

Dit proefschrift beschrijft het effect van het Infant Behavioral Assessment and Intervention Program (IBAIP) op de ontwikkeling en het gedrag van veel te vroeg geboren kinderen (geboren < 32 weken en/of < 1500 gram) op de gecorrigeerde leeftijd van 6 en 24 maanden en de klinimetrische eigenschappen van het Infant Behavioral Assessment (IBA).

## Inleiding

**Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van de incidentie van vroeggeboorte en de risico's die daarmee gepaard gaan, de motivatie voor deze studie en de basisprincipes van het gebruikte interventie programma.

Door een toename van zowel het aantal vroeggeboorten als het aantal kinderen dat vroeggeboorte overleeft, worden steeds meer en vroeger geboren kinderen naar huis ontslagen na opname op de Neonatale Intensive Care. Ondanks vooruitgang van de perinatale zorg hebben deze kinderen een verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen. Recente studies laten een verschuiving zien van ernstige stoornissen, zoals cerebrale parese, naar meerdere lichte problemen in verschillende ontwikkelingsdomeinen. Ongeveer 50 procent van de veel te vroeg geboren kinderen hebben lichte spraak-taalstoornissen, leerproblemen, verminderde motorische coördinatie, gedrags- en / of sociaal-emotionele problemen. Als jong volwassene hebben zij ook vaker gezondheids- en participatie problemen dan op tijd geboren kinderen: in ons land hebben veel te vroeg geboren op de leeftijd van 19 jaar 3 maal zo vaak geen baan en ook geen studie vergeleken met de algemene Nederlandse bevolking en velen blijken moeite te hebben met het maken van sociale contacten.

Steeds meer onderzoek toont aan dat deze combinatie van lichte problemen al in de babytijd aanwezig is. Vanuit een functioneel perspectief kunnen dit problemen met de zelf-regulatie genoemd worden. Zelf-regulatie wordt door kinderen gebruikt om hun functioneren af te stemmen op zintuiglijke informatie uit de omgeving, zodat ze die informatie kunnen opzoeken en er aangepast op kunnen reageren, ofwel om zich in balans te kunnen houden en zich te beschermen tegen teveel omgevingsprikkels.

Het vermogen om zichzelf te kunnen reguleren wordt als fundamenteel gezien voor de sociale en cognitieve vaardigheden van het kind. De ontwikkeling ervan wordt sterk bepaald door de relatie die het kind heeft met zijn of haar ouders of verzorgers. Ouders die sensitief en responsief omgaan met hun kind kunnen de vroege ervaringen van hun kind positief beïnvloeden, het regulatievermogen

van hun kind bevorderen en zelfs compensatie bieden voor eerdere perinatale problemen bij hun kind. Het belang van preventieve vroege ondersteuning voor veel te vroeg geboren kinderen en hun ouders, die meer stress ervaren dan ouders van op tijd geboren kinderen, wordt daarom algemeen erkend.

Kinderen met meerdere lichte problemen en kinderen met zowel biologische als sociale risicofactoren blijken echter gedurende kritische periodes in hun ontwikkeling juist de minst adequate gezondheidszorg te ontvangen. Bovendien is er, ondanks toenemend bewijs voor de belangrijke rol die omgevingsfactoren spelen in de ontwikkeling van het kind, na ontslag uit het ziekenhuis een gebrek aan effectieve ondersteuningsprogramma's voor deze kinderen en hun ouders. Nieuwe richtlijnen voor onderzoek van zeer jonge kinderen bevelen het gebruik van meerdimensionale en functionele testen aan voor het vroeg identificeren van problemen op het gebied van functie en participatie en een meer geïntegreerde aanpak van de behandeling van deze kinderen.

Deze recente kennis en de positieve korte termijn effecten van het, intramurale, Newborn Individualized Care and Assessment Program (NIDCAP) inspireerden ons om de IBAIP te introduceren, met het doel veel te vroeg geboren kinderen en hun ouders individuele begeleiding te bieden na ontslag uit het ziekenhuis.

De IBAIP, gebaseerd op dezelfde theorie als NIDCAP (de "synactive theory" van H.Als), is bedoeld voor kinderen met een ontwikkelingsrisico en kan worden gebruikt tot de leeftijd van ongeveer 8 maanden. Het doel van de IBAIP is zowel de zelf-regulatie van het kind te ondersteunen als de geïntegreerde ontwikkeling van het kind, door middel van responsieve en positieve ouder – kind interacties. Het meetinstrument van de IBAIP is de IBA. De IBA evalueert gedragsuitingen in 4 systemen: het fysiologische, het motorische, de gedragstoestand en in het interactie systeem en interpreteert deze als informatiezoekend gedrag (toenadering), regulerend gedrag, dan wel als uitingen van stress. De IBA toont zo hoe het kind omgaat met informatie en maakt daarmee het geven van individuele ontwikkelingsondersteuning mogelijk.

Een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde effect studie (RCT) met de IBAIP bij veel te vroeg geboren kinderen werd opgezet om ouders na ontslag uit het ziekenhuis evidence-based hulp te kunnen bieden bij het ondersteunen van de veerkracht van hun kind.

## Pilot studies

Hoofdstuk 2 en 3 beschrijven de 2 pilot studies die tussen 1999 en 2002 uitgevoerd werden met respectievelijk de IBA en de IBAIP.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de eerste pilot studie waarin we onderzochten of de IBA kan discrimineren tussen het gedrag van op tijd geboren en te vroeg geboren kinderen. We beschreven het neurologische gedragsprofiel en het ontwikkelingsprofiel van 20 veel te vroeg geboren kinderen met een laag ontwikkelingsrisico op de à terme leeftijd en op 3 en 6 maanden gecorrigeerde leeftijd en vergeleken die met 10 gezonde, op tijd geboren, kinderen. Op de à terme leeftijd werden de Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) en de IBA gebruikt. Op 3 en 6 maanden gecorrigeerde leeftijd werden de kinderen onderzocht met de IBA en de 3 schalen van de Bayley Scales of Infant Development (BSID-II). De resultaten van de IBA toonden aan dat zowel de op tijd geboren kinderen als de veel te vroeg geboren kinderen in de loop van de tijd meer toenadering- en minder stress gedrag lieten zien. Maar de veel te vroeg geboren kinderen, zelfs die met een laag risico, lieten vergeleken met op tijd geboren kinderen significant minder toenadering en meer stress zien, wat betekent dat zij meer regulatie problemen ondervinden op babyleeftijd. De mentale en motorische schaal van de BSID-II lieten zien dat ook de ontwikkelingsuitkomsten van de veel te vroeg geboren kinderen lager waren dan van op tijd geboren kinderen. We concludeerden dat de IBA in staat was om in de loop van de tijd aanzienlijke gedrags- neurologische verschillen aan te tonen tussen op tijd en te vroeg geboren kinderen met een laag ontwikkelingsrisico, wat betekent dat de IBA een waardevol instrument kan zijn om verschillen in zelf-regulatie bij baby's te onderscheiden.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de tweede pilot studie waarin we de haalbaarheid van het interventieprogramma dat bij de IBA hoort, de IBAIP, onderzochten in een groep van 20 veel te vroeg geboren kinderen met een laag ontwikkelingsrisico. De kinderen kregen in totaal 6 tot 8 maal begeleiding aan huis, van ontslag uit het ziekenhuis tot de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden, door een speciaal IBAIP-opgeleide kinderfysiotherapeut. Op de leeftijd van 6 maanden werd de neurologische gedragsorganisatie en ontwikkeling van deze kinderen vergeleken met de 20 veel te vroeg geboren kinderen uit de eerste pilot studie, die als historische controle groep diende. De uitkomsten van de studie lieten zien dat de interventie kinderen bij 6 maanden op de IBA minder stress en meer toenadering lieten zien vergeleken met de historische controle groep. Ook vertoonden zij

meer stabiliteit in de 4 subsystemen, meer informatiezoekend gedrag en waren ze interactiever.

We vonden bovendien dat de interventie kinderen significant hoger scoorden op de mentale-, motorische-, en gedragsschaal van de BSID en dat alle bevindingen tussen de 2 groepen in de tijd steeds verder uiteen gingen lopen. Onze conclusie was dat deze resultaten verder onderzoek van de IBAIP in een gerandomiseerde trial rechtvaardigden. We besloten bovendien om dit interventieprogramma niet alleen te evalueren op kind uitkomsten, maar ook op het welbevinden van de ouder en op de ouder-kind interactie, en om langdurige follow-up te doen.

Hoofdstuk 3 bevat tevens een brief aan de Editor, als reactie op een artikel van Dr. H. Als. In haar artikel beschrijft zij dat na NIDCAP interventie, behalve een betere ontwikkeling van het kind, ook een verbeterde functie en structuur van het brein te zien is bij veel te vroeg geboren kinderen van, gecorrigeerd, 9 maanden. In onze brief bevestigen wij dat wij ook na thuisbegeleiding met de IBAIP, in een vergelijkbare groep van veel te vroeg geboren kinderen, een betere ontwikkeling vonden. Zowel NIDCAP als IBAIP verbeteren de uitkomsten op de gedragsschaal van de BSID-II. Het onderdeel 'kwaliteit van de motoriek' van de gedragsschaal bleek echter sterker verbeterd na NIDCAP dan na IBAIP interventie.

## De RCT

In 2004 begonnen we een multi-center RCT om het effect van de IBAIP te onderzoeken op zowel de ontwikkeling als het gedrag van veel te vroeg geboren kinderen, het welbevinden van de ouder en de ouder-kind interactie. Twee academische ziekenhuizen en alle 5 Amsterdamse perifere ziekenhuizen namen deel aan deze studie. Het recruterende van de kinderen vond plaats tussen januari 2004 en april 2006. In totaal kwamen 315 veel te vroeg geboren kinderen, van ouders die in Amsterdam woonden, in aanmerking voor de studie. Kinderen met ernstige congenitale afwijkingen, kinderen van moeders die bekend waren met drugsgebruik of met ernstige lichamelijke en/of psychische ziekten, kinderen van niet-Nederlands sprekende families voor wie geen tolk geregeld kon worden en kinderen die deelnamen aan andere trials werden geëxcludeerd.

Uiteindelijk namen 176 kinderen deel aan de studie. De nul-meting en de randomisatie vonden plaats tussen 35 en 38 weken post menstruele leeftijd (PMA); 86 kinderen werden toegewezen aan de interventiegroep en 90 kinderen aan de controle groep. Interventiekinderen en hun ouders kregen 1 interventie

sessie vòòr ontslag naar huis en 6 tot 8 interventie begeleidingssessies thuis tot de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden. De interventies werden uitgevoerd door 6 kinder-fysiotherapeuten die speciaal waren opgeleid in de IBAIP. Kinderen in de controlegroep kregen standaard zorg en zonodig aanvullende kinderfysiotherapie door een niet-IBAIP opgeleide kinderfysiotherapeut. De uitvoering van het IBAIP-programma door kinderfysiotherapeuten resulteerde in een interventiemodel waarbij "preventie" en "behandeling" elkaar overlaptten en waarbij zowel de ouders, als de zich ontwikkelende ouder-kind relatie, als de ontluikende functies van het kind ondersteund werden.

Op de gecorrigeerde leeftijd van 6 en 24 maanden werden de mentale, motorische en gedragsschalen van de Nederlands versie van de BSID-II gebruikt om de ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken. Voor de nul-meting en op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden werden de neurologische gedragsuitingen onderzocht met de IBA. Op 24 maanden gecorrigeerde leeftijd werd ook de Child Behavioral Checklist 1½-5 (CBCL) gebruikt om het gedrag van het kind te meten, zoals dat beoordeeld wordt door de ouders. Neurologisch onderzoek op 6 en 24 maanden werd uitgevoerd zoals beschreven door Touwen. Op beide leeftijden waren de motorische en/of mentale schaal van de BSID-II de primaire uitkomstmaat. Op 6 maanden waren de secundaire uitkomstmaten de IBA, de gedragsschaal van de BSID-II en de neurologische bevindingen. Op 24 maanden waren de secundaire uitkomstmaten de gedragsschaal van de BSID-II, de CBCL en de neurologische bevindingen.

**Hoofdstuk 4** beschrijft het effect van de IBAIP op de ontwikkeling en het gedrag van veel te vroeg geboren kinderen op 6 maanden gecorrigeerde leeftijd, direct na afloop van de interventie. Bij 6 maanden waren alle 86 interventiekinderen en 83 van de 90 controle kinderen beschikbaar voor follow-up onderzoek. Ondanks randomisatie bleken er meer kinderen in de interventie groep te zijn die geboren waren bij een zwangerschapsduur < 28 weken. Ook bleken meer interventiekinderen septische perioden te hebben doorgemaakt en zij waren langer zuurstof afhankelijk vergeleken met de controle groep.

Na correctie voor deze perinatale verschillen was er een interventie effect van 7.2 punten op de mentale schaal en 6.4 punten op de motorische schaal ten gunste van de interventie kinderen. Interventiekinderen vertoonden bovendien significant hogere scores op de gedragsschaal van de BSID-II vergeleken met de controle kinderen. Verder toonde de IBA dat de kinderen in de loop van de tijd meer toenadering en minder stress hadden. Er werden geen interacties gevonden tussen de interventie en de perinatale kenmerken van het kind dan wel de socio-demografische kenmerken van de moeder, welke zouden kunnen

wijzen op subgroepen van kinderen of ouders die het meeste profijt hadden van de interventie.

Onze conclusie was dat de IBAIP de mentale-, motorische- en gedragsuitkomsten van veel te vroeg geboren kinderen op de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden verbeterde en veronderstelden dat de toegenomen zelf-regulerende competenties van het kind een stevige basis vormen voor zijn of haar verdere ontwikkeling.

**Hoofdstuk 5** beschrijft het effect van de IBAIP op de ontwikkelings- en gedragsuitkomsten van veel te vroeg geboren kinderen op de gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden. Op die leeftijd was 97% van de interventie kinderen en 89 % van de controle kinderen beschikbaar voor follow-up. Interventie en controle kinderen verschilden op een aantal perinatale kenmerken. Er waren bijvoorbeeld meer interventie kinderen geboren met een zwangerschapsduur < 28 weken, zij waren langer zuurstof afhankelijk en er waren meer jongens in de interventie groep dan in de controle groep. Na correctie voor deze perinatale verschillen en voor de opleiding van de moeder was er een interventie effect van 6.4 op de motorische schaal van de BSID-II ten gunste van de interventie kinderen. De groepen verschilden echter niet op de mentale en gedragschaal van de BSID of op de CBCL.

We vonden op de leeftijd van 24 maanden een significante interactie tussen de interventie en kinderen met bronchopulmonaire dysplasie (BPD, zuurstof afhankelijkheid  $\geq$  36 weken PMA) en kinderen met een combinatie van biologische en sociale risicofactoren (een combinatie van de factor laag opgeleide moeder, afwijkingen op de schedelecho en BPD). Dat betekent dat deze risicogroepen het meeste profijt hadden van de interventie. Post-hoc subgroep analyses toonden aan dat deze 2 subgroepen van kinderen met een hoog ontwikkelingsrisico niet alleen een verbeterde motorische, maar ook een verbeterde mentale ontwikkelingsuitkomst hadden na IBAIP interventie.

Behalve de boven beschreven bevindingen vonden we ook dat significant minder interventiekinderen paramedische behandeling kregen tussen 6 en 24 maanden en dat zij de follow-up afspraken trouwer nakwamen, wat het positieve interventie effect nog benadrukt. We concludeerden dan ook dat het effect van de IBAIP op de motoriek van veel te vroeg geboren kinderen aanblijft tot de gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden.

## Klinimetrische eigenschappen van de IBA

De gegevens van de bovenbeschreven RCT werden vervolgens gebruikt om de klinimetrische eigenschappen van een gestandaardiseerde versie van de IBA te evalueren.

**Hoofdstuk 6** beschrijft de uitkomsten van onze studie naar de inter-beoordelaars betrouwbaarheid, sensitiviteit en responsiviteit van de IBA. De inter-beoordelaars betrouwbaarheid is gebaseerd op 40 video-opnamen, gescoord door 2 onafhankelijke beoordelaars. De sensitiviteit werd geëvalueerd door te onderzoeken of de IBA kan discrimineren tussen de neurologische gedragsuitingen van subgroepen kinderen met en zonder risico factoren, zoals een zwangerschapsduur van  $\leq 28$  weken, zuurstofbehoefte langer dan  $\geq 28$  dagen en ernstige afwijkingen op de schedel echo op 35-38 weken PMA. De responsiviteit van de IBA werd onderzocht tussen de leeftijd van 0 en 6 maanden, in zowel de totale groep als in 2 subgroepen van kinderen met zuurstofbehoefte  $\geq 28$  dagen.

De inter-beoordelaars betrouwbaarheid was matig (voor toenadering ) tot goed (voor zelf-regulatie en stress) en op de totale test bereikten de beoordelaars voor 93% van de items overeenstemming. De IBA bleek sensitief te zijn voor gedragsneurologische verschillen tussen kinderen met en zonder een zwangerschapsduur van  $\leq 28$  weken en tussen kinderen met en zonder zuurstof behoefte van  $\geq 28$  dagen. Deze uitkomsten waren vergelijkbaar met uitkomsten die gevonden werden bij hands-on neonatale neurologische gedrag testen op dezelfde leeftijd. De IBA onderscheidde kinderen met ernstige afwijkingen op de schedelecho alleen op een verschil in toenadering in het state systeem (het gedrags-regulerend systeem). Grote Effect Sizes voor veranderingen in de tijd werden gevonden in zowel de totale groep als in de 2 subgroepen van kinderen met  $O_2 \geq 28$  dagen. De grootste veranderingen in de tijd liet de IBA zien in interventie kinderen met  $O_2 \geq 28$  dagen, wat in overeenstemming is met de verbeterde ontwikkeling van deze kinderen in onze RCT. De minst grote veranderingen vonden we in controle kinderen met  $O_2 \geq 28$  dagen, wat in overeenstemming is met het sterke negatieve effect van langdurige afhankelijkheid van zuurstof op de ontwikkeling van het kind dat wij in onze RCT vonden.

Deze studie toont aan dat de IBA een betrouwbaar, sensitief en responsief instrument is om subtiele gedragsneurologische veranderingen aan te tonen in kinderen van 0 to 8 maanden. Aanvullend gebruik van de IBA, naast bestaande

neurologische en functionele ontwikkelingstesten, verschaft een breder beeld van de ontwikkeling van het kind, waarin ook participatie in interacties en het welbevinden van het kind worden meegenomen. Validering van de IBA in verschillende populaties van kinderen op verschillende leeftijden is gewenst.

## Discussie en conclusie

**Hoofdstuk 7** bediscussieert de resultaten, de sterke kanten en de beperkingen van de studie, gevolgd door aanbevelingen en conclusies.

Het Infant Behavioral Assessment and Intervention Program begeleidt ouders effectief in het ondersteunen van de veerkracht van hun veel te vroeg geboren kinderen, omdat het programma de mentale en motorische ontwikkeling en de zelf-regulatie van het kind op 6 maanden, en de motorische ontwikkeling van het kind op 24 maanden gecorrigeerde leeftijd verbetert. Meer studies zijn nodig om te bevestigen of dit vroeg interventieprogramma inderdaad de veerkracht van de meest kwetsbare kinderen, zoals kinderen met bronchopulmonaire dysplasie en kinderen met gecombineerde biologische en sociale risico's en hun ouders ten goede komt. Studies die het effect van de IBAIP op lange termijn (5 jaar) evalueren zijn gaande. Behalve op langdurige follow-up moeten we onze aandacht ook richten op de ontwikkeling en evaluatie van leeftijdsspecifieke interventie methodes die veel te vroeg geboren kinderen en hun ouders kunnen ondersteunen in de vorm van een continue, preventieve keten.

De IBA blijkt een valide instrument te zijn om de neurologische gedragsorganisatie en participatie van veel te vroeg geboren baby's te begeleiden en te evalueren. Aanvullend onderzoek is nodig om de IBA ook in andere populaties van kinderen en op verschillende leeftijden te valideren.

Subsidies voor het implementeren van het Infant Behavioral Assessment and Intervention Program zijn verkregen, waardoor deze evidence-based begeleiding voor veel te vroeg geboren kinderen en hun ouders na ontslag uit het ziekenhuis kan worden verspreid. Onderzoek naar meer specifieke ondersteuning van de ouders is nodig, om te kunnen bepalen of een dergelijke uitbreiding de effectiviteit van het programma vergroot.