

# Dr. E.A. (Elise) Verhagen

## Cerebrale oxygenatie bij pasgeborenen



In 2004 ben ik begonnen met de studie geneeskunde in Groningen. Tijdens het tweede studiejaar werd van de studenten verwacht dat ze een aantal uren zelf invulden met een project. Zo kwam ik op de afdeling Neonatologie terecht. Neonatologie was een nieuw vakgebied voor mij. Ik werd direct gegrepen door deze wereld van intensieve zorg voor kleine kwetsbare levens. Daarnaast kreeg ik een geweldige begeleider, later promotor en leermeester (professor Arie Bos), die mij stimuleerde om de eerste stappen op onderzoeksgebied te zetten. In 2008 solliciteerde ik voor een persoonlijke beurs in de vorm van het zogeheten MD-PhD-traject. Hierbij wisselde ik coschappen af met wetenschappelijk onderzoek. Dit resulteerde in 2012 in mijn afstuderen en promoveren. Het ontwikkelende brein vind ik fascinerend en in mijn onderzoek heb ik mij gericht op de cerebrale oxygenatie. In juli 2013 ben ik begonnen als aios kindergeneeskunde, eerst in de periferie, in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. Per januari 2015 ben ik gestart met het academische gedeelte van mijn opleiding in het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam. Het is mijn ambitie kinderarts-neonatoloog te worden en wetenschappelijk onderzoek naar cerebrale ontwikkeling en zuurstofvoorziening te continueren. Ik ben onder andere daarom section council member van de section on Circulation, Oxygen Transport and Haematology van de European Society for Paediatric Research (ESPR) en betrokken bij de organisatie van het Grant Writing and Presenting Weekend van TULIPS.

### Cerebrale oxygenatie bij pasgeborenen

De mortaliteit van preterme en zieke à terme pasgeborenen is de afgelopen jaren sterk afgenomen, de morbiditeit op korte en lange termijn is echter nog steeds hoog.<sup>1</sup> Een belangrijke factor in de morbiditeit van deze pasgeborenen is cerebrale schade.<sup>1,2</sup> Preventie van en vroegtijdige interventie op ontwikkelingsproblemen als gevolg van cerebrale schade is daarom een belangrijk doel geworden in de neonatologie.<sup>2</sup>

De huidige monitoring van zuurstofsaturatie, bloeddruk, hartfrequentie en ademhaling geeft de cerebrale perfusie onvoldoende weer, evenals het cerebraal functioneren en

het ontwikkelen van schade.<sup>3</sup> Een veelbelovende techniek is niet-invasieve nabij-infrarood licht spectroscopie (near-infrared spectroscopy – NIRS).<sup>4</sup> Hiermee wordt de regionale cerebrale weefselzuurstofsaturatie ( $r_c\text{SO}_2$ ) gemeten met een sensor geïmponeerd op de linker of rechter frontopariëtale zijde van het hoofd (figuur 1). De fractionele weefselzuurstofextractie (F<sub>TOE</sub>) wordt berekend met  $r_c\text{SO}_2$  en arteriële zuurstofsaturatie ( $\text{SpO}_2$ )-waarden:  $\text{F}_{\text{TOE}} = (\text{SpO}_2 - r_c\text{SO}_2) / \text{SpO}_2$ .  $r_c\text{SO}_2$  is een indicator van hypoxische hypoxie. F<sub>TOE</sub> is een maat voor de balans tussen cerebrale zuurstoftoevoer en zuurstofverbruik, waardoor het een indicatie geeft van ischemische hypoxie. Het primaire doel van mijn onderzoek was het vaststellen van de klinische waarde van NIRS. Normaalwaarden van  $r_c\text{SO}_2$  en F<sub>TOE</sub> gedurende de eerste weken na de geboorte waren nog onbekend.  $r_c\text{SO}_2$  daalt van gemiddeld 78% op dag 1 naar 70% op dag 15 na de geboorte. F<sub>TOE</sub> stijgt van gemiddeld 0,15 op dag 1 naar 0,24 op dag 15. Wij specule-



**Figuur 1** Klinische toepassing NIRS; de sensor bevindt zich onder het rekverband op de frontopariëtale zijde van het hoofd.

ren dat dit komt door toename van het cerebrale metabolisme, wat meer dan verdubbelt gedurende de eerste twee weken na de geboorte.<sup>5</sup> Het is bekend dat de cerebrale perfusie eveneens toeneemt, maar wij denken dat deze toename niet gelijk opgaat met de toename van het metabolisme, omdat we dan een stabiele FTOE hadden verwacht. Het tweede doel was het vaststellen van het beloop van  $r_c\text{SO}_2$  en FTOE bij pasgeborenen met een verhoogd risico op een verstoorde cerebrale zuurstofvoorziening. Ik heb mij hierbij gericht op verschillende neonatale en maternale risicofactoren:

- Preterme pasgeborenen, blootgesteld aan tabak tijdens de zwangerschap, hadden een lagere  $r_c\text{SO}_2$  en een hogere FTOE gedurende de eerste twee dagen na de geboorte. Mogelijk dat foetale cerebrale vasoconstrictie, die optreedt bij blootstelling aan tabak, aanhoudt gedurende de eerste dagen na de geboorte.<sup>6</sup>
- Behandeling van zwangere vrouwen met labetalol en/of  $\text{MgSO}_4$  ging gepaard met een lagere FTOE tijdens de eerste dagen na de geboorte, mogelijk als gevolg van 'luxury perfusion'.<sup>7</sup>
- Bij preterme pasgeborenen met tijdelijke periventriculaire echogeniciteiten vonden we een lagere  $r_c\text{SO}_2$  en een hogere FTOE in de tweede week na de geboorte. Dit suggereert een toegenomen zuurstofbehoefte. Mogelijk is de cerebrale oxygenatie betrokken bij het herstel van perinatale witte-stofschade.<sup>8</sup>
- De  $r_c\text{SO}_2$  was lager en FTOE hoger gedurende de eerste twee weken na de geboorte bij preterme pasgeborenen met een germinale laag-intraventriculaire bloeding. Mogelijk komt dit doordat de cerebrale perfusie gedurende de eerste weken na de geboorte verminderd is als gevolg van een germinale laag bloeding. Maar het kan ook zijn dat de verminderde perfusie een risico vormt voor het ontwikkelen van een germinale laag bloeding.<sup>9</sup>
- Er bestond een positieve correlatie tussen hemoglobine(Hb-)concentratie en  $r_c\text{SO}_2$  en een negatieve correlatie tussen Hb-concentratie en FTOE bij pasgeborenen die een erythrocytentransfusie nodig hadden. Met name bij de pasgeborenen met een Hb < 6 mmol/l. Na een bloedtransfusie steeg  $r_c\text{SO}_2$

**Tabel 1** Multiple regressieanalyses op neurologische ontwikkeling.

	B	standaardfout	$\beta$	t	p-waarde	95% betrouwbaarheidsinterval
<i>cognitie</i>						
$r_c\text{SO}_2$ 2 <sup>e</sup> kwartiel dag 1	-5,77	2,77	-0,33	-2,08	0,044*	-11,36 tot -0,18
$r_c\text{SO}_2$ 4 <sup>e</sup> kwartiel dag 1	-6,64	2,37	-0,43	-2,80	0,008*	-11,41 tot -1,86
AUC $r_c\text{SO}_2$ dag 1-15	0,43	0,17	0,36	2,55	0,014*	0,09 tot 0,76
ademhalingsondersteuning dag 1	-3,82	1,54	-0,32	-2,48	0,017*	-6,94 tot -0,71
sociaal-economische status	4,79	1,51	0,47	3,17	0,003*	1,74 tot 7,84
<i>fijne motoriek</i>						
geslacht	0,69	0,37	0,24	1,86	0,070	-0,06 tot 1,43
AUC $r_c\text{SO}_2$ 2 <sup>e</sup> kwartiel dag 1	-1,35	0,44	-0,40	-3,11	0,004*	-2,23 tot -0,47
intraventriculaire bloeding	-1,67	0,41	-0,52	-4,06	0,000*	-2,51 tot -0,84
<i>grove motoriek</i>						
aantal minuten $r_c\text{SO}_2$ < 50%	-0,16	0,05	-0,46	-3,28	0,002*	-0,26 tot -0,06
<i>totale motoriek</i>						
FTOE 4 <sup>e</sup> kwartiel dag 1	-8,01	3,78	-0,30	-2,12	0,041*	-15,67 tot -0,35
intraventriculaire bloeding	-9,84	3,30	-0,41	-2,98	0,005*	-16,51 tot -3,16
ademhalingsondersteuning dag 1	-5,13	2,73	-0,26	-1,88	0,068	-10,65 tot 0,39

\*  $p < 0,05$ ; B: niet-gestandaardiseerde coëfficiënt;  $\beta$ : gestandaardiseerde coëfficiënt;  $r_c\text{SO}_2$ : regionale cerebrale weefsel zuurstofsaturatie; AUC: area under the curve; FTOE: fractionele cerebrale zuurstofextractie.

gemiddeld van 61% naar 72% en daalde fTOE van gemiddeld 0,34 naar 0,23.<sup>10</sup>

- De statistisch significante negatieve correlatie tussen de gemiddelde arteriële bloeddruk en fTOE, bij 40% van de preterme pasgeborenen, suggereerde een afwezige cerebrovasculaire autoregulatie.<sup>11</sup>

Wij speculeren dat de aanwezigheid van verschillende risicofactoren een cumulatief effect heeft op het verstoren van de cerebrale zuurstofvoorziening en daarmee ook van de neurologische ontwikkeling. Dit suggereert dat het zeer belangrijk is om de kwetsbare preterme hersenen te beschermen, met name de eerste dagen na de geboorte. Het derde doel was onderzoek naar de voorspellende waarde van nIRS op de latere neurologische ontwikkeling met behulp van een uitgebreid follow-up onderzoek. In een heterogene groep preterme pasgeborenen vonden wij dat de cerebrale zuurstofsaturatie en zuurstofextractie in de neonatale periode geassocieerd waren met de neurologische ontwikkeling op twee- tot driejarige leeftijd.<sup>12</sup> Zowel een relatief lage als hoge  $r_c\text{SO}_2$  op dag 1 was geassocieerd met een slechtere cognitieve ontwikkeling. Hoge fTOE op dag 1 was geassocieerd met een slechtere motorische ontwikkeling (tabel 1). Lage  $r_c\text{SO}_2$  suggereert cerebrale hypoxische hypoxie, hoge fTOE suggereert dat er mogelijk ook sprake was van cerebrale ischemische hypoxie. Aanhoudende hypoxie kan leiden tot aanpassing van het zuurstofdetectie setpoint in cellen. Cellen detecteren vervolgens hyperoxie onder feitelijk normale zuurstofconcentraties. Dit resulteert in verminderde cerebrale perfusie en een cascade van vrijkomen van vrije radicalen en toxische reactieve zuurstofspecies, waarvoor preterme pasgeborenen extra gevoelig zijn.<sup>13</sup> Het is lastig om een verklaring te geven waarom hypoxische hypoxie op dag 1 specifiek was geassocieerd met slechtere cognitieve ontwikkeling en waarom ischemische hypoxie op dag 1 specifiek was geassocieerd met slechtere motorische ontwikkeling. Mogelijk zijn er verschillende pathofysiologische processen bij betrokken.

Onze conclusie was dat nIRS een bruikbaar, niet-invasief, klinisch instrument is om indirect de cerebrale perfusie te meten en helpt om het pathofysiologisch proces van verschillende perinatale en neonatale stoornissen in kaart te brengen. nIRS kan hiermee een bijdrage leveren aan het voorspellen en mogelijk voorkómen van ontwikkelingsstoornissen.<sup>14</sup> Het vaststellen van een gestoorde cerebrale zuurstofvoorziening in een vroege fase kan tevens mogelijkheden bieden voor vroege interventie. Naast cerebrale metingen met nIRS, is nIRS mogelijk een waardevol instrument om de systemische zuurstofvoorziening te meten.

Dr. E.A. (Elise) Verhagen, aios kindergeneeskunde, Sophia Kinderziekenhuis – Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

## Trefwoorden

preterme pasgeborenen, cerebrale zuurstofsaturatie, cerebrale zuurstofextractie, near-infrared spectroscopy, neurologische ontwikkeling

## Referenties

- Allison A. Neuroscience: The brain, interrupted. *Nature* 2015;518(7537):24-6.
- Saigal S, Doyle L. Preterm birth 3 – An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371(9608):261-9.
- Limperopoulos C, Bassan H, Kalish LA, Ringer SA, Eichenwald EC, Walter G, et al. Current definitions of hypotension do not predict abnormal cranial ultrasound findings in preterm infants. *Pediatrics* 2007;120(5):966-77.
- Wolf M, Greisen G. Advances in near-infrared spectroscopy to study the brain of the preterm and term neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):42-9.
- Sauer PJ, Dane HJ, Visser HK. Longitudinal studies on metabolic rate, heat loss, and energy cost of growth in low birth weight infants. *Pediatr Pres.* 1984;18(3):254-9.
- Verhagen EA, Horst HJ ter, Kooi EMW, Keating P, Berg PP van den, Bos AF. Prenatal tobacco exposure influences cerebral oxygenation in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2011;87(6):401-6.
- Verhagen EA, Kooi EM, Berg PP van den, Bos AF. Maternal antihypertensive drugs may influence cerebral oxygen extraction in preterm infants during the first days after birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(9):871-6.
- Verhagen EA, Keating P, Horst HJ ter, Martijn A, Bos AF. Cerebral oxygen saturation and extraction during the first two weeks after birth in preterm infants with and without transient periventricular echodensities. *Pediatrics* 2009;124(1):294-301.
- Verhagen EA, Horst HJ ter, Keating P, Martijn A, Bos AF. Cerebral oxygenation in preterm infants with germinal matrix hemorrhages-intraventricular hemorrhages. *Stroke.* 2010;41(12):2901-7.
- Hofen JCR van, Verhagen EA, Keating P, Horst HJ ter, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95:F352-8.
- Verhagen EA, Hummel LA, Bos AF, Kooi EM. Near-infrared spectroscopy to detect absence of cerebrovascular autoregulation in preterm infants. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(1):47-52.
- Verhagen EA, Braeckel KNJA van, Veere CN van der, Groen H, Hulzebos CV, Dijk P, Bos AF. Cerebral oxygenation is associated with neurodevelopmental outcome in preterm children at age 2 to 3 years. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):449-455.
- Maltepe E, Saugstad OD. Oxygen in health and disease: regulation of oxygen homeostasis – clinical implications. *Pediatr Res.* 2009;65(3):261-8.
- Verhagen EA. Cerebral oxygenation in newborn infants at risk. Proefschrift. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2012.

*Belangenverstrengeling: geen.*

Disclaimer: het volledige manuscript wordt gepubliceerd in *Dev Med Child Neurol* 2015;57(5):449-55.

De precisie van nIRS is afhankelijk van de homogeniteit van het onderliggende weefsel. Daarom zijn er studies nodig om de meest geschikte plaats voor systemische nIRS-metingen te bepalen. ■

# Dr. J.F. (Janke) de Groot

## Fit for the Future!

Onderzoek naar fitheid, bewegen en gezondheid bij kinderen met een chronische aandoening



Na mijn middelbare school was ik in van alles geïnteresseerd, onder andere in gezondheids- en bewegingswetenschappen, maar ik koos uiteindelijk voor een opleiding internationale politiek aan de Katholieke Universiteit in Leuven (België). In mijn eerste jaar ontdekte ik daar de opleiding kinesitherapie. Deze had elementen van zowel fysiotherapie als gezondheids- en bewegingswetenschap in zich. Ik ben toen overstapt en heb daar geen moment spijt van gehad. De eerste twee jaar van de opleiding waren gevuld met bewegingsanalyse, biomechanica, fysiologie, pathologie, farmacologie en wetenschappelijke methodologie en statistiek, met in de laatste jaren keuzevakken in pedagogiek en neurologie binnen de kindergeneeskunde. In 1994 ben ik afgestudeerd en naar de Verenigde Staten geëmigreerd.



Daar heb ik tot 2001 gewerkt als fysiotherapeut op een revalidatieafdeling van een groot ziekenhuis in Seattle. Na terugkeer in Nederland ben ik het onderwijs ingegaan, omdat ik het werken met stagiaires als zeer inspirerend had ervaren.

Als docent bij fysiotherapiewetenschap (umc Utrecht) en het Instituut voor Bewegingsstudies van Hogeschool Utrecht, kwam ik via via in contact met prof. dr. Paul Helder van het Kinderbewegingscentrum van het Wilhelmina Kinderziekenhuis, waar ik mijn promotieonderzoek heb gedaan naar fitheid, loopfunctie en fysieke activiteit bij lopende kinderen met spina bifida.<sup>1</sup> Uit het onderzoek bleek dat de kinderen na loopbandtraining verder en sneller liepen en dat ook hun conditie verbeterde. Naast de objectieve maten, vertelden ouders dat hun kinderen minder snel moe waren en bijvoorbeeld beter konden traplopen of konden meedoen met gym op school of voetballen op straat.

Op het ogenblik ben ik werkzaam aan de Hogeschool Utrecht en in het wkz als senior onderzoeker en ben onder andere betrokken bij twee grote onderzoeksprojecten die zich richten op fitheid, activiteit en gezondheid bij kinderen met een lichamelijke beperking: *Fit for the Future!* en de Health in Adapted Youth Sport (HAYS-)





studie. Door betere medische zorg groeien deze kinderen op tot volwassenen en is er binnen de zorg een verschuiving zichtbaar naar aandacht voor preventie en gezond gedrag,<sup>2</sup> waaronder deelname aan fysieke activiteit. Naast gezondheidsvoordelen,<sup>3</sup> draagt meedoen aan fysieke activiteit bij aan de motorische, cognitieve, sociale en emotionele ontwikkeling van een kind.<sup>4</sup>

De eerste doelstelling van *Fit for the Future!* is de ontwikkeling van een kennistransfersysteem waarin bestaande kennis vanuit wetenschappelijk onderzoek in samenwerking met kinderfysiotherapeuten wordt vertaald naar toepasbare kennis voor de kinderfysiotherapeutische praktijk. Een tweede doelstelling en onderdeel van *Fit for the Future!* is onderzoek doen naar interventies en meetinstrumenten met betrekking tot (zelfvertrouwen bij) rolstoelvaardigheid en deelname aan fysieke activiteit. De HAYS-studie onderzoekt de gezondheidseffecten van deelname aan sport bij kinderen met een lichamelijke beperking.

We weten intussen dat de bestaande trainingsprogramma's vooral gericht zijn op lichaamsstructuren (bijv. het verbeteren van conditie of spierkracht) en activiteiten (bijv. loopfunctie).<sup>5</sup> We weten ook dat het verbeteren van deze voorwaardescheppende factoren niet automatisch leidt tot een verbetering van participatie aan bewegen (sport, buiten spelen of fietsen naar school), waardoor de effecten van trainingsresultaten slechts tijdelijk zijn.<sup>6</sup>

Vandaar dat we ons kwantitatieve onderzoek aanvullen met kwalitatief onderzoek, waarin we ouders en kinderen zelf vragen naar belemmerende en faciliterende factoren voor gezond bewegen.<sup>7</sup> In deze gesprekken geven ouders en kinderen aan dat ze wel weten dat bewegen gezond is en dat kinderen bewegen ook leuk vinden, maar dat het ze vaak erg moeilijk wordt gemaakt door onze maatschappij van regels en beeldvorming over kinderen en jongeren met een handicap. Ik ben elke keer zeer onder de indruk van deze gesprekken, als ik hoor hoe hard ouders vechten om hun kind een kans te geven in onze maatschappij. Zo sprak ik met de ouders van een tienjarig jongetje dat met krukken loopt en een onvoldoende kreeg voor gym, omdat hij niet het standaardrijtje koprollen, verspringen, huppelen etc. kan uitvoeren, en met een zestienjarig meisje in een rolstoel dat de toegang werd ontzegd tot de lokale sportschool, omdat ze daar bang zijn dat er 'iets gebeurt'. Maar ook meedoen bij de reguliere sportverenigingen is lastig, omdat de nadruk al op jonge leeftijd ligt op presteren in plaats van op meedoen en plezier. Daarnaast is er veel frustratie bij ouders rondom het aanvra-

Dr. J.F. (Janke) de Groot, fysiotherapeut en medisch fysioloog, senior onderzoeker; lectoraat Leefstijl en Gezondheid, Hogeschool Utrecht; Kinderbewegingscentrum, Wilhelmina Kinderziekenhuis (UMCU)

## Trefwoorden

fitheid, fysieke activiteit, participatie, kinderen met een lichamelijke beperking

## Referenties

1. Groot JF de. Physical fitness, ambulation and physical activity in ambulatory children with spina bifida. dissertation. Utrecht: Utrecht University; 2010.
2. Bowman RM, McLone DG, Grant JA, Tomita T, Ito JA. Spina bifida: a 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg.* 2001;34:114-20.
3. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010 May 11;7:40.
4. Damiano DL. Activity, activity, activity: rethinking our physical therapy approach to cerebral palsy. *Phys Ther.* 2006 Nov;86(11):1534-40.
5. Brussel M van, Net J van der, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T. The Utrecht approach to exercise in chronic childhood conditions: the decade in review. *Pediatr Phys Ther.* 2011 Spring;23(1):2-14.
6. Verschuren O, Ketelaar M, Gorter JW, Helders PJ, Uiterwaal CS, Takken T. Exercise training program in children and adolescents with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Nov;161(11):1075-81.
7. Bloemen M, Verschuren O, Mechelen C van, Borst H, Leeuw A de, Hoef M van der, Groot JF de. Determinants for physical activity in children and adolescents with spina bifida: a qualitative study. *BMC Neurol.* 2015 Feb 10;15(1):11.

*Belangenverstrengeling: geen.*

gen van goede hulpmiddelen die nodig zijn voor optimale participatie. Het argument wordt gebruikt dat een jong kind toch nog afhankelijk is van zijn ouders. Voor mij zijn dit soort verhalen schrijnend en onbegrijpelijk in een maatschappij waar participatie en zelfredzaamheid centrale begrippen zijn. Een moeder vatte laatst haar frustraties samen als 'ik dacht altijd dat het beste voor mijn kind centraal stond in de zorg, maar het gaat alleen maar om regels en geldstromen'.

Als ik deze verhalen hoor, vraag ik me wel eens af of onderzoek doen de beste manier is om zorg voor en integratie van deze kinderen te verbeteren, of dat ik misschien beter mijn politieke ambities weer eens kan inzetten! ■