

# **Nederlandse samenvatting**

## Nederlandse samenvatting

### Groeiend in een ander brein: de uitkomsten van vroeggeboorte op schoolleeftijd

De doelen van dit proefschrift waren om 1) het inzicht te vergroten in de aard van de motorische, cognitieve en gedragsmatige problemen van zeer te vroeg geboren kinderen op schoolleeftijd, 2) de veranderingen in de hersenontwikkeling die ten grondslag liggen aan de motorische, cognitieve en gedragsmatige problemen te bepalen, en 3) te onderzoeken of een voedingsinterventie in de eerste maand na de geboorte, gericht op het verminderen van de incidentie van ernstige infecties en de daar aan gerelateerde veranderingen in de hersenontwikkeling, de problemen van zeer te vroeg geboren kinderen kan helpen te beperken.

In het eerste deel van dit proefschrift hebben we de aard van de problemen in de motorische, cognitieve en gedragsmatige functioneren van zeer te vroeg geboren kinderen op schoolleeftijd in kaart gebracht. Met gebruik van meta-analytische methoden vonden we bewijs voor de aanwezigheid van aanzienlijke motorische problemen bij zeer te vroeg geboren kinderen vanaf de geboorte tot en met ver in de adolescentie (**hoofdstuk 2**). Onze bevindingen gaven aan dat de motorische ontwikkeling van zeer te vroeg geboren kinderen gemiddeld  $-0.57$  tot  $-0.88$  standaard deviatie achter loopt op hun op tijd geboren leeftijdsgenoten. Het optreden van diverse perinatale klinische complicaties vergrootte verder de mate waarin motorische problemen bij zeer te vroeg geboren kinderen aanwezig zijn. Motorische problemen komen naar voren op alle deelaspecten van de motoriek, waaronder de balansvaardigheden, de balvaardigheid, de handvaardigheid, evenals de fijne en grove motoriek. Een hoger geboortegewicht en een langere zwangerschapsduur waren sterk positief gerelateerd aan de kwaliteit van motorische vaardigheden in de eerste vijf jaar van het leven, wat aangeeft dat de mate van vroeggeboorte een belangrijke rol speelt. Samengevat ondersteunen deze meta-analytische resultaten de negatieve impact van een vroeggeboorte op de motorische ontwikkeling, welke aanwezig blijft gedurende de volledige kindertijd en adolescentie. De aard van de motorische problemen werd verder onderzocht met behulp van een zelfontwikkelde innovatieve visuomotorische taak (**hoofdstuk 3**). Met behulp van deze taak hebben we aangetoond dat zwakke visuomotorische prestaties bij zeer

te vroeg geboren kinderen alleen aanwezig zijn in een onvoorspelbare, niet-gestructureerde omgeving. De visuomotorische prestatie van te vroeg geboren kinderen in een voorspelbare, gestructureerde omgeving liet geen verschillen zien ten opzichte van controles die op tijd geboren zijn. Ook zeer te vroeg geboren kinderen die niet voldeden aan de criteria voor een onderzoeksdiagnose van Developmental Coordination Disorder (DCD) hadden een achterstand in visuomotorische prestatie in een onvoorspelbare omgeving ten opzichte van controles, hoewel minder prominent. Het visuomotorische functioneren van zeer te vroeg geboren kinderen was niet in een hogere mate gevoelig voor een systematische toename in de snelheid waarmee de visuomotorische prestatie moest worden uitgevoerd, in vergelijking met van de op tijd geboren controles. Deze vinding geeft aan dat we geen bewijs vonden voor verschillen in de visuomotorische capaciteiten tussen beide groepen. Samen tonen deze bevindingen aan dat de onvoorspelbaarheid van een situatie een belangrijke factor is die ten grondslag ligt aan de verminderde visuomotorische prestaties van zeer te vroeg geboren kinderen in vergelijking met op tijd geboren kinderen. Naast motorische en visuomotorische problemen, onderzochten we ook de aard van de cognitieve en gedragsmatige problemen van zeer te vroeg geboren kinderen (**hoofdstuk 4**). Naast een lager gemiddeld intellectueel vermogen vonden wij ook een middelgrote toename in de aanwezigheid van aandachtsproblemen bij zeer te vroeg geboren kinderen op de schoolleeftijd, zowel gerapporteerd door beide ouders over het gedrag thuis, alsmede door de leerkracht over het gedrag in de klas. De hersenfuncties die onderliggend zijn aan aandacht werden onderzocht met behulp van neurocognitieve taken, om op die manier de verschillen in hersenfuncties die ten grondslag liggen aan de aandachtsproblemen bij te vroeg geboren kinderen in kaart te brengen. In vergelijking met op tijd geboren controles, toonden zeer te vroeg geboren kinderen beperkingen in de capaciteit van hun visueel ruimtelijk werkgeheugen, en een toename in momenten van wegvallende concentratie (relatief extreem trage antwoorden tijdens een taak duidend op korte momenten van aandachtsverlies). Belangrijk is dat zowel de beperkingen in de capaciteit van het visueel ruimtelijk werkgeheugen alsmede de toename in momenten van wegvallende concentratie, onderliggende factoren bleken te zijn van de aandachtsproblemen van zeer te vroeg geboren kinderen. Dit bleek het geval voor zowel de aandachtsproblemen die waargenomen werden in de thuissituatie door de ouders, als de aandachtsproblemen die waargenomen werden in de klas door de leerkracht.

Tezamen bevestigen de uitkomsten van het eerste deel van dit proefschrift de aanwezigheid van aanzienlijke problemen op meerdere aspecten van het motorische, cognitieve en gedragsmatige functioneren bij zeer te vroeg geboren kinderen. Onze bevindingen suggereren dat de voorspelbaarheid van een situatie een belangrijke rol kan spelen in (visueel) motorische prestatieverschillen tussen zeer te vroeg geboren kinderen en op tijd geboren kinderen. Verminderde hersenfuncties, met inbegrip van het visueel ruimtelijke werkgeheugen en momenten van wegvallende concentratie, zijn belangrijke onderliggende factoren van de aandachtsproblemen van zeer te vroeg geboren kinderen op de schoolleeftijd.

In het tweede deel van dit proefschrift hebben we de veranderingen in de hersenontwikkeling die ten grondslag liggen aan de motorische, cognitieve en gedragsmatige problemen bij zeer te vroeg geboren kinderen op de schoolleeftijd verder onderzocht. Met behulp van meta-analytische methoden onderzochten we de gevolgen van vroeggeboorte op de volumes van diverse hersenstructuren gedurende de gehele kindertijd en adolescentie, en vonden een consistente vermindering in het totale hersenvolume van 0.58 standaard deviatie bij zeer te vroeg geboren kinderen in vergelijking met op tijd geboren controles (**hoofdstuk 5**). Belangrijke bevinding hierbij was dat deze verminderingen in dezelfde mate aanwezig waren voor verschillende hersenstructuren, inclusief de grijze stof, de witte stof, het corpus callosum, het cerebellum, en de hippocampus. Bovendien vonden we, door een analyse van alle studies die uitkomsten over hersenfuncties in hun onderzoek hadden opgenomen, dat deze volumevermindering geassocieerd was met zwakkere uitkomsten van meerdere hersenfuncties. Deze zwakkere hersenfuncties besloegen onder andere de taalvaardigheid, de motoriek, het geheugen, het intellectueel vermogen, en het executief functioneren. Vervolgens hebben we met behulp van de nieuwste beeldvormende technieken de relatie tussen enerzijds de veranderingen in de hersenontwikkeling, en anderzijds de motorische, cognitieve en gedragsmatige problemen van zeer te vroeg geboren kinderen, verder onderzocht. Allereerst konden we in dit onderzoek de aanwezigheid van middelgrote tot grote verminderingen in de volumes van diverse hersenstructuren van zeer te vroeg geboren kinderen, zoals beschreven in de resultaten van onze meta-analyse in hoofdstuk 5, bevestigen (**hoofdstuk 6**). Ten tweede vonden we, in vergelijking met op tijd geboren leeftijdsgenoten, middelgrote tot grote

vermindering in witte stof integriteit bij het merendeel van de witte stofbanen in de hersenen van zeer te vroeg geboren kinderen op schoolleeftijd. Waar enerzijds de verminderde grijze stof volumes gerelateerd bleken te zijn met de cognitieve problemen, waren anderzijds de verminderingen in witte stof integriteit voornamelijk gerelateerd met de motorische problemen van zeer te vroeg geboren kinderen. Verder bleek de vermindering in witte stof integriteit het meest prominent aanwezig voor zeer te vroeg geboren kinderen waarbij een onderzoeksdiagnose van Developmental Coordination Disorder (DCD) kon worden vastgesteld. Een belangrijke bevinding was dat de gemiddelde witte stof integriteit van alle aangedane witte stofbanen in zeer te vroeg geboren kinderen een hoge gevoeligheid en specificiteit bleek te hebben om de aanwezigheid van DCD te detecteren. Deze bevinding geeft aan dat maten voor de integriteit van de witte stof bruikbaar zouden kunnen zijn voor verbetering van vroege diagnostiek. Om verschillen in hersenontwikkeling die ten grondslag liggen aan de aandachtsproblemen van te vroeg geboren kinderen beter te onderzoeken, hebben we de moderne beeldvormende technieken van functionele MRI en diffusie tensor tractografie gecombineerd (**hoofdstuk 7**). Met behulp van een interferentiecontrole taak, welke afgenomen werd in een MRI scanner, konden we specifiek het gebied in de hersenen onderzoeken dat geactiveerd wordt tijdens het onderdrukken van irrelevante informatie (een centraal aspect in de aandacht). Zeer te vroeg geboren kinderen hadden significant meer moeite om irrelevante informatie te onderdrukken dan hun op tijd geboren leeftijdsgenoten, wat wijst op een zwakkere interferentiecontrole. Ofschoon er geen groepsverschillen in de mate van activatie van het hersengebied waren, was er een duidelijk lagere witte stof integriteit in te vroeg geboren kinderen ten opzichte van op tijd geboren leeftijdsgenootjes van specifiek die witte stofbanen die van en naar het geactiveerde hersengebied toelopen. We vonden een duidelijke relatie tussen deze lagere witte stof integriteit en een zwakkere interferentiecontrole bij zeer te vroeg geboren kinderen, wat het belang van witte stof veranderingen in het ontstaan van aandachtsproblemen bij zeer te vroeg geboren kinderen verder uitlicht.

Tezamen laten de bevindingen uit het tweede deel van dit proefschrift zien dat, naast een verminderd volume van diverse hersenstructuren, veranderingen in witte stof integriteit een belangrijke factor in de motorische, cognitieve en gedragsproblemen bij zeer te vroeg geboren kinderen op schoolleeftijd zijn. De rol van witte stof veranderingen in de

motorische, cognitieve, en gedragsproblemen van zeer te vroeg geboren kinderen geeft veelbelovende mogelijkheden omtrent het meten van witte stof integriteit voor een (vroeg) detectie van zeer te vroeg geboren kinderen die een risicogroep vormen voor het ontwikkelen van motorische problemen.

In het derde deel van dit proefschrift onderzochten we of een voedingsinterventie in de eerste maand na de geboorte, gericht op het verminderen van de incidentie van ernstige infecties en daar aan gerelateerde veranderingen in de hersenontwikkeling, de problemen van zeer te vroeg geboren kinderen kan helpen te beperken. Met behulp van meta-analytische methoden hebben we de nadelige gevolgen van infecties in de perinatale periode op de lange termijn ontwikkeling van zeer te vroeg geboren kinderen in kaart gebracht (**hoofdstuk 8**). In deze meta-analyse vonden we duidelijke aanwijzingen dat zeer te vroeg geboren kinderen met infecties in de perinatale periode een zwakkere mentale en motorische ontwikkeling hebben op de lange termijn dan zeer te vroeg geboren kinderen zonder infecties in de perinatale periode. Daarnaast bleek dat infecties in de perinatale periode met name nadelige gevolgen hadden voor de motorische ontwikkeling, ten opzichte van hun mentale ontwikkeling, van zeer te vroeg geboren kinderen. In de oorspronkelijke GEEF-studie (een afkorting die staat voor glutamine verrijkte enterale voedingsstudie) werd gevonden dat het toedienen van glutamine verrijkte voeding in de eerste maand na de geboorte bij zeer te vroeg geboren kinderen een daling in het voorkomen van ernstige infecties in de neonatale periode tot gevolg had. In dit proefschrift hebben we onderzocht of gunstige effecten van een glutamine verrijkte voeding op de lange termijn ontwikkeling voor deze kinderen aanwezig waren. We vonden echter dat de meerderheid van de lange termijn motorische, cognitieve en gedragsmatige uitkomsten geen verschillen lieten zien tussen kinderen die glutamine verrijkte voeding hadden gekregen en de kinderen die in plaats daarvan een placebo hadden gekregen (**hoofdstuk 9**). Hoewel we een significant zwakkere balvaardigheid in de groep kinderen met glutamine verrijkte voeding ten opzichte van de groep kinderen met een placebo vonden, suggereert het isolement van dit effect niet de aanwezigheid van ongewenste neurologische effecten als gevolg van een eventuele neurotoxiciteit van glutamine. Een opvallende bevinding was dat glutamine verrijkte voeding bij zeer premature kinderen in de eerste maand na de geboorte was geassocieerd met een middelgrote toename in witte stof volume, hippocampus volume, en hersenstam volume op

schoollleeftijd (**hoofdstuk 10**). Verder vonden we bewijs dat deze toename in volumes van diverse hersenstructuren bij de groep kinderen met glutamine verrijkte voeding verklaard kan worden door het minder vaak voorkomen van ernstige infecties in de neonatale periode bij kinderen uit deze groep. Door verschillen in de groeiontwikkeling van de hoofdomtrek, het gewicht en de lengte tussen beide groepen nader te onderzoeken, vonden we aanwijzingen dat de oorzaak van de toename in volumes van verscheidene hersenstructuren op schoolleeftijd niet veroorzaakt werd door systematische verschillen in de lichaamsgroei door bijvoorbeeld een ander voedingspatroon (**hoofdstuk 11**). Dit bleek uit de vinding dat zeer te vroeg geboren kinderen die glutamine verrijkte voeding in de eerste maand na de geboorte hadden gekregen, een significant sterkere groei van de hoofdomtrek lieten zien vergeleken met kinderen uit de placebogroep, terwijl er geen verschillen in de groeiontwikkeling van het gewicht en de lengte tussen beide groepen aanwezig waren.

Samengevat lieten de resultaten van een meta-analyse een duidelijk negatief effect zien van het oplopen van ernstige infecties in de neonatale periode, op de motorische en mentale ontwikkeling van zeer te vroeg geboren kinderen. Daarnaast bleek een gunstig effect van glutamine verrijkte voeding in de eerste maand na de geboorte op de vroege ontwikkeling van de hersenen van zeer te vroeg geboren kinderen, waarbij verschillen aanwezig bleven tot op schoolleeftijd. De toename in volume van diverse hersenstructuren in de groep kinderen met glutamine verrijkte voeding kon worden verklaard door het minder voorkomen van ernstige infecties in de neonatale periode bij deze groep kinderen. De toename in volumes van diverse hersenstructuren was in de huidige studie echter (nog) niet geassocieerd met een verbetering in het motorische, cognitieve, of gedragsmatig functioneren van de kinderen op schoolleeftijd.