

**Sekseverschillen in de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat prematuur geboren
kinderen op 24 en 72 maanden**

Final

Master's thesis

Utrecht University

Master's programme in Clinical Child, Family and Education Studies

I.J. (Inge) Bastiaansen

3630331

Marjolein Verhoeven

Lilly Bogicevic

11-06-2018

Abstract

Objective Compared to term born children, children that are born extremely premature are at risk of cognitive problems. The aim of this study was to investigate if these risks are also present in moderately preterm children (gestational age 32-36+6 weeks) and if this risk was different for boys and girls.

Study design Cognitive development was assessed at 24-months with the Bayley-III-NL and at 72-months with the WPPSI-III-NL in 84 moderately preterm children (57% boys) and a control group of 82 term born children (gestational age ≥ 37 weeks; 44% boys). Age was corrected for prematurity.

Results At the (corrected) age of 24-months, no significant differences were found in cognitive scores between moderately preterm children and term born peers. With age corrected for prematurity, moderately preterm children scored below term peers on IQ-score at 72-months (106.37 ± 14.22 vs 111.26 ± 12.33 , $p < .05$). No significant gender differences were found.

Conclusions Moderately preterm children seem at risk for delays in cognitive development. This delay is not yet visible at the (corrected) age of 24-months. At the (corrected) age of 72-months however, differences in cognition were found between moderately preterm children and term born peers.

Samenvatting

Doel In vergelijking tot op tijd geboren kinderen hebben extreem premature kinderen een verhoogd risico op cognitieve problemen. De huidige studie onderzoekt of deze risico's ook aanwezig zijn bij matig- en laat premature kinderen (zwangerschapsduur 32-36+6 weken) en of dit risico verschillend is voor jongens en meisjes.

Onderzoeksdesign De cognitieve ontwikkeling werd gemeten op 24 maanden (gecorrigeerd voor prematuriteit) met behulp van de Bayley-III-NL en op 72 maanden (gecorrigeerd voor prematuriteit) met behulp van de WPPSI-III-NL bij 84 matig- en laat premature kinderen (57% jongens) en een controle groep van 82 op tijd geboren kinderen (zwangerschapsduur ≥ 37 weken; 44% jongens).

Resultaten Op 24 maanden werd geen significant verschil gevonden tussen matig- en laat premature kinderen en a-terme leeftijdsgenoten. Op 72 maanden behaalden matig- en laat premature kinderen een significant lagere IQ score dan op tijd geboren kinderen (106.37 ± 14.22

vs 111.26 ± 12.33 , $p < .05$). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen jongens en meisjes.

Conclusie Matige- en late prematuriteit verhoogt het risico op een cognitieve achterstand. Deze achterstand is nog niet zichtbaar op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 maanden. Op een (gecorrigeerde) leeftijd van 72 maanden behalen matig- en laat premature kinderen echter een lagere IQ score dan a-terme leeftijdsgenoten.

Sekseverschillen in de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat prematuur geboren kinderen op 24 en 72 maanden

In 2015 werd 7.1% van de Nederlandse kinderen te vroeg geboren (zwangerschapsduur tot 37 weken). Van deze groep werd ruim 80% procent geboren na een zwangerschapsduur van 32 tot 37 weken (Perined, 2016). Dit wordt ook wel matige- en late prematuriteit genoemd (Johnson et al., 2015; De Jong, Verhoeven & van Baar, 2012). De overige 20% prematuren in 2015 werd geboren na een zwangerschapsduur van 22 tot 32 weken (Perined, 2016), ook wel extreem- en vroeg prematuur genoemd (Buck, Msall, Schisterman, Lyon & Rogers, 2000; Lorenz, 2001). Er is veel onderzoek gedaan naar de gevolgen van extreme- en vroege prematuriteit. Hieruit blijkt dat extreem- en vroeg prematuur geboren kinderen een verhoogd risico lopen op allerlei negatieve ontwikkelingsuitkomsten zoals gezondheidsproblemen, cognitieve problemen, leerproblemen en gedragsproblemen (Buck et al., 2000; Johnson et al., 2015; De Jong et al., 2012; Msall & Park, 2008). Ondanks dat ruim 80% van de prematuren in Nederland matig- of laat prematuur is, wordt er veel minder onderzoek gedaan naar de risico's van matige- en late prematuriteit.

De sterfte- en ziekte cijfers van matige- en late prematuren zijn weliswaar beduidend lager dan bij extreem prematuur geboren kinderen, toch brengt matige- en late prematuriteit veel risico's met zich mee. Zo wegen de hersenen na 34 weken zwangerschap slechts 60 tot 65% van het uiteindelijke gewicht na een volledige zwangerschap (Kinney, 2006; Vohr, 2013). Daarnaast verhoogt matige- en late prematuriteit het risico op onder andere problemen met de ademhaling en voedingsproblemen (De Jong et al., 2012; De Jong, Verhoeven, Lasham, Meijssen & van Baar, 2015; McGowan, Alderdiver, Holmes & Johnston, 2011). Om de ontwikkelingsuitkomsten van matig- en laat premature kinderen te kunnen optimaliseren, is het van belang dat duidelijk is welke mogelijke negatieve effecten matige- en late prematuriteit met zich mee brengt. Een van de ontwikkelingsgebieden die om verder onderzoek vraagt naar de mogelijke risico's voor matig- en laat premature kinderen, is de cognitie.

Prematuriteit en cognitie

Voorgaand onderzoek wijst uit dat (extreem) prematuur geboren kinderen vaak minder goed presteren op school dan hun leeftijdsgenoten (Allen, 2002; Buck et al., 2000; Saigal et al., 2003). Premature kinderen doubleren vaker, gaan vaker naar speciaal onderwijs en maken meer gebruik van extra ondersteuning op school dan op tijd geboren kinderen (Buck et al., 2000). Een

mogelijke verklaring voor dit prestatieverschil tussen premature- en op tijd geboren kinderen kan gevonden worden in de cognitieve ontwikkeling. Uit onderzoek blijkt namelijk dat extreem premature geboren kinderen een achterstand op cognitief gebied laten zien in de basisschoolleeftijd, wat zich vertaalt in een lagere IQ score in vergelijking tot a-terme leeftijdsgenoten (Aylward, 2002; Bhutta, Cleves, Casey, Crandock & Anand, 2002; Johnson, 2007; Mai Luu et al., 2009; Peterson et al., 2000; Saigal et al., 2003). Het onderzoek van Mai Luu en collega's (2009) toont een verschil aan van zes tot veertien IQ punten tussen extreem premature en op tijd geboren kinderen op een leeftijd van twaalf jaar. Dit komt overeen met de resultaten van het onderzoek van Mangin, Horwood en Woodward (2017). Zij vonden dat de IQ scores van extreem premature kinderen op een leeftijd van vier, zes, negen en twaalf jaar gemiddeld 9 IQ-punten lager ligt dan de IQ score van op tijd geboren kinderen (Mangin, Horwood & Woodward, 2017). Kerr-Wilson en collega's (2012) tonen met een meta-analyse aan dat er op de basisschoolleeftijd een IQ verschil is van 11,9 punten tussen extreem premature kinderen en op tijd geboren kinderen (Kerr-Wilson, Mackay, Smith & Pell, 2012). Ment en collega's (2003) vonden in hun onderzoek dat de IQ score van extreem premature kinderen stijgt naar mate ze ouder worden. Op een gecorrigeerde leeftijd van 36 maanden vonden zij een gemiddelde cognitieve score van 88 bij een groep extreem premature kindern. Op een gecorrigeerde leeftijd van 96 maanden was de gemiddelde IQ score van deze kinderen 99. Ondanks deze stijging blijven de IQ scores van de extreem premature kinderen slechts laag-gemiddeld tot gemiddeld (Ment et al., 2003).

Geconcludeerd kan worden dat (extreme) prematuriteit een risico vormt voor de cognitieve ontwikkeling. Bhutta en collega's (2002) stellen op basis van een meta-analyse vast dat dit risico direct gerelateerd is aan de mate van prematuriteit bij de geboorte. Zij concluderen dat extreem premature kinderen een grotere cognitieve achterstand hebben dan matig- en laat premature kinderen (Bhutta et al., 2002). Een van de weinige onderzoeken die is gedaan naar de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat premature kinderen is dat van De Jong en collega's (2015). Zij bevestigen dat matig- en laat premature kinderen op 2-jarige leeftijd een lagere cognitieve score behalen dan a-terme leeftijdsgenoten. Dit verschil werd echter alleen gevonden wanneer niet gecorrigeerd werd voor prematuriteit. Wanneer wel gecorrigeerd werd voor prematuriteit bleken de cognitieve scores van matig- en laat premature kinderen en a-terme kinderen vergelijkbaar (De Jong et al., 2015). Het risico van matige- en late prematuriteit voor de

cognitieve ontwikkeling blijft vooralsnog dus onduidelijk. Verder onderzoek is noodzakelijk om de ontwikkelingsuitkomsten voor deze doelgroep goed in beeld te krijgen.

Prematuriteit en sekse

Prematuur geboren worden brengt dus risico's met zich mee voor de (cognitieve) ontwikkeling van kinderen. Ook sekse lijkt van invloed te zijn op de ontwikkelingsuitkomsten van premature kinderen. Uit verschillende studies blijkt namelijk dat extreem premature jongens een significant groter risico lopen op (cognitieve)ontwikkelingsproblemen en overlijden, dan extreem premature meisjes (Hall, Jaekel & Wolke, 2012; Hindmarsh, O'Callaghan, Mohay & Rogers, 2000; Hintz, Kendrick, Vohr, Poole & Higgins, 2006; Hoekstra, Ferrara, Couser, Payne & Connett, 2004; Msall et al., 1993; Wood et al., 2005; Wood, Marlow, Costeloe, Gibson & Wilkinson, 2000). Dit sekseverschil in ontwikkelingsuitkomsten bij premature kinderen kan mogelijk medisch verklaard worden. Sekse blijkt namelijk van invloed te zijn op het rijpingsproces van een foetus. Zo blijkt uit onderzoek dat de longrijping bij jongens iets later in de zwangerschap plaatsvindt dan bij meisjes (Fleisher, Kulovich, Hallman & Gluck, 1985; Torday, Nielsen, Fencl & Avery, 1981). De achterstand in rijping die (ongeboren) jongens hebben ten opzichte van meisjes blijkt verstrekkend te zijn. Na een volledige zwangerschap is een pasgeboren meisje fysiologisch vergelijkbaar met een jongen van 4 tot 6 weken oud (Kraemer, 2000). Dit verschil in ontwikkeling/rijping tussen ongeboren en pasgeboren jongens en meisjes kan de grotere gezondheidsrisico's van premature jongens mogelijk verklaren: jongens zijn minder ver ontwikkeld dan meisjes na dezelfde zwangerschapsduur, waardoor ze (fysiek) kwetsbaarder zijn.

Cognitie en sekse

Ondanks de verschillen in rijping tussen jongens en meisjes wijst onderzoek uit dat er over het algemeen geen verschil is tussen jongens en meisjes op het gebied van de algemene intelligentie. Meisjes blijken echter wel een voorsprong te hebben op jongens als het gaat om de (cognitieve) ontwikkeling. Zo komt de spraak-taalontwikkeling van meisjes sneller op gang, praten meisjes eerder en laten ze een snellere groei van hun vocabulaire zien in het tweede levensjaar (Berk, 2009). Op de Bayley-III-NL behalen meisjes vanaf elf maanden een hogere cognitieve score dan jongens. Dit verschil wordt groter naarmate de leeftijd stijgt, met een zwak effect in de leeftijdsgroep van 11 tot 22 maanden en een matig effect voor de leeftijdsgroep van 22 tot 42 maanden (Van Baar, Steenis, Verhoeven & Hessen, 2014). Meisjes blijken tevens beter

te scoren dan jongens als het gaat om schoolprestaties op de basisschool (Berk, 2009). Na verloop van tijd lijken de (cognitieve) verschillen tussen jongens en meisjes echter weer kleiner te worden (Berk, 2009; Mangin et al., 2017). Op 4-jarige leeftijd is de IQ score van meisjes iets hoger dan die van jongens, terwijl jongens en meisjes op 12-jarige leeftijd een vergelijkbare IQ score behalen (Mangin et al., 2017). Dit is ook terug te zien in de schoolprestaties, waarin het verschil tussen jongens en meisjes vanaf de middelbare school kleiner wordt (Berk, 2009). Meisjes lijken dus in de vroege ontwikkeling en basisschoolleeftijd een cognitief voordeel te hebben tegenover jongens.

Een van de weinig onderzoeken die gedaan is naar sekseverschillen in de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat premature kinderen is dat van Johnson en collega's (2015). Zij tonen een sekseverschil in de cognitieve ontwikkeling aan bij matig- en laat premature kinderen op de (gecorrigeerde) leeftijd van twee jaar. Uit dit onderzoek blijkt dat matig- en laat premature kinderen een significant groter risico lopen op matige en ernstige cognitieve beperkingen dan a-terme leeftijdsgenoten, waarbij jongens een groter risico lopen op deze cognitieve beperkingen dan meisjes (Johnson et al., 2015). Verder onderzoek naar de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat premature kinderen en de mogelijke sekseverschillen die daarbij een rol spelen is noodzakelijk om zicht te krijgen op het verloop van de cognitieve ontwikkeling van deze kinderen.

Het huidige onderzoek

De doelstelling van het huidige onderzoek is om het verloop van de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat premature kinderen in kaart te brengen en te onderzoeken of er sprake is van sekseverschillen in de cognitieve ontwikkeling van deze matig- en laat premature kinderen. De cognitieve ontwikkeling wordt geoperationaliseerd als de cognitieve score behaald op de Bayley-III-NL en de IQ score behaald op de WPPSI-III-NL. De verwachting is dat matig- en laat premature kinderen in de gecorrigeerde leeftijd van zowel 24 als 72 maanden een lagere cognitieve score behalen dan a-terme leeftijdsgenoten. Tevens wordt er verwacht dat (premature) meisjes een hogere cognitieve score behalen dan (premature) jongens op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 en van 72 maanden. Oftewel: matige- en late prematuriteit vormt een risico voor een achterstand in de cognitieve ontwikkeling, waarbij de cognitieve achterstand van matig- en laat premature jongens groter is dan die van matig- en laat premature meisjes.

Methoden

Participanten

Het huidige onderzoek is onderdeel van een longitudinaal onderzoek naar de ontwikkeling van matig- en laat premature kinderen in Nederland. Ouders van matig- en laat premature kinderen evenals ouders van voldragen kinderen geboren tussen maart 2010 en april 2011 kregen 10 maanden na de geboorte een uitnodiging van hun kinderarts of gynaecoloog om deel te nemen aan het onderzoek. Na toestemming van de ouders konden de kinderen deelnemen aan het onderzoek. Voor de huidige studie is data gebruikt van 166 kinderen, waarvan 84 matig- en laat premature kinderen en 82 a-term geboren kinderen (controlegroep). Van de matig- en laat premature participanten is 57% jongen, bij de controle groep is dit 44%. Van de participanten had 95.5% de Nederlandse nationaliteit, 1.8% de Duitse nationaliteit en 2.7% een andere nationaliteit. Het onderzoek is afgenomen op een leeftijd van 24 en 72 maanden. Voor de matig- en laat premature kinderen was dit de gecorrigeerde leeftijd. Bij de afname op 24 maanden lag de gecorrigeerde leeftijd van de matig- en laat premature kinderen tussen de 23.00 en 27.00 maanden ($M=23.60$, $SD=.63$). Voor de controle groep varieerde de kalenderleeftijd op dit meetmoment tussen de 23.20 en 25.25 maanden ($M=23.85$, $SD=.46$). Bij afname op 72 maanden lag de gecorrigeerde leeftijd van de matig- en laat premature kinderen tussen de 71.20 en 75.10 maanden ($M=73.08$, $SD=.73$). In de controle groep varieerde de kalenderleeftijd op dit meetmoment tussen de 72.08 en 75.43 maanden ($M=73.37$, $SD=.68$). Het opleidingsniveau van de ouders varieerde van geen opleiding tot een universitaire master/doctoraal.

Onderzoeksdesign en meetinstrumenten

Bayley-III-NL Om de cognitieve ontwikkeling van de participanten in kaart te brengen is bij een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 maanden de Bayley-III-NL (Van Baar, Steenis, Verhoeven & Hessen, 2014) afgenomen door een getrainde testleider. De betrouwbaarheid en de validiteit van de Bayley-III-NL zijn goed (Van Baar et al., 2014). De Bayley-III-NL bestaat uit vijf subschalen: cognitie, fijne motoriek, grove motoriek, taalbegrip en taalproductie. De scores zijn genormeerd op basis van Nederlandse normen, waarbij de schaalscores variëren tussen 1 en 19 met een gemiddelde score van 10 ($SD=3$). Scores tussen 7 en 13 worden zodoende beschouwd als normaal. Een score lager dan 7 wijst op een ontwikkelingsachterstand (Ensing & Dek, 2014). De Bayley-III-NL geeft ook indexscores op de domeinen cognitie, taal en motoriek. Deze indexscores variëren tussen 40 en 160, met een gemiddelde van 100 ($SD=15$). Een score tussen

85 en 115 wordt zodoende beschouwd als normaal. Een score lager dan 85 wijst op een ontwikkelingsachterstand (Ensing & Dek, 2014). Voor het huidige onderzoek zijn de indexscores van de cognitieve schaal gebruikt. De cognitieve schaal van de Bayley-III-NL bestaat uit 91 items waarmee de sensomotorische ontwikkeling, exploratie en manipulatie, objectrelaties, conceptvorming, geheugen en andere aspecten van de informatieverwerking beoordeeld kunnen worden (Van Baar et al., 2014). De Bayley-III-NL kent instapregels aan de hand van de (gecorrigeerde) chronologische leeftijd. Binnen het huidige onderzoek is item 45 van de cognitieve schaal gebruikt als startpunt, behorende bij een (gecorrigeerde) leeftijd van 22 maanden en 16 dagen tot en met 25 maanden en 15 dagen. Wanneer op één van de eerste drie items een nul-score werd behaald, werd terug gegaan naar het instapitem behorende bij het voorgaande leeftijdsniveau. Zo nodig werd deze procedure herhaald, totdat op drie opeenvolgende items een perfecte score werd behaald. Daarna werden de items in oplopende volgorde afgenomen totdat voldaan werd aan de afbreekregel. De afname van de cognitieve schaal werd afgebroken bij een nul-score op vijf achtereenvolgende items. Een voorbeelditem van de cognitieve schaal is ‘draait dop van flesje’ (Van Baar et al., 2014).

WPPSI-III-NL Om de cognitieve ontwikkeling bij een (gecorrigeerde) leeftijd van 72 maanden te meten, is de WPPSI-III-NL (Hendriksen & Hurks, 2010) afgenomen. De betrouwbaarheid en de validiteit van de WPPSI-III-NL is voldoende tot goed (Hurks, Hendriksen, Dek & Kooij, 2010). De WPPSI-III-NL bestaat uit 7 kernsubtesten die het verbaal IQ (VIQ), perfoormaal IQ (PIQ) en het totaal IQ (TIQ) meten. Door middel van 5 aanvullende subtesten kan de verwerkingssnelheid (VS) in kaart gebracht worden. Tot slot zijn er nog 2 optionele subtesten die de algemene taalindex (ATI) meten. De scores zijn genormeerd op basis van Nederlandse normen, met een gemiddelde score van 100 ($SD=15$). Een score tussen 85 en 115 wordt zodoende beschouwd als normaal. Een score lager dan 85 wijst op een ontwikkelingsachterstand (Hendriksen & Hurks, 2010). Voor het huidige onderzoek werd de totale IQ score (TIQ) gebruikt. Het TIQ komt tot stand door de afname van de subtests blokpatronen (20 items), informatie (33 items), matrix redeneren (29 items), woordenschat (25 items), plaatjes concepten (28 items), woord redeneren (28 items) en substitutie. Elke subtest begint met een leeftijdspecifiek beginitem. Binnen het huidige onderzoek zijn als beginitems voor de subtesten de items gebruikt behorende bij de leeftijd 4-7 en 6-7. Wanneer geen perfecte score werd behaald op het eerste of tweede item werden de voorafgaande items in omgekeerde

volgorde afgenomen totdat een perfecte score werd behaald op twee achtereenvolgende items. Hierna werd verder gegaan met afname van de subtest totdat voldaan werd aan de afbreekregel. Elke subtest kent zijn eigen afbreekregel, variërend tussen drie tot vijf opeenvolgende nul-scores (Hendriksen & Hurks, 2010)

Analyse plan

Allereerst zal de beschrijvende statistiek van de belangrijkste variabelen (cognitieve score op 24 maanden en IQ score op 72 maanden) uit het onderzoek weergegeven worden. Met behulp van een MANOVA wordt onderzocht of er een verschil is tussen de cognitieve scores van matig- en laat premature kinderen in vergelijking tot a-terme leeftijdsgenoten. Dit gebeurt op de (gecorrigeerde) leeftijd van 24 en 72 maanden. Er zal tevens een MANOVA uitgevoerd worden om te achterhalen of sekse de relatie tussen prematuriteit en de cognitieve ontwikkeling modereert. De hypothese wordt aangenomen als $p < .05$. Een effect grootte (partial eta squared) $\leq .24$ wordt beschouwd als zwak, een effect grootte $\geq .25$ maar $\leq .63$ als matig en een effect grootte $\geq .64$ als sterk (Ferguson, 2009).

Resultaten

Om de hypothesen te testen is een MANOVA uitgevoerd. Alvorens is bekeken of er voldaan werd aan de assumpties behorende bij een MANOVA. Onderzoek naar de assumptie van univariate normaliteit voor de cognitieve score op de Bayley-III-NL en de IQ score op de WPPSI-III-NL liet geen schendingen zien. Ook aan de assumpties van lineariteit en homoscedasticiteit werd voldaan en van multicollineariteit bleek geen sprake te zijn.

Verschillen in de cognitieve ontwikkeling tussen matig- en laat premature en a-terme en kinderen

In Tabel 1 worden de gemiddelde cognitieve- en IQ scores van de participanten weergegeven, uitgesplitst naar groep en geslacht. De gemiddelde cognitieve score op 24 maanden van de totale steekproef is 102.28 ($SD=10.73$). Op 72 maanden is dit 108.78 ($SD=13.50$). Gemiddeld behalen Nederlandse kinderen een score van 100 ($SD=15$) op de Bayley-III-NL en de WPPSI-III-NL. De huidige steekproef scoort dus tussen de 0 en 1 standaarddeviatie boven het gemiddelde.

Op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 maanden behalen de matig- en laat premature kinderen een lagere cognitieve score dan de op tijd geboren kinderen (Tabel 1). De MANOVA laat zien dat dit verschil niet statistisch significant is ($F(1,162) = 3.50, p = .06$). Ook op de IQ-test

op 72 maanden scoren de matig- en laat premature kinderen lager dan de op tijd geboren kinderen (Tabel 1). De MANOVA wijst uit dat dit verschil significant is ($F(1,162) = 4.62, p < .05$, partial eta-squared = .01). Er is sprake van een zwak effect.

Tabel 1

Cognitieve scores op gestandaardiseerde intelligentietesten op 24 en 72 maanden voor matig- en laat premature kinderen en op tijd geboren kinderen

	Totale groep			Matig te vroeg			Controle groep		
	Totaal M (SD)	Jongens M (SD)	Meisjes M (SD)	Totaal M (SD)	Jongens M (SD)	Meisjes M (SD)	Totaal M (SD)	Jongens M (SD)	Meisjes M (SD)
Bayley (24 mnd)	102.28 (10.73)	100.71 (9.96)	103.88 (11.30)	100.56 (10.26)	98.67 (9.46)	103.08 (10.87)	104.04 (10.98)	103.44 (10.09)	104.50 (11.71)
WPPSI (72 mnd)	108.78 (13.50)	107.00 (14.52)	110.61 (12.19)	106.37 (14.22)	104.81 (15.60)	108.44 (12.04)	111.26 (12.33)	109.92 (12.57)	112.30 (12.17)

In Tabel 2 worden de minimale en maximale cognitieve- en IQ scores van de participanten weergegeven, uitgesplitst naar groep. Hierin valt op dat de minimum score van matig- en laat premature kinderen op de IQ meting op een (gecorrigeerde) leeftijd van 72 maanden bijna 20 IQ-punten lager ligt dan bij de a-terme kinderen. Tevens behaalt bijna 6% van de matig- en laat premature kinderen een IQ score ≤ 85 op een gecorrigeerde leeftijd van 72 maanden. In de controle groep is dit slechts 2%. Matig- en laat premature kinderen lijken dus in vergelijking tot a-terme kinderen vaker een benedengemiddelde IQ score te behalen op een (gecorrigeerde) leeftijd van 72 maanden.

Tabel 2

Bereik van de cognitieve scores op gestandaardiseerde intelligentietesten op 24 en 72 maanden voor matig- en laat premature kinderen en op tijd geboren kinderen

	Matig te vroeg		Controle groep	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Bayley (24 mnd)	77	129	82	134
WPPSI (72 mnd)	67	137	86	139

Sekseverschillen in de cognitieve ontwikkeling

Om het hoofdeffect van geslacht te testen is een MANOVA uitgevoerd, waarbij de verwachting was dat meisjes een hogere cognitieve score behalen op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 en 72 maanden. Op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 maanden behalen meisjes gemiddeld een hogere cognitieve score ($M=103.88$, $SD=11.30$) dan jongens ($M=100.71$, $SD=9.96$). Ook op een (gecorrigeerde) leeftijd van 72 maanden is de gemiddelde IQ score van meisjes ($M=110.61$, $SD=12.19$) hoger dan die van jongens ($M=107.00$, $SD=14.52$). Een MANOVA wijst echter uit dat dit verschil niet significant is ($F(2,161) = 2.00$, $p = .14$).

Interactie-effect geslacht en zwangerschapsduur op de cognitieve ontwikkeling

Om het interactie-effect van geslacht en zwangerschapsduur op de cognitieve ontwikkeling te testen, is tevens een MANOVA uitgevoerd. De verwachting was dat matig- en laat premature jongens een lagere IQ-score behalen dan de andere 3 groepen. Op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 en 72 maanden blijken premature jongens een lagere gemiddelde cognitieve- en IQ score te behalen dan premature meisjes, a-terme jongens en a-terme meisjes (Tabel 1). Een MANOVA wijst echter uit dat het effect van de interactie tussen geslacht en prematuriteit niet significant is ($F(2,161) = .52$, $p = .60$).

Discussie

De huidige studie heeft het effect van matige- en late prematuriteit (zwangerschapsduur 32-37 weken) op de cognitieve ontwikkeling onderzocht. De verwachting was dat matig- en laat premature kinderen een lagere cognitieve score zouden behalen dan a-terme kinderen op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 en 72 maanden. Daarnaast werd verwacht dat meisjes een hogere cognitieve score zouden behalen op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 en van 72 maanden. Tot slot was de verwachting dat sekse de relatie tussen prematuriteit en de cognitieve ontwikkeling modereert, waarbij jongens een lagere cognitieve score behalen dan meisjes. Uit het onderzoek komt naar voren dat matig- en laat premature kinderen een lagere IQ-score behalen dan hun a-terme leeftijdsgenoten op een (gecorrigeerde) leeftijd van 72 maanden. Op de (gecorrigeerde) leeftijd van 24 maanden is er nog geen verschil zichtbaar in cognitieve scores tussen matig- en laat premature kinderen en op tijd geboren kinderen. Er blijkt geen verschil te zijn tussen de cognitieve score van jongens en meisjes. Daarnaast blijkt ook de cognitieve score van premature jongens niet significant af te wijken van die van premature meisjes, a-terme jongens of a-terme meisjes.

Hoewel matig- en laat premature kinderen op een gecorrigeerde leeftijd zowel 24 als 72 maanden een lagere cognitieve score behalen dan a-terme kinderen, blijkt dit verschil enkel op 72 maanden significant te zijn. Dit resultaat is in lijn met wat onderzoek naar de cognitieve ontwikkeling van extreem prematuur geboren kinderen laat zien. Diverse studies wijzen namelijk uit dat extreem prematuur geboren kinderen een achterstand op cognitief gebied laten zien in de basisschoolleeftijd (Aylward, 2002; Bhutta, Cleves, Casey, Crandock & Anand, 2002; Johnson, 2007; Mai Luu et al., 2009; Peterson et al., 2000; Saigal et al., 2003). Het feit dat er geen significant verschil wordt gevonden in de cognitieve scores op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 maanden, impliceert wellicht dat de cognitieve achterstand van matig- en laat premature kinderen beter zichtbaar wordt naar mate zij ouder worden. Dit in tegenstelling tot wat Ment en collega's (2003) vonden in hun onderzoek, namelijk dat de IQ-scores van extreem prematuren stijgt naar mate ze ouder worden. Een alternatieve verklaring voor het feit dat de groepsverschillen op 24 maanden niet significant zijn en op 72 maanden wel, kan mogelijk gevonden worden in de convergente validiteit van de gebruikte instrumenten. Onderzoek naar de convergente validiteit van de WPPSI-III-NL toont aan dat deze test hoog correleert met de WISC-III-NL, de WNV-NL

en de SON-R 2½-7. Al deze instrumenten meten eveneens de algemene intelligentie. De hoge samenhang tussen de WPPSI-III-NL en de genoemde intelligentie testen ondersteunt de (convergente) validiteit van de WPPSI-III-NL (Hendriksen & Hurks, 2010). De cognitieve index van de Bayley-III-NL correleert daarentegen matig met het verbaal- en totaal IQ van de WPPSI-III-NL. Er blijkt tevens geen significante samenhang te zijn tussen de cognitieve index van de Bayley-III-NL en het performante IQ van de WPPSI-III-NL (Van Baar et al., 2014). De vraag is dus of beide testen wel hetzelfde meten en of de scores op beide meetmomenten wel tegen elkaar afgezet kunnen worden.

Naast verschillen in de cognitieve ontwikkeling tussen matig- en laat premature kinderen en a-terme kinderen is er ook gekeken naar sekseverschillen in de cognitieve ontwikkeling. Uit het huidige onderzoek komen geen sekseverschillen naar voren in de cognitieve ontwikkeling op een (gecorrigeerde) leeftijd van 24 en 72 maanden. Dit in tegenstelling tot verschillende studies die aantonen dat meisjes in de peuter- en basisschoolleeftijd een hogere cognitieve score behalen dan jongens (Berk, 2009; Johnson et al., 2015; Mangin et al., 2017; Van Baar, Steenis, Verhoeven & Hessen, 2014). Hoewel jongens in de huidige studie wel degelijk een lagere cognitieve score lijken te behalen dan meisjes, blijkt dit verschil niet statistisch significant. Een mogelijke verklaring hiervoor kan gevonden worden in de steekproefgrootte. De steekproef in het huidige onderzoek is relatief klein kijkend naar de statistische analyses die zijn uitgevoerd. Alle participanten zijn op basis van verschillende condities ingedeeld in categorieën (seks X groep), waardoor het aantal participanten per categorie relatief laag is. Dit heeft mogelijk de statistische power van de analyse verkleind, waardoor de kans bestaat dat de hypothese onterecht verworpen is (Field, 2009).

Hoewel matig- en laat premature jongens op een gecorrigeerde leeftijd van 24 en 72 maanden een lagere cognitieve score behalen dan matig- en laat premature meisjes, a-terme jongens en a-terme meisjes, blijkt ook dit verschil niet statistisch significant te zijn. Er worden dus geen aanwijzingen voor sekse als modererende factor in de relatie tussen prematuriteit en de cognitieve ontwikkeling. Oftewel: op basis van het huidige onderzoek wordt geconcludeerd dat de cognitieve ontwikkeling van premature jongens niet anders verloopt dan die van premature meisjes. Echter moet ook hierbij opgemerkt worden dat de relatief kleine steekproef mogelijk de statistische power van de analyse naar het interactie-effect tussen sekse en groep verkleind heeft, waardoor de hypothese mogelijk onterecht verworpen is.

Uit bovenstaande blijkt dat de steekproef grootte een methodologische beperking van de huidige studie is. Hierbij moet ook genoemd worden dat de steekproef met name bestaat uit kinderen met een Nederlandse nationaliteit en hoog opgeleide ouders. De gemiddelde cognitieve- en IQ scores van de steekproef liggen 0 tot 1 standaarddeviatie boven het gemiddelde. De vraag rijst hoe representatief deze steekproef is voor de Nederlandse samenleving en hoe generaliseerbaar de resultaten zijn. Ondanks deze beperkingen kent het huidige onderzoek ook een groot aantal krachten die bijdragen aan de betrouwbaarheid en de validiteit van de studie, waaronder het werken met een controle groep, het werken met gestandaardiseerd testmateriaal, het werken met getrainde testleiders en blinde condities van de testleiders. Bovendien wordt door het longitudinale design van de studie de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat premature kinderen over een langere periode gevolgd, waardoor uitspraken gedaan kunnen worden over het verloop van de cognitieve ontwikkeling vanaf de babytijd tot aan de basisschoolleeftijd. Dit is een kracht van de huidige studie.

Verder onderzoek naar de cognitieve ontwikkeling van matig- en laat premature kinderen is noodzakelijk. Hoewel de huidige resultaten op bepaalde punten tegenstrijdig zijn met die van andere studies is het duidelijk dat matige- en late prematuriteit het risico op een cognitieve achterstand vergroot. Vervolgonderzoek zou moeten plaatsvinden in de vorm van longitudinale studies waarbij de cognitieve ontwikkeling op meerdere momenten wordt gemeten met dezelfde onderzoeksmiddelen. Op die manier kunnen de scores op verschillende meetmomenten zuiver met elkaar vergeleken worden. Het is hierbij tevens van belang dat de steekproef groter is dan die in het huidige onderzoek en dat de steekproef representatief is voor de Nederlandse samenleving. Dit zorgt voor een hogere statistische power en betere generaliseerbaarheid van de resultaten.

Er is tot op heden weinig onderzoek gedaan naar de cognitieve- en gezondheidsrisico's van matige- en late prematuriteit. De risico's voor deze groep werden tot op heden minimaal geacht. Het huidige onderzoek toont aan dat matige- en late prematuriteit het risico op een cognitieve achterstand wel degelijk verhoogt. Op een (gecorrigeerd)e leeftijd van zes jaar blijken matig- en laat premature kinderen een significant lagere IQ score te behalen op een gestandaardiseerde intelligentie test dan a-terme kinderen. Het is van belang verder onderzoek te doen naar de precieze (cognitieve) risico's die matige- en late prematuriteit met zich mee brengt, zodat op tijd de juiste ondersteuning geboden kan worden en de ontwikkelingsuitkomsten van matig- en laat premature kinderen geoptimaliseerd kunnen worden.

Referenties

- Allen, M.C. (2002). Preterm outcomes research: A critical component of neonatal intensive care. *Mental Retardation and Developmental Disabilities, 8*, 221-233.
- Aylward, G.P. (2002). Cognitive and neuropsychological outcomes: More than IQ scores. *Mental Retardation and Developmental Disabilities, 8*, 234-240.
- Baar, A.L. van, Steenis, L.J.P., Verhoeven, M., & Hessen, D.J. (2014). Bayley-III-NL, Technische handleiding. Amsterdam, Nederland: Pearson Assessment and Information
- Berk, L.E. (2009). *Child development (8th ed.)*. Boston, MA: Pearson Education.
- Bhutta, A.T., Cleves, M.A., Casey, P.H., Crandock, M.M., & Anand, K.J.S. (2002). Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association, 288*(6), 728-737.
- Buck, G.M., Msall, M.E., Schisterman, E.F., Lyon, N.R., & Rogers, B.T. (2000). Extreme prematurity and school outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology, 14*, 324-331.
- Ensing, M., & Dek, J.E. (2014). Bayley-III-NL: Algemene introductie op de Bayley-III-NL, vergelijking met de vorige versie; BSID-II-NL white paper 1. Geraadpleegd op <https://www.pearsonclinical.nl/media/whitepapers/Algemene-introductie-Bayley-III-NL.pdf>
- Ferguson, C.J. (2009). An effect size primer: A guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Research and Practice, 40*(5), 532-538.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS (3th ed.)*. London: SAGE Publications.
- Fleisher, B., Kulovich, M.V., Hallman, M., & Gluck, L. (1985). Lung profile: Seks differences in normal pregnancy. *Obstetrics and Gynecology, 66*(3), 327-330.
- Hall, J., Jaekel, J., & Wolke, D. (2012). Gender distinctive impacts of prematurity and small for gestational age (SGA) on age-6 attention problems. *Child and Adolescent Mental Health, 17*(4), 238-245.
- Hendriksen, J., & Hurks, P. (2010). *WPPSI-III-NL Nederlandstalige bewerking: Technische handleiding*. Amsterdam: Pearson
- Hindmarsh, G.J., O'Callaghan, M.J., Mohay, H.A., & Rogers, Y.M. (2000). Gender differences in cognitive abilities at 2 year in ELBW infants. *Early Human Development, 60*, 115-122.

- Hintz, S.R., Kendrick, D.E., Vohr, B.R., Poole, W.K., & Higgins, R.D. (2006). Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatrica*, 95(10), 1239-1248.
- Hoekstra, R.E., Ferrara, B., Couser, R.J., Payne, N.R., & Connett, J.E. (2004). Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics*, 133(1).
- Hurks, P.P.M., Hendriksen, J., Dek, J.E., & Kooij, A.P. (2010). De nieuwe Wechsler kleuterintelligentietest van 2:6-7:11 jarigen. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 2, 40-51.
- Johnson, S. (2007). Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 12, 363-373.
- Johnson, S., Evans, T.A., Draper, E.S., Field, D.J., Manktelow, B.N., Marlow, N., Matthews, R., Petrou, S., Seaton, S.E., Smith, L.K., & Boyle, E.M. (2015). Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. Opgehaald op <http://fn.bmj.com>
- Jong, M. de, Verhoeven, M., & Baar, A.L. van (2012). School outcome, cognitive functioning, and behavior problems in moderate and late preterm children and adults: A review. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 17, 163-169.
- Jong, M. de, Verhoeven, M., Lasham, C.A., Meijssen, C.B., & Baar, A.L. van (2015). Behaviour and development in 24-month-old moderately preterm toddlers. *Archives of Disease in Childhood*, 100, 548-553.
- Kinney, H.C. (2006). The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: A review. *Seminars in Perinatology*, 30(8), 1-8.
- Kraemer, S. (2000). The fragile male. *British Medical Journal*, 321, 1609-1612.
- Lorenz, J.M. (2001). The outcome of extreme prematurity. *Seminars in Perinatology*, 25(5), 348-359.
- Mai Luu, T., Ment, L.R., Schneider, K.C., Katz, K.H., Allan, W.C., & Vohr, B.R. (2009). Lasting effects of preterm birth and neonatal brain hemorrhage at 12 years of age. *Pediatrics*, 123(3), 1037-1044.
- Mangin, K.S., Horwood, L.J., & Woodward, L.J. (2017). Cognitive development trajectories of very preterm and typically developing children. *Child Development*, 88(1), 282 -298.

- McGowan, J.E., Alderdice, F.A., Holmes, V.A., & Johnston, L. (2011). Early childhood development of late-preterm infants: A systematic review. *Pediatrics*, *127*(6), 1111-1124.
- Ment, L.R., Vohr, B., Allan, W., Kats, K.H., Schneider, K.C., Westerveld, M., Duncan, C.C., & Makuch, R.W. (2003). Change in cognitive function over time in very low-birth weight infants. *Journal of the American Medical Association*, *289*(6), 705-711.
- Msall, M.E., Buck, G.M., Rogers, B.T., Duffy, L.C., Mallen, S.R., & Catanzaro, N.L. Predictors of mortality, morbidity, and disability in a cohort of infants ≤ 28 weeks' gestation. *Clinical Pediatrics*, *32*:9, 521-527.
- Msall, M.E., & Park, J.J. (2008). The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: Regulatory, attention, social and adaptive dimensions. *Seminars in Perinatology*, *32*, 42-50.
- Perined. (2016). *Perinatale zorg in Nederland 2015*. Utrecht, Nederland: Perined.
- Peterson, B.S., Vohr, B., Staib, L.H., Cannistraci, C.J., Dolberg, A., Schneider, K.C., Katz, K.H., Westerveld, M., Sparrow, S., Anderson, A.W., Duncan, C.C., Makuch, R.W., Gore, J.C., & Ment, L.R. (2000). Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *Journal of the American Medical Association*, *284*(15), 1939-1947.
- Saigal, S., Ouden, L. van, Wolke, D., Hoult, L., Paneth, N., Streiner, D.L., Whitaker, A., & Pinto-Martin, J. (2003). School-age outcomes in children who were extremely low birth weight for four international population-based cohorts. *Pediatrics*, *112*(4), 943-950.
- Torday, J.S., Nielsen, H.C., Fencl, M.M., & Avery, M.E. (1981). Sex differences in fetal lung maturation. *American Review of Respiratory Disease*, *123*, 205-208.
- Vohr, B. (2013). Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinical Perinatology*, *40*, 739-751.
- Wood, N.S., Costeloe, K., Gibson, A.T., Hennessy, E.M., Marlow, N., & Wilkinson, A.R. (2005). The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, *90*, 134-140.

Wood, N.S., Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A.T., & Wilkinson, A.R. (2000). Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *The New England Journal of Medicine*, 343, 378-384.