

Prenatale invloeden en neuro-ontwikkeling: associatie van zwangerschapsduur en geboortegewicht met non-verbaal IQ in de Generation R Studie

N.H. GROOTENDORST-VAN MIL, F. C. VERHULST, H. TIEMEIER

ACHTERGROND Van een aantal psychiatrische stoornissen wordt verondersteld dat verstoorde neuro-ontwikkeling hieraan ten grondslag ligt. Populatieonderzoek vanaf de vroege zwangerschap kan helpen ontrafelen welke prenatale factoren de neuro-ontwikkeling beïnvloeden.

DOEL Onderzoeken van de relatie tussen zwangerschapsduur en geboortegewicht met non-verbaal intelligentiequotiënt (IQ) op de kinderleeftijd. Deze geboorte-uitkomsten kunnen worden gezien als een reflectie van de intra-uteriene omgeving.

METHODE Onderzoek bij 5893 (73,6%) kinderen die deelnamen aan de Generation R Studie. De zwangerschapsduur werd vastgesteld met echometingen. Het geboortegewicht werd omgezet in standaarddeviatiescores, gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en geslacht. Op 6-jarige leeftijd werd het non-verbaal IQ gemeten.

RESULTATEN Zwangerschapsduur toonde, ook binnen de atermen periode, een lineair verband met non-verbaal IQ, terwijl bij geboortegewicht een curvilineaire relatie met non-verbaal IQ werd gevonden.

CONCLUSIE Zwangerschapsduur en geboortegewicht hebben onafhankelijk en op verschillende wijze een voorspellende waarde voor non-verbaal IQ. Dit illustreert de verschillende mechanismen die kunnen leiden tot neuro-ontwikkelingsstoornissen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 886-891

TREFWOORDEN hersenontwikkeling, populatieonderzoek, prenatale factoren



ARTIKEL



Een aantal (kinder)psychiatrische stoornissen, waaronder autisme en ADHD, wordt gerekend tot de neuro-ontwikkelingsstoornissen (Tager-Flusberg 1999). Kenmerkend voor deze stoornissen is het optreden op vroege leeftijd. Beeldvormend, elektrofyologisch en neuropathologisch onderzoek naar deze stoornissen tonen anatomische en functionele afwijkingen in de hersenen.

Door de snelle ontwikkeling van zygote tot voldragen pasgeborene in 270 dagen is de prenatale fase een kritische periode, met name voor de ontwikkeling van het complexe centrale zenuwstelsel. Expositie aan extreme factoren tij-

dens de embryonale en foetale ontwikkeling zoals ondervoeding, jodiumtekort of virussen (Olness 2003) werd reeds in de jaren 70 gerelateerd aan het ontstaan van psychiatrische stoornissen. Meer recent is er interesse gekomen voor de hypothese dat ook blootstelling aan multiple, subtielere variaties in de prenatale omgeving kan leiden tot psychiatrische problemen.

Een aantal populatieonderzoeken is gestart dat de ontwikkeling van kinderen reeds vanaf de zwangerschap volgt. Eén van die onderzoeken is de Generation R Studie, met een multi-etnisch cohort waarin tussen 2002 en 2006 in

totaal 9778 Rotterdamse zwangeren zijn geïncludeerd. Binnen deze studie werd drie keer foetaal echo-onderzoek verricht en werden bloed en urine van de moeder opgeslagen. Zwangerschapsgegevens werden verkregen uit verloskundige en medische dossiers en talloze gegevens werden via de ouders uitgevraagd door middel van vragenlijsten (Verhulst & Tiemeier 2015).

Veel onderzoek binnen de Generation R Studie is gericht op risicofactoren voor laag geboortegewicht en vroeggeboorte, prenatale risicofactoren voor neuro-ontwikkelingsstoornissen en in het bijzonder ook op de mechanismen die ten grondslag liggen aan de associatie tussen foetale groei en neuro-ontwikkeling. Zo kan een determinant – bijvoorbeeld alcoholmisbruik tijdens de zwangerschap – die de foetale groei schaadt daardoor op lange termijn ook bijdragen aan een verstoorde neuro-ontwikkeling. Soms zijn dit echter (deels) onafhankelijke verbanden of wordt alleen geboortegewicht of de neuro-ontwikkeling beïnvloed.

Waar de nadelige effecten van foetale ondervoeding op de ontwikkeling reeds lang bekend zijn, is minder duidelijk of en hoe de kwantiteit en de kwaliteit van voeding in tijden van overvoeding bijdragen aan de neuro-ontwikkeling. Een van de onderzoeken in de Generation R Studie liet zien dat zowel het niet-gebruiken van een foliumzuur supplement als een -deficiëntie van de moeder is geassocieerd met meer gedragsproblemen van het kind (Verhulst & Tiemeier 2015). Wij vonden ook aanwijzingen dat maternale vetzuren gerelateerd waren aan emotionele en gedragsproblemen (Steenweg-de Graaff e.a. 2014).

Ook onderzochten wij in de Generation R Studie het effect van matернаal overgewicht tijdens de zwangerschap op de ontwikkeling van de kinderen. Wij concludeerden dat overgewicht van de moeder geen onafhankelijke intra-uteriene invloed op neuro-ontwikkeling heeft aangezien het effect van overgewicht van de vader vergelijkbaar was (Verhulst & Tiemeier 2015).

Nicotine- en cannabisgebruik van de moeder tijdens de zwangerschap waren gerelateerd aan een vertraagde hoofdgroei van de foetus. In tegenstelling tot prenatale blootstelling aan cannabis had roken echter geen eenduidig intra-uterien effect op de gedragsontwikkeling van meisjes (Verhulst & Tiemeier 2015).

Relatief veel aandacht binnen de Generation R Studie was er voor de effecten van schildkliermetabolisme op de neuro-ontwikkeling. Schildklierhormonen, doorgegeven van de moeder aan het embryo en de foetus, zijn cruciaal voor de hersenontwikkeling; de foetale schildklierproductie begint pas rond de 10de week van de zwangerschap. We beschreven een consistente associatie tussen maternale hypothyreoïdie (verlaagd vrij T₄) en verminderde cogni-

AUTEURS

NINA H. GROOTENDORST-VAN MIL, thans arts-assistent kinder- en jeugdpsychiatrie, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam.

FRANK C. VERHULST, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Erasmus MC-Sophia, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Rotterdam.

HENNING TIEMEIER, hoogleraar Psychiatrische Epidemiologie, Erasmus MC, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, afd. Psychiatrie en afd. Epidemiologie, Rotterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Henning Tiemeier, Erasmus MC-Sophia, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie KP-2, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam.
E-mail: h.tiemeier@erasmusmc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-5-2015.

tieve ontwikkeling van de kinderen. Ook werd een verband tussen hypothyreoïdie en een grotere hoofdomtrek gedurende de vroege zwangerschap en op de peuterleeftijd geobserveerd. Ernstige maternale hypothyreoïdie voorspelde bovendien autistische kenmerken van het kind (Verhulst & Tiemeier 2015).

Het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) in de zwangerschap wordt over het algemeen als veilig beschouwd. SSRI's kunnen echter de placenta passeren en zo de foetale serotoninebalans verstoren. Moeders in de Generation R Studie die SSRI's gebruikten, hadden minder ernstige depressieve klachten, maar de foetale hoofdgroei was sterker afgenomen dan bij de foetussen van vrouwen met depressieve klachten zonder SSRI-gebruik (Verhulst & Tiemeier 2015).

De echometingen en relatief nauwkeurige bepaling van de zwangerschapsduur binnen de Generation R Studie geven ons de mogelijkheid om de effecten van foetale groei en zwangerschapsduur afzonderlijk te bekijken. Eerder beschreven wij een verhoogd risico op problemen bij overdragen kinderen, geboren na 42 weken zwangerschap (El Marroun e.a. 2012). Recent beschreef onze onderzoeksgroep ook een curvilineair verband tussen geboortegewichtenaandachtsproblemen. Een hogere geboortegewicht was geassocieerd met minder aandachtsproblemen tot een gewicht van 3,6 kg, hierboven was een gewichtstoename niet geassocieerd met een verdere afname van aandachtsproblemen (Verhulst & Tiemeier 2015).

In de huidige studie onderzochten wij het verband tussen zwangerschapsduur en geboortegewicht met non-verbaal intelligentiequotiënt (IQ) op 6-jarige leeftijd. Wij veronderstelden dat beide geboortekomsten, onafhankelijk van elkaar, zijn geassocieerd met non-verbaal IQ.

METHODE

De deelnemers waren 5893 (73,6%) kinderen van eenling-zwangerschappen uit de Generation R Studie. Voor de bepaling van zwangerschapsduur werd gebruikgemaakt van echometingen. Het geboortegewicht werd voor analyse omgezet in SD-scores gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en geslacht. Tijdens een bezoek aan het onderzoekscentrum op 6-jarige leeftijd werd non-verbaal IQ gemeten met twee subtesten van de intelligentietest van Snijders-Oomen (SON-R 2.5-7) (Verhulst & Tiemeier 2015).

Voor de statistische analyse werd gebruikgemaakt van lineaire regressieanalyse gecorrigeerd voor maternale leeftijd, nationale origine, opleiding, pariteit, body mass index (BMI), roken en alcoholgebruik, gebruik van foliumzuursupplement, psychologische symptomen, IQ, modus partus en kinderlijk geslacht en appaarscore.

Om inzicht te krijgen in de specificiteit van de effecten van geboorte-uitkomsten op cognitie onderzochten wij ook de relatie tussen zwangerschapsduur en geboortegewicht met angstsymptomen zoals gerapporteerd door ouders middels de *Child Behavior Checklist*, een gedragsvragenlijst.

RESULTATEN

Kinderen werden geboren na een gemiddelde zwangerschapsduur van 39,8 weken (SD 1,8); er werden 331 (5,6%) kinderen prematuur geboren (voor 37 weken amenorroe). Het geboortegewicht was gemiddeld 3,4 kg.

Een langere zwangerschapsduur was geassocieerd met een hoger non-verbaal IQ op 6-jarige leeftijd (β per week zwangerschapsduur 0,50; 95%-BI: 0,29-0,70; $p < 0,001$) (zie **FIGUUR 1** en **TABEL 1**). Dit lineaire verband werd ook gezien bij aterm geboren kinderen, na 39 weken zwangerschapsduur (β per week zwangerschapsduur 0,48; 95%-BI: 0,02-0,94; $p = 0,04$). Prematuriteit was geassocieerd met een lager non-verbaal IQ (β -1,56; 95%-BI: -3,10-0,01; $p = 0,049$). Wij vonden geen aanwijzingen voor een curvilineair verband tussen zwangerschapsduur en non-verbaal IQ.

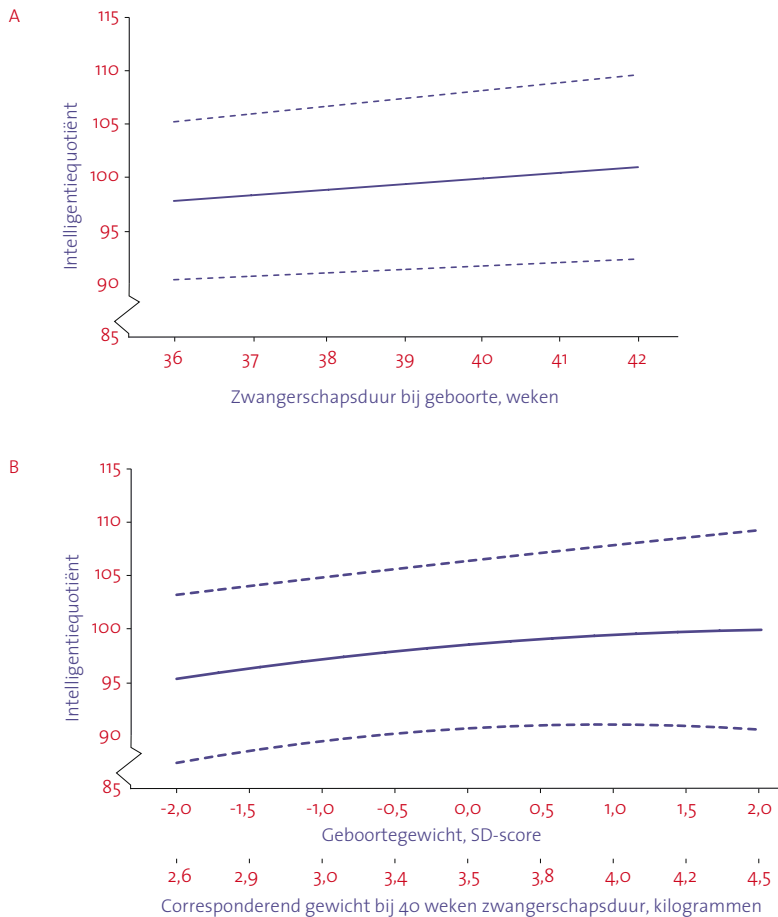
Ten tweede onderzochten wij het verband tussen geboortegewicht en non-verbaal IQ. Een laag gewicht (SD-score < 10de percentiel = 2,9 kg) was geassocieerd met een lager non-verbaal IQ (β -2,94, 95%-BI: -4,19; -1,70; $p < 0,001$). Wij observeerden een curvilineair verband tussen geboortegewicht en non-verbaal IQ (β per geboortegewicht SD-score² 1,11, 95%-BI: 0,73-1,49; $p < 0,001$). De curve liet een afvlak-

TABEL 1 Associatie tussen zwangerschapsduur bij geboorte en geboortegewicht met non-verbaal IQ op 6-jarige leeftijd (n = 5893)

	Non-verbaal IQ Gecorrigeerd ¹	
	(95%-BI)	p-waarde
Zwangerschapsduur, weken		
Dichotoom: preterm, < 37 weken zwangerschapsduur	-1,56 (-3,10- -0,01)	0,049
Dichotoom: postterm, > 42 weken zwangerschapsduur	1,26 (-0,43-2,95)	0,14
Continu:	0,52 (0,31-0,72)	< 0,001
Curvilineair:		
Continue term	3,45 (0,04-6,86)	0,047
Kwadratische term	-0,04 (-0,08-0,01)	0,09
Geboortegewicht, SD-score		
Dichotoom:		
Laag geboortegewicht, < 10de percentiel	-2,94 (-4,19- -1,70)	< 0,001
Dichotoom:		
Hoog geboortegewicht, > 90ste percentiel	1,68 (0,47-2,88)	0,006
Continu	1,14 (0,76-1,52)	< 0,001
Curvilineair:		
Continue term	1,11 (0,73-1,49)	< 0,001
Kwadratische term	-0,26 (-0,48- -0,04)	0,02

¹ Analyses werden gecorrigeerd voor geboortegewicht-SD-scores (bij zwangerschapsduur als determinant), geslacht, leeftijd bij IQ-meting, appaarscore, modus partus, maternale leeftijd, nationale origine, opleidingsniveau, IQ, pariteit, BMI, lengte, psychologische symptomen, roken, alcoholgebruik en gebruik van foliumzuursupplement.

FIGUUR 1 Associatie tussen zwangerschapsduur bij geboorte (a) en geboortegewicht (b) met non-verbaal IQ op 6-jarige leeftijd. Geschatte effecten met betrouwbaarheidsintervallen van zwangerschapsduur en voor zwangerschapsduur gecorrigeerde SD-scores voor geboortegewicht (95%-BI) op non-verbaal IQ. Waarden werden verkregen met multipeleregressie, gecorrigeerd voor geboortegewicht-SD-scores (bij zwangerschapsduur als determinant), geslacht, leeftijd bij IQ-meting, apgar-score, modus partus, maternale leeftijd, nationale origine, opleidingsniveau, IQ, pariteit, BMI, lengte, psychologische symptomen, roken, alcoholgebruik en foliumzuursuppletie. Een geboortegewicht-SD-score van 0 aterm komt overeen met een gewicht van 3,5 kg.



kende parabool zien, wat wil zeggen boven ongeveer 3,5 kg had extra gewichtstoename nog nauwelijks een aanvullend positief effect op non-verbaal IQ.

Er was geen verband tussen zwangerschapsduur of geboortegewicht en angstsymptomen (resultaten niet getoond).

DISCUSSIE

Een langere zwangerschapsduur heeft ook binnen atermperiode een positieve relatie met non-verbaal IQ op 6-jarige leeftijd. Het risico van korte zwangerschapsduur voor slechter cognitief functioneren is niet beperkt tot prematuur geboren, maar heeft een vergelijkbaar effect op IQ binnen de hele spreiding. De positieve relatie met geboortegewicht daarentegen is het sterkst bij kinderen met een laag gewicht; extra gewicht binnen de normale spreiding heeft nauwelijks effect.

Een terugkerende vraag is hoe zwangerschapsduur en geboortegewicht IQ beïnvloeden. Moeders van een kind dat prematuur of met een laag geboortegewicht wordt geboren, hebben vaker een lage socio-economische status en bieden hun kind mogelijk een minder cognitief-stimulerende omgeving. In deze studie corrigeerden wij voor een groot aantal factoren die verband houden met risico's voor de zwangerschap en cognitieve ontwikkeling. Omdat de cognitieve ontwikkeling van het kind sterk wordt beïnvloed door cognitief functioneren van de moeder, corri-

geert de relatie met zwangerschapsduur en geboortegewicht met IQ. Dit effect is het sterkst bij kinderen met een laag geboortegewicht. Het effect van geboortegewicht op IQ is het zwakst bij kinderen met een laag geboortegewicht. Het effect van geboortegewicht op IQ is het sterkst bij kinderen met een laag geboortegewicht. Het effect van geboortegewicht op IQ is het zwakst bij kinderen met een laag geboortegewicht.

geerden wij ook voor maternaal IQ. Toch kan niet worden uitgesloten dat vertekening door onbekende factoren de huidige bevindingen verklaart.

Een kortere zwangerschapsduur onderbreekt de hersenontwikkeling. Bij 34 weken zwangerschapsduur is het hersengewicht 65% van wat aterm kan worden verwacht (Guihard-Costa e.a. 1990). Een andere verklaring kan zijn dat de nadelige gezondheidsuitkomsten worden verklaard door de onderliggende oorzaak van de vroeggeboorte. In de studie van Bailit e.a. (2010) hadden kinderen die spontaan waren geboren een hoger risico op kunstmatige beademing, sepsis en verblijf op de neonatale intensive care vergeleken met kinderen geboren na het inleiden van de baring.

In deze studie beschrijven wij ook een curvilineair verband tussen geboortegewicht en non-verbaal IQ. Een suboptimale intra-uteriene omgeving kan tot laag geboortegewicht leiden en zo de neuro-ontwikkeling verstoren. Andere auteurs suggereren echter dat geboortegewicht mogelijk geen onderdeel is van het causale verband tussen intra-uteriene omgeving en gezondheidsuitkomsten. Alternatieve hypothesen worden geformuleerd, zoals de mogelijkheid dat genen geassocieerd met metabolisme of vroege groei ook effect hebben op latere neuro-ontwikkeling (Wilcox 2001).

Zwangerschapsduur lijkt, in vergelijking met geboortegewicht, een betere voorspeller van neuro-ontwikkelingsuitkomsten die geassocieerd zijn met neurologische rijping. In deze studie vonden wij geen verband tussen zwangerschapsduur of geboortegewicht en angstsymptomen. Hoewel angst beschouwd kan worden als een cognitief-affectieve aandoening, spelen, anders dan bij cognitie, de omgeving en specifiekere, met name subcorticale hersenstructuren, een belangrijke rol (Freitas-Ferrari 2010). Dit suggereert dat angststoornissen geen neuro-ontwikkelingsstoornissen zijn.

Vanuit een klinisch oogpunt zijn de effecten van variaties in zwangerschapsduur en geboortegewicht klein. Omdat het gaat om een groot aantal kinderen kunnen kleine verschillen op populatieniveau belangrijke emotionele en economische implicaties hebben voor individuen en de maatschappij in het algemeen.

Aan de hand van eerder populatieonderzoek, zoals dat binnen de Generation R Studie, kan worden gesteld dat veelvoorkomende prenatale factoren, zoals overgewicht en het niet gebruiken van foliumzuursupplementen bescheiden effecten hebben op de neuro-ontwikkeling. Een groot deel van deze geobserveerde associaties is toe te schrijven aan epifenomenen bij de ouders zoals opleidingsniveau, gezinsinkomen en psychiatrische stoornissen. Bij enkele specifieke prenatale factoren zoals maternaal SSRI-gebruik en schildklierafwijkingen observeerden wij relatief sterke associaties met gedragsproblemen en hadden ook variaties binnen de normale waarden betekenisvolle effecten op de neuro-ontwikkeling.

Het begrijpen van de etiologie en pathogenese van neuro-ontwikkelingsstoornissen is een van de belangrijkste uitdagingen binnen de psychiatrie. De interesse in de toepassing van epigenetica en biomics onder psychiatrische onderzoekers laat zien hoe zeer we afhankelijk zijn van technologische ontwikkelingen bij het exploreren van de mogelijke onderliggende mechanismen. De huidige studie draagt bij om het verband tussen intra-uteriene omgeving en cognitieve ontwikkeling te ontrafelen. Wij concluderen dat zwangerschapsduur en geboortegewicht, onafhankelijk en op verschillende wijze, non-verbaal IQ op de leeftijd van 6 jaar voorspellen. Deze effecten beperkten zich niet tot subgroepen, maar waren aanwezig binnen de hele spreiding van deze geboorte-uitkomsten. Onderliggende mechanismen van het verband tussen geboorte-uitkomsten en cognitieve ontwikkeling zijn echter onvoldoende duidelijk en vragen aanvullend onderzoek.

LITERATUUR

- Bailit JL, Gregory KD, Reddy UM, Gonzalez-Quintero VH, Hibbard JU, Ramirez MM, e.a. Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 245.e1-245.e12.
- El Marroun H, Zeegers M, Steegers EA, van der Ende J, Schenk JJ, Hofman A, e.a. Post-term birth and the risk of behavioural and emotional problems in early childhood. *Int J Epidemiol* 2012; 41: 773-81.
- Freitas-Ferrari MC, Hallak JE, Trzesniak C, Filho AS, Machado-de-Sousa JP, Chagas MH, e.a. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 565-80.
- Guihard-Costa AM, Larroche JC. Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part. *Early Hum Dev* 1990; 23: 27-40.
- Olness K. Effects on brain development leading to cognitive impairment: a worldwide epidemic. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 24: 120-30.
- Steenweg-de Graaff JC, Tiemeier H, Basten MG, Rijlaarsdam J, Demmelmaier H, Koletzko B, e.a. Maternal LC-PUFA status during pregnancy and child problem behavior: the Generation R Study. *Pediatr Res* 2014; 77: 489-97.
- Tager-Flusberg H. Neurodevelopmental disorders. Cambridge: MIT Press; 1999.
- Verhulst FC, Tiemeier H. Epidemiology of child psychopathology: major milestones. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 24: 607-17.
- Wilcox AJ. On the importance - and the unimportance - of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1233-41.

SUMMARY

The association of gestational duration and birth weight with child IQ: The Generation R Study

N.H. GROOTENDORST-VAN MIL, F. C. VERHULST, H. TIEMEIER

- BACKGROUND** Several psychiatric disorders are considered to be neurodevelopmental in origin. Population-based research provides us with a unique opportunity to explore how prenatal factors influence neurodevelopment.
- AIM** To analyse whether non-verbal child IQ is linked to gestational duration and birth weight and to find out whether these birth factors can be seen as to reflect the intra-uterine environment.
- METHOD** Participants were 5,893 (73.6%) children enrolled in the Generation R Study. The gestational duration was determined on the basis of foetal ultrasound scans. Birth weight was measured and transformed into standard deviation scores corrected for gestational duration and gender. The non-verbal IQ was measured when the child reached the age of six.
- RESULTS** Even during in the a-term period, gestational duration showed a linear association with non-verbal IQ, whereas the association between birth weight and non-verbal IQ was found to be curvilinear.
- CONCLUSION** Independently and showing different patterns, both gestational duration and birth weight were found to have a predictive value for childhood non-verbal IQ. This finding illustrates the various mechanisms that could lead to neurodevelopmental disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 886-891

KEY WORDS neuro-development, population study, prenatal factors