth weight neonates at 32 weeks' postconceptional age. *Pediatrics*, 107: 15-112
- Kamphuis P. J. G. H., Bakker, J. M., Kunne, C., Croiset, G., Lentjes, E. G., Tilders, F. J. H., van Bel, F., Wiegant, V. M. (2002) Enhanced glucocorticoid feedback inhibition of hypothalamo- pituitary-adrenal responses to stress in adult rats neonatally treated with dexamethasone. *Neuroendocrinology*, 76, 158-169

- Kamphuis, P. J. G. H., Coiset, G., Bakker, J. M., van Bel, F., Van Ree, J. M. & Wiegant, V. M. (2004) Neonatal dexamthasone treatment affects social behavior of rats in later life. *Neuropharmacology*. 47, 461-474
- Karemaker, R., Heijnen, C. J., Veen, S., Bearts, W., Samson, J., Visser, G. H. A. & van Bel, F. (2006) Differences in behavioral outcome and moter development school age after neonatal treatment for chronic lung disease with Dexamentasone versus Hydrocortisone. *Pediatrics Research*. 60, 745-750
- Karemaker, R., kavelaars, A., ter Wolbeek, M., Tersteeg-Kamperman, M., Bearts, W., Veen. S. & Heijnen, C. J. (2008) Neonatal dexamethason treatment for chronic lung disease of prematurity alters the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis and immune system activity at school age. *Pediatrics*. 121, 870-878
- Kavelaars, A., Kuis, W., Knook, L., Sinnema, G. & Heijnen, C. J. (2000) Disturbed Neuroendocrine-Immune interactions in Chronic Fatigue Syndrome. *The journal of clinical endocrinology & Metabolism*. 85, 692-696
- Keijsers, G., Hosselet, G. & van Minnen, A. (1996) Behandeling van chronische vermoeidheid met cognitieve gedragstherapie. *Springerlink*, 16: 109-119
- Kinsella, J. P., Greenough, A. & Abman, S. H. (2006) Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*, 367, 1421-1431
- Kovacs, M. (1983) The children's Depression Inventory: a self-rated depression scale for school aged youngsters. Unpublished manuscript.
- Kudielka, B. M. & Kirschbaum, C. (2005) Sex differences in HPA axis responses to stress: A review. *Biological psychology*. 69, 13-132
- Main, C. J. (1983). The modified somatic perception questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*. 27, 503-514
- Meijman, T.F., Vries-Griever, A.H. de, Vries, G. de, & Kampman, R. (1988). *The evaluation of the Groningen Sleep Quality Scale (HB 88-13-EX)*. Groningen: RUG.
- Mayer, E. A., Naliboff, B. D., Chang, L. & Coutinho, S. V. (2001) Stress and the Gastrointestinal Tract V. Stress and irritable bowel syndrome.

- Meeus, M., Nijs, J., Huybrechts, S., Truijfen, S. (2010) Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: a case control study. *Clinical Rheumatology*. 29, 393-398
- Rademaker, K. J. & de Vries, W. B. (2009) long-term effects of neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease on the developing brain and heart. *Seminars in fetal & Neonatal Medicine*. 14, 171-177
- Roeke, M. (2009) Man of Vrouw? Een onderzoek naar sekseverschillen in reacties op chronische aandoeningen.
- Rohleder, N., Schommer, N. C., Hellhammer, D. H., Engel, R. & Kirschbaum, L. (2001) Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosomatic Medicine*. 63: 966-972
- Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I. C., Wessely, S. & Rosmalen, J. G. M. (2011). Meta-analyses and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biological Psychology*. 87, 183-194
- Vercoulen, J. H. M. M., Swanink, C. M. A., Fennis, J. F. M., Galama, J. M. D. Van der Meer, J. W. M. & Bleijenberg, G. (1994). Dimensional assesment of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychomatic Research*. 38, 383-392.
- Watkins, L. R., Maier, S. F. & Goehler, L. E. (1995) Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain*. 63, 289-302
- Whitehead, W. E., Engel, B. T. & Schuster, M. M. (1980) Irritable Bowel Syndrome; physiological and psychological differences between diarrhea-predominant and constipation-predominant patients. *Digestive Diseases and Sciences*. 25, 404-413
- Ter Wolbeek, M. (2007). Severe Fatigue in Adolescents: psychological, Neuro-endocrine, and Immunological Characteristics.

Bijlage

Tabel 3. *Vragenlijst scores van de groepen. Weergave van gemiddelden en standaarddeviaties.*

	DEX	HC	REF	F	p
N Jongens =	16	26	19		
N Meisjes =	16	22	25		
CIS sub					
Jongens	20.44 (11.35)	19.77 (8.06)	15.05 (9.84)	1.794	.175
Meisjes	20.20 (10.00)	24.00 (10.17)	26.20 (11.38)	1.491	.234
CIS mot					
Jongens	11.69 (6.16)	11.27 (4.07)	8.21 (3.68)	3.246	.046*
Meisjes	9.73 (4.71)	8.77 (4.05)	12.32 (6.42)	2.817	.068
Cis con					
Jongens	15.63 (8.79)	14.84 (6.09)	11.74 (5.35)	1.758	.181
Meisjes	12.13 (7.58)	12.00 (6.47)	12.32 (7.56)	3.191	.048*
Cis act					
Jongens	6.63 (3.61)	5.77 (2.76)	4.68 (2.98)	1.213	.305
Meisjes	5.60 (3.14)	5.00 (3.42)	5.48 (3.15)	.192	.826
Cis Total					
Jongens	53.94 (25.66)	51.65 (14.68)	39.68 (14.48)	3.363	.041*
Meisjes	47.67 (17.99)	49.77 (18.65)	61.00 (22.44)	2.733	.073
ZBVK					
Jongens	27.06 (5.88)	26.19 (5.65)	25.37 (5.29)	.397	.674
Meisjes	31.73 (6.26)	29.46 (5.00)	29.76 (7.68)	.613	.545
CDI					
Jongens	2.19 (1.26)	2.13 (0.98)	1.71 (0.93)	1.195	.310
Meisjes	2.40 (1.17)	2.21 (0.87)	2.44 (1.28)	.269	.765
GSKS					
Jongens	3.44 (1.15)	3.50 (0.990)	2.68 (1.82)	4.228	.019*
Meisjes	3.36 (1.03)	3.55 (1.39)	4.00 (1.47)	1.296	.281
MSPQ					
Jongens	7.59	9.88	6.30	1.317	.276
Meisjes	12.00	11.76	12.46	.034	.967

* Sig = $P < .05$

Tabel 4. *Ruwe scores algometrie.*

	DEX	HC	REF	F	P
N jongens =	16	26	19		
N Meisjes =	16	22	25		
Linkerarm (kg, sd)					
Jongens	4.80 (2.36)	3.60 (1.57)	3.95 (2.65)	1.584	.214
Meisjes	2.57 (1.20)	3.70 (2.07)	3.63 (1.95)	2.988	.058
Rechterarm (kg, sd)					
Jongens	5.03 (2.91)	3.40 (1.44)	4.04 (1.85)	3.292	.044*
Meisjes	2.38 (1.09)	3.56 (1.84)	3.53 (2.15)	3.211	.047*
LL3(kg, sd)					
Jongens	4.78 (2.77)	4.51 (2.65)	4.35 (2.50)	.191	.827
Meisjes	3.38 (1.30)	4.38 (2.16)	4.05 (1.60)	1.701	.191
RL3 (kg, sd)					
Jongens	5.22 (3.20)	4.43 (2.59)	4.35 (2.50)	.561	.574
Meisjes	3.27 (1.20)	4.42 (2.18)	4.05 (1.60)	2.381	.101
Linkerkuit(kg, sd)					
Jongens	6.67 (3.23)	5.02 (2.35)	5.12 (2.54)	2.083	.134
Meisjes	4.18 (1.37)	4.97 (1.87)	4.68 (1.99)	.722	.490
Rechterkuit(kg, sd)					
Jongens	6.79 (3.25)	5.04 (2.25)	5.28 (2.47)	2.284	.111
Meisjes	4.82 (3.36)	4.95 (1.91)	4.85 (1.86)	.213	.890

*Sig = $P < .05$