

Vormt een te laag geboortegewicht een extra risicofactor?

Een vergelijking tussen SGA prematuren en prematuren

Masterthesis

Universiteit Utrecht

Masteropleiding Pedagogische Wetenschappen

Masterprogramma Orthopedagogiek

Naam: M. H. (Mirjam) Cluistra

Studentnummer: 3989275

Begeleider: dr. Chiel Volman

Tweede beoordelaar: drs. Johannes Noordstar

Datum: 13 juli 2016

Opdrachtgever: Wilhelmina Kinderziekenhuis

Samenvatting

Achtergrond. Prematuur geboren kinderen hebben een verhoogde kans op een achterstand in de cognitieve ontwikkeling en het ontwikkelen van gedragsproblemen. Wanneer een kind zowel prematuur als dysmatuur is (SGA prematuur), zou dit een dubbel risico kunnen vormen. *Doel.* Het doel van deze studie is om te onderzoeken in hoeverre een te laag geboortegewicht een extra risicofactor vormt bij SGA prematuren en hoe de gevolgen hiervan zichtbaar worden tussen 2 en 5 jaar. *Methode.* Longitudinale studie; een vergelijking tussen 14 SGA prematuren en 14 prematuren. Cognitie werd gemeten met de BSID-II-NL (2 jaar) en met de WPPSI-III-NL (5 jaar), probleemgedrag met de CBCL (2 en 5 jaar). Een 2 Groep (Prematuren, SGA) x 2 Meetmoment (2 jaar, 5 jaar) Repeated Measures ANOVA werd toegepast. *Resultaten.* Voor cognitie werd een niet significant interactie-effect gevonden, waarin een trend waarneembaar is dat prematuren op 5 jaar een hogere score op cognitie tonen en SGA kinderen niet. Significante interactie-effecten voor probleemgedrag laten zien dat het internaliserend probleemgedrag bij de SGA groep toeneemt en bij de Prematuren groep iets afneemt, het externaliserend probleemgedrag bij de SGA groep gelijk blijft en bij de Prematuren afneemt, en het totaal probleemgedrag bij de SGA groep toeneemt en bij de Prematuren groep afneemt. *Conclusie.* De resultaten van deze studie suggereren dat een te laag geboortegewicht bij prematuren een extra risicofactor vormt voor het oplopen van een achterstand in de cognitieve ontwikkeling en het ontwikkelen van gedragsproblemen.

Keywords: prematuur, SGA, dysmatuur, geboortegewicht, cognitie, gedrag

Abstract

Background. Children born preterm are at higher risk to develop cognitive impairments and behavioural problems. Being preterm and small for gestational age (SGA) may represent a double risk. *Aim.* The aim of this study is to determine whether SGA among preterms is an additional risk factor. *Method.* Longitudinal study; 14 SGA preterms compared to 14 preterms. Cognition was measured by the BSID-II-NL (age 2) and the WPPSI-III-NL (age 5), problem behaviour by the CBCL (age 2 and 5). A 2 group (Preterm, SGA) x 2 Measures (age 2, age 5) Repeated Measures ANOVA was used. *Results.* The interaction effect on cognition was almost significant, it revealed that the preterm group had a higher score on cognition at age 5, the score of the SGA group remained the same. Significant interaction effects on problem behaviour show that the internalizing problem behaviour of the SGA group increases and of the Preterm group slightly decreases, the externalizing behaviour of the SGA group remains the same and that of the Preterm group decreases, and the total problem behaviour of

the SGA group increases, whereas the problem behaviour of the Preterm group decreases.

Conclusion. The results of this study suggests that being small for gestational age represents an additional risk factor for developing cognitive deficits and behavioural problems in preterm children.

Keywords: preterm, SGA, small for gestational age, birthweight, cognition, behaviour

Vormt een te laag geboortegewicht een extra risicofactor? Een vergelijking tussen SGA prematuren en prematuren.

Door de enorme vooruitgang in de neonatale technologie, is het aantal ernstig prematuur geboren kinderen en/of kinderen met een erg laag geboortegewicht die het overleven bij de geboorte, de laatste jaren hard gegroeid (Aarnoudse-Moens, Weisglas-Kuperus, Van Goudoever, & Oosterlaan, 2009; Wolf et al. 2002). Deze kinderen hebben door hun onrijpheid bij de geboorte een verhoogde kans om al vroeg een achterstand in de cognitieve ontwikkeling op te lopen en gedragsproblemen te ontwikkelen (Aarnoudse-Moens et al., 2009). Met name prematuren die daarnaast ook een te laag geboortegewicht hebben in verhouding tot de zwangerschapsduur, zouden extra risico lopen (Claas, Bruinse, Koopman, Van Haastert, Peelen, & De Vries, 2010). Hierdoor wordt het steeds belangrijker om te onderzoeken hoe deze kinderen zich op korte en langere termijn zullen ontwikkelen.

Er is sprake van prematuriteit als een kind geboren wordt voor een zwangerschapsduur van 37 weken. Bij geboortes voor 32 weken zwangerschap wordt er gesproken van ernstig prematuur en voor 28 weken van extreem prematuur (World Health Organization, 2013). Bij een geboortegewicht tussen de 1500 en 2500 gram is er sprake van een laag geboortegewicht, tussen de 1000 en 1500 gram erg laag en een geboortegewicht onder de 1000 gram is extreem laag (World Health Organization, 2010). Een te laag geboortegewicht wordt dysmaturiteit genoemd. De Engelse term hiervoor is *Small for Gestational Age* (SGA). Dit betekent dat een pasgeborene minder weegt dan te verwachten valt voor het aantal weken zwangerschap. Er is dan sprake van een geboortegewicht lager dan het tiende percentiel (Guellec et al. 2011). De huidige studie richt zich op de cognitieve ontwikkeling en veranderingen in probleemgedrag van prematuren met een te laag geboortegewicht (voortaan “SGA prematuur”), in vergelijking met prematuren met een passend geboortegewicht (voortaan “prematuur”).

In 2012 werd in Nederland 7.4% van alle pasgeboren kinderen prematuur geboren en 1.4% ernstig prematuur. Bij 1.3% van alle geboortes was er sprake van een geboortegewicht <1500 gram, deze kinderen waren tevens prematuur. Het aantal kinderen dat een premature geboorte overleeft stijgt. In 1983 stierf 61% van de extreem prematuren in de eerste vier weken na de geboorte, dit is gedaald naar 42% in 2008. Bij ernstig prematuren daalde het sterftcijfer van 19% in 1983 naar 3% in 2008 (Stichting Perinatale Registratie Nederland, 2013). Het aantal SGA prematuren met een geboortegewicht onder de 750 gram in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht dat het overleefde, steeg van 65.8% in 1996 naar 88.1% in 2005 (Claas et al., 2010).

De toename van prematuren en dysmaturen gaat gepaard met een toename in morbiditeit. Deze kinderen hebben een verhoogde kans op een achterstand in de cognitieve ontwikkeling en het ontwikkelen van gedragsproblemen (Aarnoudse-Moens et al., 2009). Zo blijkt uit onderzoek van Wolf et al. (2002) dat SGA prematuren met een leeftijd van 6 maanden lager scoorden op de mentale- en gedragsschaal van de BSID-II dan hun à terme geboren leeftijdsgenoten. De resultaten van een ander onderzoek laten zien dat extreem prematuren op 2,5 jarige leeftijd significant lager scoorden op cognitie dan de controlegroep (Mansson & Stjernqvist, 2014). Uit de meta-analyse van Aarnoudse-Moens et al. (2009) blijkt dat ernstig prematuren en/of ernstig dysmaturen significant lager scoren op academische vaardigheden en meer gedragsproblemen laten zien dan hun à terme geboren leeftijdsgenoten in de leeftijd van 5 tot en met 20 jaar. Het risico op slechtere ontwikkelingsuitkomsten is te wijten aan het feit dat deze kinderen nog onvoldoende ontwikkeld zijn wanneer zij de baarmoeder verlaten. Hierdoor zijn ze kwetsbaar en missen zij de bescherming van de baarmoeder in deze cruciale periode van de vroege ontwikkeling (Wolf et al., 2002). Wanneer een kind zowel prematuur als dysmatuur is (SGA prematuur), dan zou dit een dubbel risico kunnen vormen, aangezien beiden geassocieerd worden met ongunstige uitkomsten (Guellec et al. 2011).

Verschillende studies hebben onderzocht in hoeverre dysmaturiteit een extra risico vormt, door SGA prematuren en prematuren met een passend geboortegewicht te vergelijken. Deze cross sectionele studies laten echter tegenstrijdige resultaten zien. Zo blijkt uit een aantal onderzoeken waarbij de mentale schaal van de BSID-II op 2-jarige leeftijd is afgenomen dat er geen verschillen zijn tussen SGA prematuren en prematuren (Hack & Fanaroff, 2000; Nögel, Deiters, Stemmler, Rascher, & Trollmann, 2015; Procianoy, Koch, & Silveira, 2009). Ook Gortner et al. (2003) vonden vergelijkbare resultaten op de Griffiths ontwikkelingstest, waarbij ook cognitie werd gemeten. Deze bevindingen suggereren dat de cognitieve ontwikkeling van prematuren met name gerelateerd is aan hun prematuriteit en dat dysmaturiteit geen extra risico factor is (Nögel et al., 2015). Andere studies vonden echter het tegengestelde. Daaruit bleek dat SGA prematuren op 2-jarige leeftijd significant lager scoorden op cognitie dan prematuren, waarbij SGA prematuren met het laagste geboortegewicht het laagste scoorden op de Mentale schaal van de BSID-II (Feldman & Eidelman, 2006). Uit ander onderzoek waarbij twee cohorten van prematuren werden onderzocht, scoorden de SGA prematuren bijna significant lager dan de prematuren (Claas et al., 2010). Naast een lagere score op cognitie kwam uit het onderzoek van Anderson & Doyle (2003) ook een hogere score op gedragsproblemen bij de SGA prematuren. In het onderzoek

van Stoelhorst et al. (2003) lieten SGA prematuren op 2-jarige leeftijd significant meer internaliserend probleemgedrag zien, zoals angstig/depressief en teruggetrokken gedrag.

Studies die het cognitief functioneren van SGA prematuren en prematuren vergeleken op 5-jarige leeftijd lieten tevens uiteenlopende resultaten zien. Enkele studies vonden geen verschillen in cognitief functioneren tussen de SGA prematuren en prematuren (Charkaluk et al., 2012; Graz, Tolsa, & Fumeaux, 2015; Leppänen et al., 2013). Leppänen et al. (2013) concludeerden dat de waargenomen cognitieve achterstand te wijten is aan de prematuriteit in plaats van aan de dysmaturiteit. Daarentegen beschrijven Lundgren en Tuvemo (2008) in een review verschillende oudere studies waaruit blijkt dat het IQ van SGA prematuren op 5-jarige leeftijd lager is dan dat van prematuren (Hutton, Pharoah, Cooke, & Stevenson, 1997; Silva, McGee, & Williams, 1984). Er zijn ook recentere studies die deze bevindingen onderschrijven. Zo blijkt uit een studie van Guellec et al. (2011) dat SGA prematuren een grotere cognitieve achterstand laten zien dan prematuren. Bij een andere studie die een vergelijking maakte tussen SGA prematuren en prematuren op 5- en 6-jarige leeftijd bleek dat significant meer SGA prematuren behoefte hadden aan speciaal onderwijs. Een indicatie voor speciaal onderwijs wordt niet alleen op basis van een achterstand in cognitie gegeven, maar kan ook gegeven worden op basis van gedragsproblemen (Bettge, Oberwöhrmann, Brockstedt, & Bühner, 2014).

In een eerdere studie rapporteerden moeders meer gedragsproblemen bij SGA prematuren (Silva et al., 1984). Uit recent onderzoek kwam naar voren dat SGA prematuren op 5-jarige leeftijd meer externaliserend probleemgedrag laten zien, zoals aandachtsproblemen en hyperactiviteit (Graz et al., 2015; Guellec et al., 2011; Heinonen et al., 2010). In een andere studie werden premature meerlingen vergeleken, waarbij het ene kind SGA prematuur was en het andere kind niet. Uit deze studie kwam naar voren dat SGA prematuren met de juiste hulp hetzelfde niveau op school aankunnen als hun brusje, maar dat zij in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar wel significant meer gedragsproblemen laten zien (Monset-Couchard, Bethmann, & Relier, 2004).

Samenvattend blijkt uit de bevindingen van de hierboven besproken studies dat er nog geen eenduidigheid is over het extra risico dat SGA prematuren lopen op het gebied van cognitie en gedrag op 2- en 5-jarige leeftijd. De studies die zijn uitgevoerd hebben voornamelijk een cross sectioneel design, waardoor er nog onvoldoende inzicht is in de vroege *ontwikkeling* van cognitie en gedrag van SGA prematuren. Longitudinaal onderzoek is nodig om inzicht te krijgen in de gevolgen van een te laag geboortegewicht bij SGA prematuren op latere leeftijd (wanneer kinderen naar de basisschool gaan) en om te

onderzoeken of er bij SGA prematuren mogelijk sprake is van een zogenaamd “*Growing into deficit*” probleem (Claas et al., 2010).

Het doel van de huidige studie is te onderzoeken in hoeverre een te laag geboortegewicht een extra risicofactor vormt in de cognitieve ontwikkeling en het ontwikkelen van gedragsproblemen bij SGA prematuren in de leeftijd van 2 en 5 jaar. Dit zal worden gedaan door op 2- en 5-jarige leeftijd het cognitieve niveau en de mate van gedragsproblemen van SGA prematuren en prematuren te vergelijken. De volgende onderzoeksvragen staan hierbij centraal: 1) Is er een verschil in de cognitieve ontwikkeling tussen SGA prematuren en prematuren? 2) Is er een verschil in het ontwikkelen van gedragsproblemen tussen SGA prematuren en prematuren? Hierbij wordt verwacht dat er op 2-jarige leeftijd nog geen significant verschil te zien is in de scores op cognitie en gedragsproblemen tussen SGA prematuren en prematuren, maar wel op 5-jarige leeftijd. Reden voor deze verwachting is dat kinderen op 5-jarige leeftijd naar school gaan en de omgeving meer van het kind vraagt naarmate het ouder wordt. Hierdoor zullen de gevolgen van het te lage geboorte gewicht steeds duidelijker worden, doordat bepaalde ontwikkelingsstappen niet of onvoldoende gemaakt kunnen worden omdat de hersenen hier niet voldoende voor zijn uitgerust (*growing into deficit*) (Swaab, 2011). De verwachting is daarom dat de SGA prematuren een achteruitgang zullen vertonen in cognitie en een toename in gedragsproblemen, waardoor zij op 5-jarige leeftijd lager scoren op cognitie en hoger op gedragsproblemen dan de prematuren. Door dit te onderzoeken wordt er inzicht verkregen in hoeverre een te laag geboortegewicht een extra risicofactor vormt bovenop prematuriteit en hoe de gevolgen daarvan zichtbaar worden in de vroege ontwikkeling.

Methode

Participanten

De participanten van dit onderzoek zijn prematuur geboren kinderen die na hun geboorte op de Neonatale Intensive Care Unit hebben gelegen van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Aangezien zij tot een risicogroep behoren, werden zij in hun ontwikkeling gevolgd in het kader van de Landelijke Neonatale Follow-up. Dit ontwikkelingsonderzoek is vrijwillig. Ouders hebben toen hun kind twee jaar was door middel van informed consent toestemming gegeven om de onderzoeksgegevens anoniem beschikbaar te stellen voor wetenschappelijk onderzoek. Deze gegevens zijn onder andere gebruikt voor eerder onderzoek van Schappin (2014) bij een cohort van kinderen die zijn geboren tussen 2005 en 2007. Uit dit databestand van 725 kinderen zijn eerst de SGA prematuren geselecteerd, dit

waren er 79. Vervolgens is geïnventariseerd bij welke kinderen de BSID-II-NL is afgenomen, waardoor er nog 33 kinderen overbleven. Er is daarna in de databank van de follow-up opgezocht welke kinderen er op 5-jarige leeftijd zijn gezien voor onderzoek met de WPPSI-III-NL. Er bleven uiteindelijk 14 SGA prematuren over die zowel op 2- als op 5-jarige leeftijd werden onderzocht. Deze kinderen werden met 14 prematuren gematched op geslacht en geboortegewicht. De totale onderzoeksgroep bestaat uit 28 kinderen.

Tabel 1

Achtergrondinformatie participanten

	Prematuur	SGA
<i>N</i>	14	14
Jongens (%)	71.4	71.4
Gemiddelde zwangerschapsduur in weken (SD)	26.29 (.99)	28.86 (2.14)
Range	24-28	26-33
Gemiddeld geboortegewicht in gram (SD)	781.79 (117.09)	710.79 (117.36)
Range	630-1090	590-1021

Meetinstrumenten*Cognitie*

BSID-II-NL. Op 2-jarige leeftijd (gecorrigeerd voor vroeggeboorte) is de Bayley Scales of Infant Development Nederlandse versie afgenomen. De BSID-II-NL meet het ontwikkelingsniveau van kinderen tussen de 16 dagen en 42 maanden plus 15 dagen oud. De BSID-II-NL is een vertaling en aanpassing van de oorspronkelijke Amerikaanse BSID-II (Bayley, 1993). Het doel van deze test is om jonge kinderen met risico op ontwikkelingsachterstanden te onderzoeken. De BSID-II-NL bestaat uit drie schalen: de Mentale schaal, de Motorische schaal en de Gedragsobservatieschaal. Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van de scores op de Mentale schaal (178 items). De ruwe scores op de Mentale schaal worden omgezet in normaal verdeelde standaardscores, met een gemiddelde van 100 en een standaarddeviatie (SD) van 15. De betrouwbaarheid van de Mentale schaal werd door COTAN als voldoende beoordeeld (COTAN, 2006). De test-hertest betrouwbaarheid is .75 (Van der Meulen, Ruiters, Spelberg, & Smrkovský, 2004). De begripsvaliditeit is als voldoende beoordeeld (COTAN, 2006).

WPPSI-III-NL. Op 5-jarige leeftijd is de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Third Edition – Nederlandstalige bewerking (*WPPSI-III-NL*) afgenomen. Dit is een algemene intelligentietest voor kinderen van 2,5 tot 8 jaar. De versie voor kinderen van 4 tot 8 jaar bestaat uit 14 kernsubtests. Bij de onderzoeksgroep zijn acht subtests afgenomen, waarvan drie verbale kernsubtests: Woordenschat, Informatie en Woord Redeneren, drie performale kernsubtests: Blokpatronen, Matrix Redeneren en Plaatjes Concepten, één kernsubtest en één aanvullende subtest voor de verwerkingssnelheid quotiënt: Substitutie en Symbool Zoeken. Afname van de kernsubtests levert een beeld op van de verbale, performale en totale intelligentie (Hendriksen & Hurks, 2009). Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van de score op de totale intelligentie. De ruwe scores op de totale schaal worden omgezet in normaal verdeelde standaardscores, met een gemiddelde van 100 en een SD van 15. De betrouwbaarheid werd door COTAN als voldoende beoordeeld. Dit geldt voor de inter-item relatie, de test-hertest-betrouwbaarheid en de interbeoordelaar betrouwbaarheid. De Cronbach's alpha voor het totale IQ is .92. De begripsvaliditeit werd als goed beoordeeld (COTAN, 2010).

Gedrag

CBCL. Op 2- en 5-jarige leeftijd werd door ouders de Child Behavior Checklist (CBCL) ingevuld. Dit is een gedragsvragenlijst om probleemgedrag en vaardigheden van kinderen en jongeren, zoals door ouders gerapporteerd, op gestandaardiseerde wijze te kwantificeren. De CBCL versie voor 1,5 – 5 jaar bevat 99 vragen en bestaat uit de volgende probleemschalen: emotioneel reagerend, angstig/depressief, somatische klachten, teruggetrokken, slaapproblemen, aandachtsproblemen en agressief gedrag. De eerste vier schalen samen vormen samen 'internaliserende problematiek' en de laatste twee schalen vormen samen 'externaliserende problematiek'. Alle probleemschalen samen vormen de schaal 'totale problemen'. De scores werden met behulp van een computerprogramma gescoord, waarbij de scores worden vergeleken met een normgroep van 2086 Nederlandse kinderen (Verhulst, Van der Ende, & Koot, 1996). Er zijn geen Nederlandse onderzoeken naar de kwaliteit van de CBCL 1,5-5 en ook de COTAN heeft deze niet beoordeeld. De CBCL 4-18 is in 1999 vrij goed beoordeeld door de COTAN. De normen werden als goed beoordeeld, de betrouwbaarheid voldoende, de begripsvaliditeit als goed en de criteriumvaliditeit voldoende.

Procedure

De kinderen werden allen getest in het kader van de Landelijke Neonatale Follow-up voor ex-prematuren. Alle onderzoeksgegevens werden al eerder verkregen en zijn door het

UMC Utrecht beschikbaar gesteld voor dit onderzoek. De gegevens werden vertrouwelijk behandeld en anoniem verwerkt.

De kinderen werden getest volgens de richtlijnen uit de handleiding van de BSID-II-NL en de WPPSI-III-NL. Op 2-jarige leeftijd waren de ouders aanwezig tijdens de testafname, op 5-jarige leeftijd was het kind alleen met de onderzoeker in de onderzoeksruiimte. De gedragsvragenlijst werd voor beide meetmomenten door ouders ingevuld.

Data analyse

De analyses in dit onderzoek werden uitgevoerd door middel van IBM SPSS 23. Er werd voor cognitie (BSID-II-NL op 2 jaar en WPPSI-III-NL op 5 jaar) en voor internaliserend, externaliserend en totaal probleem gedrag (CBCL op 2 en 5 jaar) een 2 Groep (Prematuren, SGA) x 2 Meetmoment (2 jaar, 5 jaar) Repeated Measures ANOVA toegepast met Groep als between-subjects factor en Meetmoment als within-subjects factor.

Resultaten

Cognitie

Tabel 2 presenteert de gemiddelde scores en de standaard deviaties op de BSID-II-NL op 2 jaar en de WPPSI-III-NL op 5 jaar. Uit de boxplots en de Shapiro-Wilk statistieken blijkt dat de scores op de BSID-II-NL niet normaal verdeeld zijn, dit komt door één uitbijter in deze kleine steekproef. Deze score is gecorrigeerd naar een score 2SD onder het gemiddelde. De scores op de WPPSI-III-NL weken niet af van de normaalverdeling. F_{max} was 8.1198, wat duidt op homogeniteit van de varianties. Mauchly's test gaf aan dat de assumptie van sfericiteit niet is geschonden.

Tabel 2

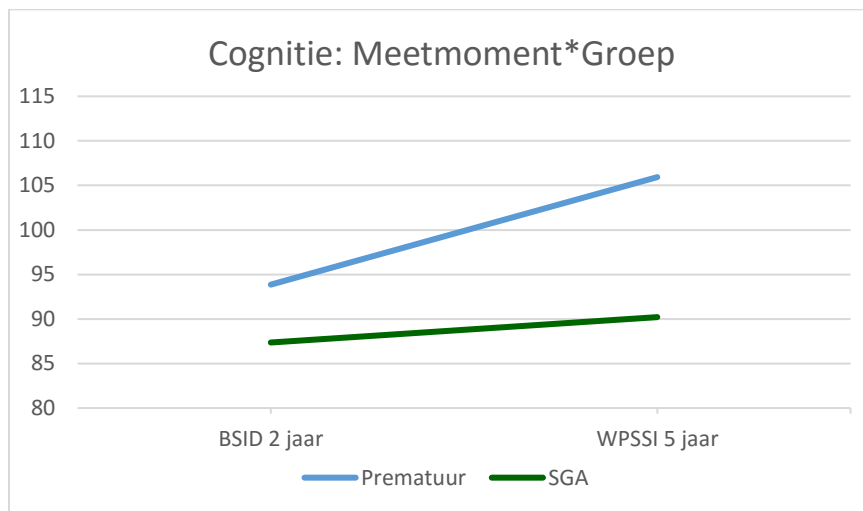
Gemiddelde scores en standaard deviaties op de BSID-II-NL en de WPPSI-III-NL onderverdeeld naar Groep en Meetmoment

	Meetmoment			
	2 jaar		5 jaar	
Groep	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Prematuur	93.86	5.49	105.93	14.38
SGA	87.36	13.22	90.21	15.64

Er werd een significant hoofdeffect voor Groep gevonden, $F(1,26) = 7.35, p < .05$, dat laat zien dat SGA prematuren lager scoorden op cognitie dan prematuren. Tevens werd er een

significant hoofdeffect voor Meetmoment gevonden, $F(1,26) = 8.38$, $p < .05$. Het interactie-effect van Groep x Meetmoment laat een net niet significant effect zien, $F(1,26) = 3.19$, $p = .09$, waarin een trend waarneembaar is dat prematuren een vooruitgang in cognitie tonen en SGA kinderen niet of nauwelijks (Figuur 1).

Figuur 1



Gedrag

Tabel 3 presenteert de gemiddelde scores en standaard deviaties op de schalen Internaliserend, Externaliserend en Totaal Probleemgedrag van de CBCL op 2 en 5 jaar. Er werd voldaan aan de voorwaarden voor parametrische toetsing. De boxplots en Shapiro-Wilk statistieken indiceren dat de scores op alle drie de schalen van de CBCL normaal verdeeld zijn. Er is tevens aan de assumptie van homogeniteit voldaan: F_{\max} was 1.8086 (Internaliserend), 3.2214 (Externaliserend) en 2.8676 (Totaal Probleemgedrag). De Mauchly's test gaf aan dat de assumptie van sfericiteit niet is geschonden.

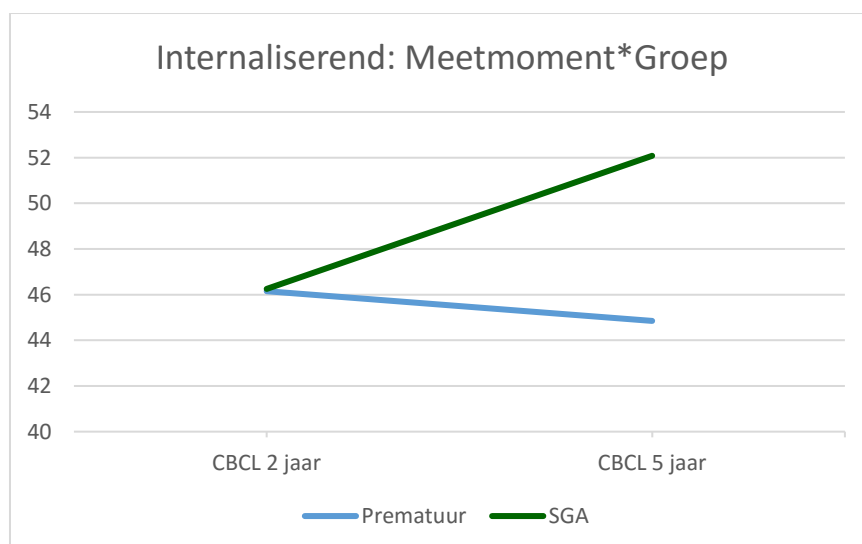
Tabel 3

Gemiddelde scores en standaard deviaties op de schalen Internaliserend, Externaliserend en Totaal Probleemgedrag van de CBCL, onderverdeeld naar Groep en Meetmoment

		Meetmoment			
		2 jaar		5 jaar	
	Groep	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Internaliserend	Prematuur	46.15	9.88	44.85	10.47
	SGA	46.25	8.10	52.08	7.79
Externaliserend	Prematuur	53.08	8.52	45.08	11.05
	SGA	50.33	8.34	50.08	6.16
Totaal	Prematuur	49.46	8.99	44.31	9.89
Probleemgedrag	SGA	48.17	8.72	50.58	5.84

Internaliserend. Er is geen significant hoofdeffect gevonden voor Groep $F(1,23) = 1.17, p = .29$ en Meetmoment $F(1,23) = 2.51, p = .13$. Het interactie-effect van Groep x Meetmoment laat een significant effect zien, $F(1,23) = 6.25, p < .05$, waaruit blijkt dat het internaliserend probleemgedrag van prematuren iets afneemt en van SGA prematuren toeneemt (Figuur 2).

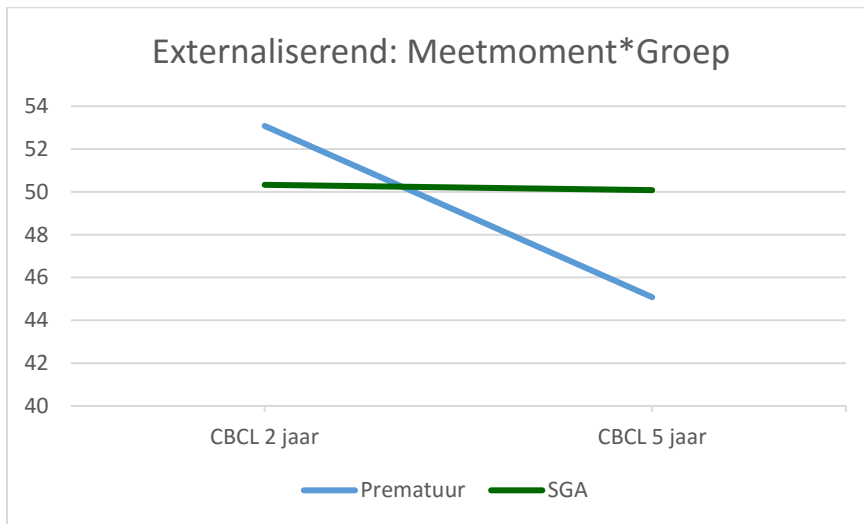
Figuur 2



Externaliserend. Er is geen significant hoofdeffect gevonden voor Groep $F(1,23) = .13, p = .72$. Wel werd er een significant hoofdeffect voor Meetmoment gevonden $F(1,23) =$

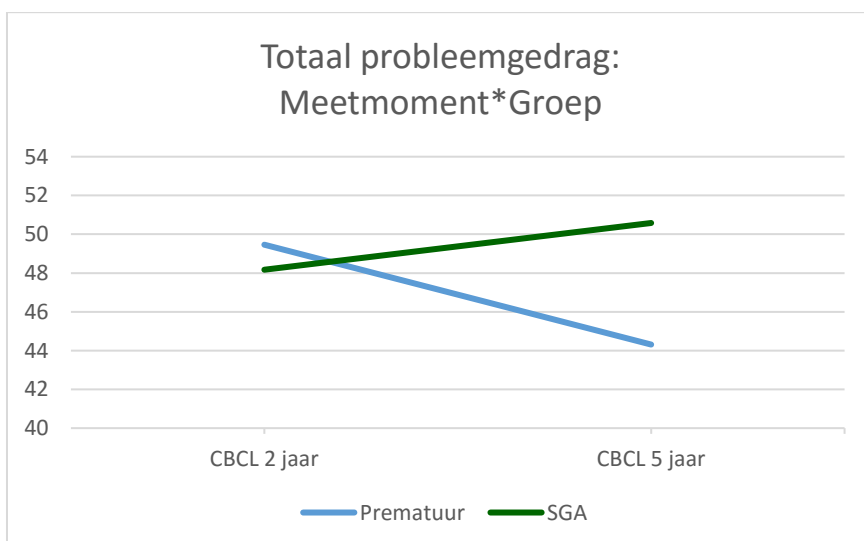
6.38, $p < .05$, op 5-jarige leeftijd is er minder probleemgedrag dan op 2-jarige leeftijd. Het interactie-effect van Groep x Meetmoment laat een significant effect zien, $F(1,23) = 5.63$, $p < .05$, waaruit blijkt dat het externaliserend probleemgedrag van prematuren afneemt en dat van SGA prematuren onveranderd blijft (Figuur 3).

Figuur 3



Totaal Probleemgedrag. Er is geen significant hoofdeffect gevonden voor Groep $F(1,23) = .66$, $p = .42$ en Meetmoment $F(1,23) = .81$, $p = .38$. Het interactie-effect van Groep x Meetmoment laat een significant effect zien, $F(1,23) = 6.22$, $p < .05$, waaruit blijkt dat het totale probleemgedrag van prematuren afneemt en dat van SGA prematuren toeneemt (Figuur 4).

Figuur 4



Discussie

In deze studie werd onderzocht in hoeverre een te laag geboortegewicht een extra risicofactor vormt in de cognitieve ontwikkeling en het ontwikkelen van gedragsproblemen bij SGA prematuren. Dit werd gedaan door op 2- en 5-jarige leeftijd een vergelijking te maken tussen SGA prematuren en prematuren. Gevonden werd dat er zowel in de cognitieve ontwikkeling als in het ontwikkelen van gedragsproblemen een verschil is tussen SGA prematuren en prematuren.

De huidige studie laat zien dat de SGA prematuren groep gemiddeld over beide meetmomenten lager scoort op cognitie dan de Prematuren groep. Deze bevinding is in overeenstemming met andere studies, waarin SGA prematuren lager scoorden op 2-jarige leeftijd (Claas et al., 2010; Feldman & Eidelman, 2006) en op 5-jarige leeftijd (Guellec et al., 2011; Lundgren & Tuvemo, 2008). In tegenstelling tot wat Nögel et al. (2015) concludeerden blijkt uit de resultaten van de huidige studie dat dysmaturiteit wel degelijk een extra risicofactor lijkt te zijn en een rol speelt in de cognitieve ontwikkeling van SGA prematuren. Verder laten de resultaten een trend zien dat prematuren een vooruitgang in cognitie vertonen en SGA kinderen niet. Dat de cognitieve ontwikkeling van SGA prematuren een minder gunstig beeld laat zien in vergelijking met de Prematuren groep is dus in overeenstemming met de hierboven genoemde studies. Echter dat er sprake is van een toename in het cognitieve niveau van de Prematuren groep is niet conform de verwachting. Deze toename in cognitief niveau zou mogelijk veroorzaakt kunnen worden door het verschil in gebruikte meetinstrumenten. De BSID-II-NL meet cognitie namelijk met andere items dan de WPPSI-III-NL. In de resultaten is te zien dat de Prematuren groep in de score op cognitie erg vooruit gaat van 2 jaar (93) naar 5 jaar (106). De gemiddelde score van de SGA groep blijft vrijwel gelijk. Uit een onderzoek van Potharst et al. (2011) bleek dat de score op cognitie van de BSID-II-NL op 2-jarige leeftijd 44% van de totale IQ score op de WPPSI-III-NL op 5-jarige leeftijd voorspelde bij ernstig prematuren. Echter werd in deze studie geen significante toename in cognitief niveau op 5-jarige leeftijd gevonden. Wel concludeerden zij dat de BSID-II-NL niet in staat is om op 2-jarige leeftijd alle aspecten van cognitie te meten die op 5-jarige leeftijd wel met de WPPSI-III-NL gemeten kunnen worden. Een mogelijke verklaring zou dus kunnen zijn dat de vooruitgang bij de Prematuren groep en de gelijk blijvende score van de SGA prematuren, te wijten valt aan het verschil in meetinstrumenten. Veronderstelt wordt dat wanneer beide instrumenten hetzelfde zouden testen, de gelijk blijvende score van de SGA groep beter kan worden geïnterpreteerd als een achteruitgang. In die zin is deze

bevinding een ondersteuning van de aanname dat de gevolgen van een te laag geboortegewicht pas op latere leeftijd zichtbaar worden (Claas et al., 2010). Tevens moeten scores op 2-jarige leeftijd met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien deze nog niet stabiel zijn. Om het cognitief functioneren in kaart te brengen zijn intelligentietests op schoolleeftijd betrouwbaarder (Hamilton, Martin, & Vertura, 2013). Op schoolleeftijd zijn de functionele eisen hoger dan op voorschoolse leeftijd. Daarnaast zijn kinderen op schoolleeftijd er aan gewend om taakgericht te zijn en gewend aan testsituaties (Tanis et al., 2012). Ondanks dat het lastig is om te bepalen welk effect het verschil in meetinstrumenten heeft op de scores, wordt uit deze resultaten wel duidelijk dat SGA prematuren een andere ontwikkeling doormaken tussen twee en vijf jaar, waarbij zij minder vooruitgang vertonen en over beide meetmomenten lager scoren dan de Prematuren groep.

Met betrekking tot veranderingen in probleemgedrag blijkt uit de huidige studie dat de SGA prematuren een minder gunstig beeld laten zien dan de prematuren. De toename van internaliserend probleemgedrag, waarbij de scores op 2-jarige leeftijd voor beide groepen nagenoeg gelijk zijn, zijn niet in overeenstemming met de studie van Stoelhorst et al. (2003). In die studie lieten SGA prematuren al op 2-jarige leeftijd significant meer internaliserend probleemgedrag zien dan de prematuren. Verder zijn er nauwelijks studies te vinden die het internaliserend probleemgedrag onderzoeken en daarbij een vergelijking maken tussen SGA prematuren en prematuren. De resultaten van de huidige studie komen echter wel overeen met de verwachting dat het internaliserend probleemgedrag bij de SGA prematuren toeneemt en pas op 5-jarige leeftijd zichtbaar wordt.

De mate van externaliserend probleemgedrag bleef weliswaar onveranderd, maar die nam bij de Prematuren groep af. Dat de SGA prematuren op 5-jarige leeftijd meer externaliserend probleemgedrag vertonen, komt overeen met eerder onderzoek waaruit bleek dat SGA prematuren op 5-jarige leeftijd hoger scoorden op aandachtsproblemen en hyperactiviteit dan prematuren (Guellec et al., 2011; Heinonen et al., 2010). Deze resultaten ondersteunen de assumptie dat het te lage geboortegewicht een betere voorspeller is voor aandachtsproblemen en hyperactiviteit, dan de prematuriteit op zich (Heinonen et al., 2010). In de huidige studie bleef de mate van externaliserend probleemgedrag bij de SGA prematuren onveranderd, maar nam deze af bij de Prematuren groep. De verwachting was echter dat het externaliserend probleemgedrag van de SGA groep zou toenemen. Bij ernstig prematuren gaat het wat betreft externaliserend probleemgedrag voornamelijk om aandachtsproblemen (Aarnoudse-Moens et al., 2009; Eryigit-Madzwamuse & Wolke, 2015). Op 2-jarige leeftijd hoeft een kind minder lang zijn aandacht vast te kunnen houden of stil te

zitten, terwijl op 5-jarige leeftijd van kinderen wordt verwacht dat zij op school in de kring kunnen zitten. Aandachtsproblemen worden daarom vaak pas duidelijk vanaf de kleutertijd (Van de Weijer-Bergsma, Wijnroks, & Jongmans, 2008). Een mogelijke verklaring voor de gevonden resultaten zou kunnen zijn dat SGA prematuren op 5-jarige leeftijd nog steeds dezelfde aandachtsproblemen laten zien als op 2-jarige leeftijd, omdat zij zich niet kunnen aanpassen aan de eisen uit de omgeving (growing into deficit). Prematuren passen zich echter wel aan, waardoor er een afname van externaliserend probleemgedrag te zien is. De gelijk blijvende mate van externaliserend probleemgedrag bij SGA prematuren, zou hier dus kunnen betekenen dat zij zich niet weten aan te passen aan de eisen vanuit de omgeving, waardoor zij achterblijven in de ontwikkeling en meer gedragsproblemen vertonen op 5-jarige leeftijd dan de prematuren.

Tot slot is er in de huidige studie een toename van het totale probleemgedrag bij SGA prematuren te zien en een afname bij de Prematuren groep. Waar prematuren adaptief gedrag vertonen, laten SGA prematuren een toename in probleemgedrag zien. Deze bevinding komt overeen met het onderzoek van Monset-Couchard et al. (2004), waarbij SGA prematuren in de leeftijd van 3 tot en met 17 jaar significant meer gedragsproblemen blijven vertonen dan hun premature brusje. De resultaten sluiten aan bij de verwachting dat SGA prematuren een toename in gedragsproblemen laten zien.

Beperkingen van de studie en aanbevelingen

In de huidige studie is gebruik gemaakt van een kleine steekproef (N=28). De resultaten zijn hierdoor minder goed te generaliseren. Tevens was het beter geweest om de SGA groep op zwangerschapsduur en geslacht te matchen met de Prematuren groep, in plaats van op geboortegewicht en geslacht. Doordat de groepen gematched zijn op geboortegewicht, heeft de SGA prematuren groep gemiddeld een 2,5 maand langere zwangerschapsduur. Dit zou kunnen zorgen voor een positief effect op de scores van de SGA prematuren groep, waardoor het verschil tussen beide groepen minder groot is. Het was echter niet mogelijk om op zwangerschapsduur te matchen, aangezien prematuren die niet SGA zijn alleen worden gevolgd wanneer zij een zwangerschapsduur tot 28 weken hebben. Bij een andere studie was er echter ook sprake van een 2,5 maand langere zwangerschapsduur voor de SGA prematuren groep. Daaruit bleek dat de ontwikkelingsuitkomsten van de SGA prematuren groep niet positief werden beïnvloed door hun langere zwangerschapsduur (Claas et al., 2011). Tot slot moet bij het interpreteren van de scores op de CBCL in het achterhoofd worden gehouden dat deze scores gebaseerd zijn op de perceptie van ouders. Moeders van premature kinderen die op de NICU hebben gelegen, hebben negatieve herinneringen aan deze periode en kunnen hun

kind ook op latere leeftijd nog als kwetsbaar zien. Moeders die hun kind als kwetsbaar zien, hebben het gevoel minder controle te hebben over het gedrag van hun kind en stimuleren hun kind minder (Stern, Karraker, McIntosh, Moritzen, & Olexa, 2006). De perceptie van ouders zou hierdoor een vertekend beeld kunnen geven (Heinonen et al., 2010; Potharst et al., 2015).

Aanbevolen wordt om bij toekomstig onderzoek gebruik te maken van een grotere steekproef, zodat de resultaten beter gegeneraliseerd kunnen worden. Tevens zou er voor gekozen kunnen worden om gedrag, naast de CBCL, ook op een andere manier te meten, zodat de score op het probleemgedrag niet alleen gebaseerd is op de perceptie van ouders. Bij het meten van cognitie op 2-jarige leeftijd zou er beter gebruik gemaakt kunnen worden van de Bayley-III-NL. Uit onderzoek is gebleken dat de Mentale Schaal van de Bayley-III op 2-jarige leeftijd de IQ score op de WPPSI-III op 4-jarige leeftijd voor 81% verklaart. Daarmee is de voorspellende waarde van de Bayley-III bijna twee keer zo sterk dan die van de BSID-II (Bode, D'eugenio, Mettelman, & Gross, 2014). Toekomstig onderzoek zou de SGA prematuren tot op latere leeftijd kunnen volgen, daar de bevindingen van de huidige studie het belang van longitudinaal onderzoek benadrukken.

Ondanks dat verder onderzoek nodig is, heeft deze studie een belangrijk hiaat in de kennis over de vroege ontwikkeling van SGA prematuren opgevuld. De resultaten van deze studie suggereren dat een te laag geboortegewicht bij SGA prematuren een extra risicofactor vormt voor het oplopen van een achterstand in de cognitieve ontwikkeling en het ontwikkelen van gedragsproblemen. Tevens wordt het beeld bevestigd dat er bij deze kinderen sprake is van een zogenaamd “growing into deficit” probleem.

Referenties

- Aarnoudse-Moens, C. S. H., Weisglas-Kuperus, N., Goudoever, J. B. van, & Oosterlaan, J. (2009). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*, *124*, 717-728. doi:10.1542/peds.2008-2816
- Anderson, P., & Doyle, L. W. (2003). Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Journal of the American Medical Association*, *289*, 3264-3272. doi:10.1001/jama.289.24.3264
- Bayley, N. (1993). *Bayley Scales of Infant Development Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation. (2nd ed.).
- Bettge, S., Oberwöhrmann, S, Brockstedt, M., & Bühner, C. (2014). Birth weight and special educational needs. *Deutsches Ärzteblatt International*, *111*, 337-344. doi:10.3238 /arztebl.2014.0337
- Bode, M. M., D'eugenio, D. B., Mettelman, B. B., & Gross, S. J. (2014). Predictive validity of the Bayley, Third Edition at 2 years for intelligence quotient at 4 years in preterm infants. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, *35*, 570-575.
- Charkaluk, M. L., Marchand-Martin, L., Ego, A., Zeitlin, J., Arnaud, C., Burguet, ... Pierrat, V. (2012). The influence of fetal growth reference standards on assessment of cognitive and academic outcomes in very preterm children. *The Journal of Pediatrics*, *161*, 1053-1058. doi:10.1016/j.peds.2012.05.037
- Claas, M. J., Bruinse, H. W., Koopman, C., Haastert, I. C. van, Peelen, L. M., & Vries, L. S. de. (2011). Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children ≤ 750 g at birth. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, *96*, F169-U89. doi:10.1136/adc.2009.174433
- Eryigit-Madzwamuse, S., & Wolke, D. (2015). Attention problems in relation to gestational age at birth and smallness for gestational age. *Early Human Development*, *91*, 131-138. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.01.004
- Feldman, R., & Eidelman, A. I. (2006). Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics*, *118*, 869-878. doi:10.1542/peds.2005-2040
- Gortner, L., Husen, M. van, Thyen, U., Gernbruch, U., Friedrich, H. J., & Landmann, E. (2003). Outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate for gestational age preterms at the age of 2 years: A prospective study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, *110*, 93-97. doi:10.1016/S0301-2115(03)00178-7

- Graz, M. B., Tolsa, J. F., & Fumeaux, C. J. F. (2015). Being small for gestational age: Does it matter for the neurodevelopment of premature infants? A cohort study. *Plos One*, *10*, 1-12. doi:10.1371/journal.pone.0125769
- Guellec, I., Lapillonne, A., Renolleau, S., Charlaluk, M. L., Roze, J. C., Marret, S., ... Ancel, P. Y. (2011). Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*, *127*, 883-891. doi:10.1542/peds.2010-2442
- Hack, M., & Fanaroff, A. A. (2000). Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Seminars in Neonatology*, *5*, 89-106. doi:10.1053/siny.1999.0001
- Hack, M., Taylor, H. G., Drotar, D., Schluchter, M., Cartar, L., Wilson-Costello, D., ... Morrow, M. (2005). Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics*, *116*, 333-341. doi:10.1542/peds.2005-0173
- Hamilton, B. E., Martin, J. A., & Ventura, S. J. (2013). Births: Preliminary data for 2012. *National Vital Statistics Report*, *62*, 1-20.
- Heinonen, K., Raikkonen, K., Pesonen, A. K., Andersson, S., Kajantie, E., Eriksson J. G., ... Lano, A. (2010). Behavioural symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder in preterm and term children born small and appropriate for gestational age: A longitudinal study. *BMC Pediatrics*, *10*, 1-8. doi:10.1186/1471-2431-10-91
- Hendriksen, J. & Hurks, P. (2009). *WPPSI-III NL. Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition. Nederlandstalige bewerking. Afname- en scoringshandleiding*. Amsterdam: Pearson.
- Hutton, J. L., Pharaoh, P. O, Cooke, R. W. I., & Stevenson, R. C. (1997). Differential effects of preterm birth and small for gestational age on cognitive and motor development. *Archives of Disease in Childhood*, *76*, 75-81.
- Leppänen, M., Lapinleimu, H., Lind, A., Matomaki, J., Lehtonen, L., Haataja, L., & Rautava, P. (2014). Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics*, *133*, 63-70. doi:10.1542/peds.2013-1187
- Lundgren, E. M., & Tuvemo, T. (2008). Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *22*, 477-488. doi:10.1016/j.beem.2008.01.014
- Mansson, J., & Stjernqvist, K. (2014). Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language, and motor function levels compared with children born at

- term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years. *Acta Paediatrica*, *103*, 504-511.
doi:10.1111/apa.12585
- Meulen, B.F. van der, Ruiter, S.A.J., Lutje Spelberg, H.C., & Smrkovský, M. (2004). *Bayley Scales of Infant Development-II-Nederlandse Versie. Handleiding*. Amsterdam: Harcourt Test Publishers.
- Monset-Couchard, M., Bethmann, O. de., & Relier, J. P. (2004). Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. *Archives of Disease in Childhood*, *89*, 310-314. doi:10.1136/adc.2002.021626
- Nögel, S. C., Deiters, L., Stemmler, M., Rascher, W., & Trollman, R. (2015). Preterm small-for-gestational age children: Predictive role of gestational age for mental development at the age of 2 years. *Brain & Development*, *37*, 394-401. doi:10/1016/j.braindev.2014.06.012
- Potharst, E. S., Houtzager, B. A., Sonderen, L. van, Tamminga, P., Kok, J. H., Last, B. F., & Wassenaer, A. G. van. (2011). Prediction of cognitive abilities at the age of 5 years using developmental follow-up assessments at the age of 2 and 3 years in very preterm children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*, 240-246. doi:10.1111/j.1469.2011.04181.x
- Potharst, E. S., Houtzager, B. A., Wassenaer, A. G. van, Kok, J. A., Koot, H. M., & Last, B. F. (2015). Maternal and paternal perception of child vulnerability and behaviour problems in very preterm born children. *Infant and Child Development*, *24*, 489-505. doi:10.1002/icd.1898
- Procianoy, R. S., Koch, M. S., & Silveira, R. C. (2009). Neurodevelopmental outcome of appropriate and small for gestational age very low birth weight infants. *Journal of Child Neurology*, *24*, 788-794. doi:10.1177/0883073808331087
- Schappin, R. (2014). *Parenting NICU graduates*. Dissertation. The Netherlands: Ridderprint, Ridderkerk.
- Silva, P. A., McGee, R., & Williams, S. (1984). A longitudinal study of the intelligence and behavior of preterm and small for gestational age children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, *5*, 1-5.
- Stern, M., Karraker, K., McIntosh, B., Moritzen, S., & Olexa, M. (2006). Prematurity stereotyping and mother's interactions with their premature and full-term infants during the first year. *Journal of Pediatric Psychology*, *31*, 597-607. doi:10.1091/jpepsy/jsj051
- Stichting Perinatale Registratie Nederland. *The Netherlands Perinatal Registry Trends 1999-*

2012. Enschede, The Netherlands: Stichting Perinatale Registratie Nederland; 2013.
- Stoelhorst, G. M. S. J., Martens, S. E., Rijken, M., Zwieten, P. H. T. van, Zwinderman, A. H., Wit, J. M., & Veen, S. (2003). Behaviour at 2 years of age in very preterm infants (gestational age <32 weeks). *Acta Paediatrica*, 92, 595-601.
- Swaab, H. (2011). Klinische ontwikkelingsneuropsychologie. In P. J. M. Prins & C. Braet, *Handboek klinische ontwikkelingspsychologie* (pp. 71-90). Houten, Nederland: Bohn Stafleu van Loghum.
- Tanis, J. C., Ree, M. H. van der., Roze, E., Veld, A. E. H. in't., Berg, E. E. van den., Breackel, K. N. J. A. van., & Bos, A. F. (2012). Functional outcome of very preterm-born and small-for-gestational-age children at school age. *Pediatric Research*, 72, 641-648. doi:10.1038/pr.2012.130
- Verhulst, F.C., Ende, J. van der & Koot, H.M. (1996). *Handleiding voor de CBCL/4-18*. Rotterdam: Sophia Kinderziekenhuis, Erasmus MC.
- Weijer-Bergsma, E. van de, Wijnroks, L., & Jongmans, M. J. (2008). Attention development in infants en preschool children born preterm: A review. *Infant Behavior & Development*, 31, 333-351. doi:10.1016/j.infbeh.2007.12.003
- Wolf, M. J., Koldewijn, K., Beelen, A., Smit, B., Hedlund, R., & De Groot, I. J. M. (2002). Neurobehavioral and developmental profile of very low birthweight preterm infants in early infancy. *Acta Paediatrica*, 91, 930-938. doi:10.1080/080352502760148667
- World Health Organization (2013). *Factsheet No 363: Preterm birth*. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
- World Health Organization (2010). P07 Disorders related to short gestation and low birth weight, not elsewhere classified. In: *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th revision. Retrieved from <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>