

UQO UWM

M 58
(1)

DE BETEKENIS VAN DE PASSAGÈRE HYPOTHYROXINEMIE VOOR
MORTALITEIT EN ONTWIKKELING BIJ KINDEREN MET ZEER
KORTE ZWANGERSCHAPSDUUR EN/OF EEN ZEER LAAG GEBOOR-
TEGEWICHT

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG TNO
POSTBUS 124, 2300 AC LEIDEN

IBISSTAMBOEKNUMMER

5183 / 000

W.J. Meijer¹

R. Brand²

S.P. Verloove-Vanhorick³

J.L. van den Brande⁴

Eindverslag aan het Praeventiefonds

- ¹ arts, Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO, Leiden
² statisticus, Afdeling Medische Statistiek, Rijksuniversiteit Leiden
³ kinderarts, Afdeling Neonatologie, Academisch Ziekenhuis Leiden; NIPG/TNO
Leiden
⁴ kinderarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE
GEZONDHEIDSZORG/TNO

LEIDEN

Juni 1989

**Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Wassenaarseweg 56
Leiden**

**Postadres:
Postbus 124
2300 AC Leiden**

Telefoon: 071 - 178888

© **1989 Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO
Publikatienummer 89051**

Voor de rechten en verplichtingen van de opdrachtgever met betrekking tot de inhoud van dit rapport wordt verwezen naar de Algemene Voorwaarden van TNO.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt en/of verspreid door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIPG-TNO.

INHOUD	pag.
SAMENVATTING	i
1. INLEIDING	1
1.1 De schildklierfunctie	1
1.2 Passagère hypothyroxinemie bij vroeggeborenen	2
1.3 De betekenis van de passagère hypothyroxinemie bij vroeggeborenen	3
1.3.1 Argumenten die pleiten tegen de mogelijkheid van een schadelijk effect van passagere hypothyroxinemie	3
1.3.2 Argumenten die pleiten voor een schadelijk effect van de passagère hypothyroxinemie bij vroeggeborenen	4
1.4 Samenvatting en conclusie	7
2. VRAAGSTELLING	8
3. POPULATIE	9
3.1 De verzameling van de gegevens over de schildklierfunctie	9
3.2 De onderzoekspopulatie	11
3.3 Volledigheid van de onderzoekspopulatie	12
3.4 Representativiteit van de onderzoekspopulatie	12
3.4.1 Representativiteit van de totale populatie van 724 kinderen	13
3.4.2 Representativiteit van de populatie in de handicap-analyse	13
3.4.3 Representativiteit van de populatie in de analyse van de psychomotorische ontwikkeling	14
4. LABORATORIUMMETHODEN	16
5. STATISTISCHE METHODEN	18
5.1 De uitvalanalyse en de univariate analyse	18
5.2 De odds-ratio	18
5.3 Schatting van de odds ratio's	19
5.4 Selectie van geassocieerde klinische factoren in de regressieanalyse	20
5.5 Confounding en statistische interactie	20
6. DEFINITIES EN BEHANDELING VAN DE ONDERZOEKS-VARIABLEN	22
6.1 De definitie en behandeling van de afhankelijke variabelen	22
6.1.1 De definitie van mortaliteit	22
6.1.2 De definitie van handicap	22
6.1.3 De definitie van de variabelen van de psychomotorische ontwikkeling	23
6.1.4 De definitie van de variabelen van de psychosociale ontwikkeling	24

6.2	De definitie van de onafhankelijke variabelen	25
6.3	De definitie van de geassocieerde klinische factoren	26
6.4	Behandeling van de geassocieerde klinische factoren als confounders in de regressieanalyse	29
7.	RESULTATEN	30
7.1	De gemeten waarden van de schildklierfunctie (T4 en TSH)	30
7.2	Resultaten van de mortaliteitsanalyse	30
7.3	Analyse van de mortaliteit na 28 dagen	32
7.4	Resultaten van de analyse met als uitkomst handicap	33
7.5	Resultaten van de analyse met als uitkomst psychomotorische ontwikkeling	34
7.5.1	Analyse van de associatie van lagere T4,1 met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling	35
7.5.2	Analyse van de associatie van lagere T4,2 met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling	39
7.5.3	Samenvatting: de resultaten van de analyse van de associatie van passagere hypothyroxinemie met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling	41
7.6	Resultaten van de analyse van de associatie van P.H. met het voorkomen van psychosociale problemen	41
7.7	Samenvatting	44
8.	BESPREKING	45
8.1	Validiteit van de onderzoeksresultaten	45
8.2	Interpretatie van de onderzoeksresultaten	45
8.2.1	De getoetste hypothesen	45
8.2.2	De associatie van passagere hypothyroxinemie met de ontwikkeling op de leeftijd van 24 maanden	46
8.2.3	Onderliggende causale mechanismes	51
8.2.4	Verder onderzoek	52
9.	BETEKENIS VAN DE ONDERZOEKSRESULTATEN VOOR DE LANDELIJKE SCREENING OP CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE	53
9.1	Inleiding	53
9.2	Betekenis van de onderzoeksresultaten voor de screeningsafkappingen	54
	DANKWOORD	55
	LITERATUUR	57
	GEBRUIKTE AFKORTINGEN	62
	DEFINITIES	63
	BIJLAGEN	65

SAMENVATTING

Uit de literatuur is bekend dat bij vroeggeboren kinderen in de eerste zes à negen weken na de geboorte voorbijgaand lage serumconcentraties van het schildklierhormoon thyroxine (T4) zeer frequent voorkomen (passagère hypothyroxinemie, P.H.). De T4-waarden zijn lager bij kortere zwangerschapsduur, lager geboortegewicht en idiopathisch respiratory distress syndrome (IRDS). Het is de vraag of deze lage T4-waarden de kans op sterfte verhogen en een nadelig effect hebben op de ontwikkeling van deze kinderen.

Het doel van dit onderzoek is tweeledig: het vaststellen van de associatie tussen P.H. en de uitkomst van deze kinderen (mortaliteit, het vóórkomen van handicaps, c.q. achterstand in de psychomotorische ontwikkeling, alsmede de psychosociale ontwikkeling) en de vertaling van de onderzoeksresultaten naar de landelijke neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie.

Om deze associatie van P.H. met de uitkomst te kunnen onderzoeken moet rekening gehouden worden met een groot aantal factoren zoals zwangerschapsduur, geboortegewicht en ziekte. Dit vereist een groot aantal kinderen in het onderzoek. Uit de ongeveer 140.000 kinderen, die in Nederland zijn geboren in de laatste drie kwartalen van 1983, werden de kinderen geselecteerd met zeer korte zwangerschapsduur (< 32 weken) en/of zeer laag geboortegewicht (< 1500 gram) (VP/VLBW-kinderen); van deze VP/VLBW-kinderen werden de gegevens van de schildklierfunctie (T4 en het schildklier stimulerende hormoon TSH) vastgesteld in twee meetperioden (5-17 en 18-39 dagen na de geboorte). Van 790 kinderen konden deze gegevens worden samengevoegd met de gegevens afkomstig van het Project Onderzoek Prematuritas en Small-for-gestational-age (POPS). 66 kinderen werden uitgesloten wegens ontbrekende gegevens, primaire congenitale hypothyreoïdie, e.d. De resulterende onderzoekspopulatie bestaat uit 724 kinderen; zij zijn representatief voor de in 1983 in Nederland geboren VP/VLBW-kinderen.

Met logistische regressieanalyse is de associatie onderzocht van de T4 in de eerste meetperiode (T4,1) met mortaliteit, alsmede het vóórkomen van een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling, resp. een handicap op de leeftijd van twee jaar, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte; daarbij is tevens gecorrigeerd voor een aantal geassocieerde klinische factoren, welke mogelijk een vertekenend effect op de associatie zouden kunnen hebben (confounding).

Lagere waarden van T4,1 zijn geassocieerd met een hogere kans op sterfte ($p < 0,001$) en met een hogere kans op een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling ($p = 0,01$), resp. op het vóórkomen van handicaps op de leeftijd van 24 maanden ($p = 0,06$). Deze associaties berusten mogelijk op een causaal verband: de onderzoeksresultaten geven steun aan de veronderstelling dat in de eerste weken na de geboorte lagere T4-waarden leiden tot een verstoring van de maturatie en differentiatie van het centrale zenuwstelsel, die zich manifesteert als een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling die niet is beperkt tot

één ontwikkelingsveld. Tevens zou bij lagere T4-waarden een vicieuze cirkel kunnen ontstaan waarbij onvoldoende stofwisseling en een slechte algemene toestand elkaar versterken.

Er is geen relatie gevonden van lagere T4-waarden met psychosociale (gedrags)afwijkingen.

Er is geen associatie van de T4 in de tweede meetperiode met mortaliteit of ongunstige uitkomst op de leeftijd van twee jaar.

In een clinical trial zal moeten worden vastgesteld in hoeverre suppletie met schildklierhormoon bij VP/VLBW-kinderen een preventief effect heeft in de zin van vermindering van de mortaliteit, handicaps en ontwikkelingsachterstand. Tevens zou wellicht in bestaand onderzoeksmateriaal kunnen worden nagegaan in hoeverre lagere T4-waarden uit navelstrengbloed en in de eerste levensdagen zijn geassocieerd met een ongunstige uitkomst.

Aansluitend op het voorliggende onderzoek dient te worden nagegaan in hoeverre in de onderzoekspopulatie P.H. is geassocieerd met stoornissen, beperkingen en handicaps (neurologisch, psychomotor of anderszins) op de leeftijd van 5 jaar.

In de landelijke screening op congenitale hypothyreoïdie zijn bij VP/VLBW-kinderen lage T4-waarden, indien bepaald vóór de 10e levensdag, niet een indicatie voor vervolgonderzoek, maar uitsluitend verhoogde TSH-waarden. Uit de onderzoeksgegevens blijkt dat ook bij lage T4-waarden na de 10e levensdag alleen de TSH-waarde als indicatie voor vervolgonderzoek kan worden gebruikt.

1. INLEIDING

Bij vroeggeboren kinderen zijn de serumconcentraties van het schildklierhormoon thyroxine (T4) in de eerste levensweken over het algemeen lager dan bij à terme geboren kinderen van dezelfde leeftijd. Verder treedt bij zeer vroeggeboren kinderen (met zwangerschapsduur beneden 33 weken) in de eerste levensweek een daling op van de gemiddelde T4-waarden, in tegenstelling tot à terme geboren kinderen bij wie in de eerste week de T4-waarden stijgen.

De betekenis van deze bij vroeggeboren kinderen frequent vóórkomende passagère hypothyroxinemie (P.H.) is onderwerp van discussie. Hierbij speelt de vraag naar de wenselijkheid van toediening van schildklierhormoon een rol. Centraal in deze problematiek is de feitelijke betekenis van P.H. bij vroeggeborenen voor de "uitkomst", met name mortaliteit, vóórkomen van handicaps, en psychomotorische ontwikkeling.

1.1 De schildklierfunctie

De schildklier produceert de schildklierhormonen thyroxine (T4) en 3, 3', 5-triiodothyronine (T3). Hierbij wordt jodium gebruikt; hiervoor is een voldoende intake van jodium vereist. De productie en afgifte van schildklierhormoon worden gereguleerd door thyroid stimulating hormone TSH uit de hypofysevoorkwab, dat een stimulerend effect heeft op de schildklier. Op zijn beurt staat de hypofysevoorkwab onder invloed van een hogere centrale regulatie: de afgifte van TSH wordt bevorderd door thyrotropin-releasing hormone (TRH), dat wordt geproduceerd door de hypothalamus.

In de circulatie zijn T4 en T3 grotendeels gebonden aan eiwitten, waarvan thyroxine bindend globuline (TBG) het belangrijkste is. Het T4/TBG-quotiënt is een maat voor de biologische beschikbaarheid van T4. T3 heeft een hogere biologische activiteit dan T4.

In perifere organen, en wel de lever en de nier, wordt T4 omgezet in T3 of rT3. rT3 ("reverse T3", 3, 3', 5'-triiodothyronine) is biologisch inactief. Deze perifere conversie bepaalt mede het circulerende biologisch actieve schildklierhormoon.

T4 en T3 zijn biologisch actieve hormonen; in alle organen stimuleren zij de stofwisseling. Schildklierhormoon is noodzakelijk voor een voldoende basaalmetabolisme, eiwitsynthese, skeletrijping en groei en differentiatie van het centrale zenuwstelsel; tevens heeft het adrenerge effecten op de bloedsomloop (snellere pols, grotere polsdruk, grotere cardiac output) en het spijsverteringsstelsel (toegenomen peristaltiek), alsmede toegenomen peristaltiek, een versnelde achillespeesreflex en toegenomen zweetsecretie (Van den Brande, 1988).

1.2 Passagère hypothyroxinemie bij vroeggeborenen

In de prenatale periode zijn tot omstreeks de 20e week de T4-waarden zeer laag; vanaf de 20e week stijgen zij continu (Fisher & Klein, 1981); in navelstrenghoed bij 20 gezonde à terme geboren kinderen was de T4-waarde 138 ± 34 nmol/L (gemiddelde \pm standaarddeviatie) (Kok, 1985).

Na de geboorte leidt de blootstelling aan het extra-uteriene milieu tot een plotselinge afgifte van TSH door de hypofyse; hierdoor wordt de schildklier gestimuleerd tot een opname van jodium en de afgifte van schildklierhormonen, thyroxine (T4) en triiodothyroxine (T3) (Fisher & Odell, 1969; Fisher et al., 1977). De concentraties van serum-TSH vertonen 30 minuten na de geboorte een scherpe piek, en daarna nemen zij snel af gedurende de eerste 24 levensuren, en vervolgens dalen zij geleidelijker in de loop van de volgende 2 à 3 dagen. De serum concentraties van het totale T4 en vrije T4 vertonen als reactie een piek van 24 à 36 uur na de geboorte en dalen daarna gedurende de eerste 2 à 3 levensweken (Abuid & Larsen, 1973; Erenberg et al., 1974).

Bij vroeggeboren kinderen zijn de T4-waarden in de eerste levensweken lager dan bij à terme geboren kinderen (Uhrmann et al., 1978). Bij hen zijn de TSH-piek na de geboorte en de daarop volgende respons van de T4 geringer dan bij à terme geboren kinderen - dit is in sterkere mate het geval bij kortere zwangerschapsduur (Uhrmann et al., 1978; Cuestas, 1978; Klein et al., 1979).

Bij de groep met een zwangerschapsduur beneden 33 weken treedt in de eerste levensweek een daling van de T4 op; deze daling is sterker bij kinderen die small-for-gestational-age zijn, en bij kinderen met idiopathisch respiratory distress syndroom (IRDS) is deze daling nog meer uitgesproken (Kok, 1985; Mercado et al., 1988). Rond de leeftijd van 7 dagen bereikt de gemiddelde T4 het laagste niveau; bij vroeggeborenen met IRDS is dit dal veel lager dan bij vroeggeborenen zonder IRDS; tevens hangt de T4-waarde op de leeftijd van 7 dagen af van zowel zwangerschapsduur als geboortegewicht (Kok, 1985). Bij alle groepen, ingedeeld naar zwangerschapsduur en zowel bij de kinderen met IRDS als zonder IRDS treedt na de leeftijd van 7 dagen een stijging op van de gemiddelde T4 (Kok, 1985; Mercado et al., 1988).

Op de leeftijd van 6 à 9 weken hebben de gemiddelde T4-waarden een niveau bereikt dat normaal is voor à terme geboren kinderen van dezelfde leeftijd. Bij een groep kinderen met een zwangerschapsduur beneden de 36 weken werden rond de leeftijd van 6 à 7 weken waarden bereikt die normaal zijn voor à terme kinderen van dezelfde leeftijd (ongeveer 100 nmol/l) (Hadeed et al., 1981); bij een groep kinderen met zeer laag geboortegewicht (beneden 1250 gram) en zeer korte zwangerschapsduur (25 tot 28 weken) bereikten de T4-waarden dit niveau op een latere leeftijd, en wel na gemiddeld 9 weken (62 dagen) (Chowdry et al., 1984).

De lage waarden van totaal T4 in de eerste levensweken betekenen een geringere biologische beschikbaarheid van T4. Zij gaan immers gepaard met lage waar-

den van T4/TBG, hetgeen een indicatie is voor het "vrije" (biologisch beschikbare) T4 (Mercado et al., 1988).

In de eerste levensweken zijn niet alleen de totale T4-waarden verlaagd, maar ook de gemiddelde waarden van T3 (Erenberg et al., 1974; Klein et al., 1979; Kok, 1985; Lucas, 1988; Mercado, 1988).

1.3 De betekenis van de passagère hypothyroxinemie bij vroeggeborenen

De vraag is aan de orde in hoeverre de passagère hypothyroxinemie bij vroeggeborenen van betekenis is voor de "uitkomst" (mortaliteit, handicap en psychomotorische ontwikkeling). Uit de voor vroeggeborenen specifieke distributies van T4-waarden kunnen "normaalwaarden" niet worden afgeleid, aangezien de vroeggeboorte op zich niet fysiologisch is en bij vroeggeboren kinderen niets a priori fysiologisch is.

In de literatuur wordt over de betekenis van de P.H. en de wenselijkheid van suppletie met schildklierhormoon verschillend gedacht.

1.3.1 Argumenten die pleiten tegen de mogelijkheid van een schadelijk effect van passagère hypothyroxinemie

In de literatuur is de heersende opvatting dat suppletie met schildklierhormoon bij vroeggeboren kinderen niet nodig is, mits een permanente primaire hypothyreoïdie, met blijvend verhoogde TSH-waarden is uitgesloten. De argumenten hiervoor zijn de volgende.

Ten eerste zouden bij vroeggeborenen de kenmerken van het schildkliersysteem worden verklaard door onrijpheid (Hadeed et al., 1981; Klein & Fisher, 1983). Aangenomen wordt dat bij vroeggeborenen de P.H. een uitvloeisel is van de onrijpheid van de functie van het hypothalamus-hypofyse-schildkliersysteem, die zich enkele weken na de geboorte aanpast en die geen interventie vereist, mits een primaire hypothyreoïdie is uitgesloten (Kok, 1985).

Ten tweede zijn er aanwijzingen dat bij zieke vroeggeboren kinderen de perifere omzetting van T4 in T3 geremd is, hetgeen resulteert in T3-waarden die lager zijn dan bij gezonde vroeggeboren kinderen; de TSH-waarden zijn niet verhoogd (Klein et al., 1979; Jacobsen et al., 1979; Cuestas en Engel, 1979). De combinatie van een geremde perifere conversie van T4 in T3, lage serum-T3-waarden en normale TSH-waarden is bekend bij volwassenen met "non-thyroidal illness" (NTI) (acute of chronische ziekten die niet primair schildklierziekten zijn) (Chopra et al., 1975; Cavalieri & Rapoport, 1977; Chopra et al., 1978). Deze afname van het metabool actieve T3 (met de gelijktijdige toename van het metabool inactieve rT3) zou het lichaam beschermen door vermindering van de

stofwisseling tijdens ziekte (Chopra et al., 1975). Bij de zieke vroeggeborene zouden een verlaging van de stofwisseling en een daarmee gepaard gaande verminderd zuurstofverbruik belangrijk kunnen zijn wanneer de oxygenatie reeds marginaal is (Klein & Fisher, 1983). Suppletie met T4 bij kinderen met IRDS zou dan kunnen leiden tot de versterking van een reeds bestaande neiging tot hypoxemie en een nog slechtere toestand (Kok, 1983). Dit kon echter niet aangetoond worden; bij zieke vroeggeborenen had de suppletie met schildklierhormoon geen nadelige invloed op de toestand van het kind (Schönberger et al., 1981; Chowdry et al., 1984; Eggermont, 1984).

Ten derde is in twee onderzoeken de ontwikkeling van vroeggeboren kinderen met P.H. onderzocht op de leeftijd van één jaar.

In het eerste onderzoek werden 39 vroeggeboren kinderen met een zwangerschapsduur beneden 36 weken en lage T4-waarden in navelstrengbloed (beneden 84 nmol/l) vergeleken met een op zwangerschapsduur, geboortegewicht en IRDS gematchte controlegroep van kinderen met normale T4-waarden in navelstrengbloed (Hadeed et al., 1981). De twee groepen verschilden niet in hun ontwikkeling op de leeftijd van één jaar, bepaald met ontwikkelingsscores volgens Gesell. In het tweede onderzoek werd bij 23 kinderen met een zeer laag geboortegewicht (beneden 1250 gram) en tevens zeer korte zwangerschapsduur (25-28 weken) een gecontroleerde dubbelblinde clinical trial uitgevoerd naar het effect van suppletie met T4 op zowel groei als de ontwikkeling op de leeftijd van 1 jaar (Chowdry et al., 1984). Er werd op de leeftijd van 1 jaar geen significant verschil gevonden in de mentale en psychomotorische ontwikkeling (vastgesteld met de Bayley Mental Developmental Index en de Bayley Psychomotor Developmental Index).

Uit deze twee onderzoeken is geconcludeerd dat de P.H. bij vroeggeborenen waarschijnlijk niet leidt tot een aanzienlijke achterstand in de ontwikkeling.

De uitkomsten van deze onderzoeken geven geen afdoende antwoord op de vraag naar de betekenis van de P.H. voor de uitkomst bij zeer vroeggeboren kinderen. De aantallen kinderen zijn te gering, om een associatie vast te kunnen stellen met correctie voor de geassocieerde klinische factoren, zoals ziekte (Lucas et al., 1988).

1.3.2 Argumenten die pleiten voor een schadelijk effect van de passagère hypothyroxinemie bij vroeggeborenen

De betekenis van schildklierhormoon voor de ontwikkeling van de hersenen is recentelijk samengevat (Morreale de Escobar et al., 1983). Bij zoogdieren is er een kritieke periode in de ontwikkeling van de hersenen. Gedurende de meest actieve fase van de groei en differentiatie van de hersenen zijn adequate hoeveelheden van schildklierhormoon essentieel voor een juiste volgorde van de veranderingen tijdens het rijpingsproces. Schildklierhormonen bevatten een bood-

schap aan de cellen om te stoppen met deling en te beginnen met differentiatie. Een tekort aan schildklierhormoon tijdens de periode van actieve neurogenese en het ontstaan van gliacellen remt de differentiatie; dit leidt ertoe dat het rijpingsproces wordt onderbroken of op asynchrone wijze verloopt en in gedeelten van de hersenen de zenuwvezels slecht geïsoleerd en onderling slecht verbonden zijn (Grave, 1977). Blijkbaar speelt de foetale productie van schildklierhormoon een hoofdrol bij het besturen van de ontwikkeling van de hersenen. Verschillende overwegingen wijzen in de richting van een mogelijk schadelijk effect van P.H. bij vroeggeborenen.

Ten eerste kan uit het feit dat een verschijnsel bij vroeggeborenen frequent optreedt ("normaal" is), tijdelijk is en voortvloeit uit onrijpheid, niet worden geconcludeerd dat het verschijnsel onschadelijk is; een voorbeeld hiervan is hyperbilirubinemie (Van de Bor et al., 1989). De klinische betekenis van de P.H. kan slechts worden onderzocht door de relaties met de uitkomst van deze kinderen te onderzoeken.

Ten tweede dalen de gemiddelde T4-waarden in de eerste week na de geboorte tot een niveau dat zeer laag is in vergelijking met à terme geboren kinderen van dezelfde leeftijd. Bovendien gaat dit gepaard met waarden van T4/TBG en T3 die eveneens laag zijn. Bij congenitale hypothyreoïdie leiden de pre- en postnatale lage waarden van schildklierhormoon tot een in ernst uiteenlopende schade aan het centrale zenuwstelsel (Gordon, 1922; Wolter et al., 1979). Ook bij vroegtijdige behandeling, d.w.z. binnen ongeveer vier weken na de geboorte, zoals door de screening op congenitale hypothyreoïdie mogelijk is geworden, zijn gevolgen van de hypothyreoïdie merkbaar, die passen bij het "minimal brain dysfunction" syndroom: spraak- en taalproblemen, fijne motoriek en coördinatie, emotionele- en gedragsproblemen en specifieke leerproblemen (Glorieux & La-Vecchio, 1983; Kalverboer, 1988). De P.H. bij vroeggeborenen treedt op in een leeftijdsperiode (gerekend vanaf de conceptie) die ten dele de leeftijdsperiode overlapt waarin de vroegtijdig behandelde patiënten met congenitale hypothyreoïdie (CHT) zijn blootgesteld aan lage T4-waarden.

Ten derde blijkt in een observationeel onderzoek (De Vries et al., 1986) bij 33 kinderen met geboortegewicht van 1500 gram of minder dat een vertraagde zenuwgeleidingssnelheid (een indicator voor vertraagde rijping van het zenuwstelsel) gerelateerd is met hypothyroxinemie en de duur van de hypothyroxinemie, vooral bij kinderen met beademing. Deze onderzoeksresultaten suggereren volgens de auteurs dat P.H. bij kinderen met zeer laag geboortegewicht kan interfereren met neurologische rijping.

Ten vierde is een aanwijzing voor een verband tussen P.H. en overlijden gevonden in een onderzoek waarbij bij vroeggeboren kinderen vlak vóór overlijden zeer lage T4-waarden werden gevonden (Delange et al., 1985).

Ten vijfde blijkt volgens recente publicatie (Lucas et al., 1988), bij 280 kinderen met laag geboortegewicht (<1850 gram) dat lage waarden van T3 (<0,3 nmol/l) in de eerste levensweken gepaard gaan met een minder goede ontwikkelingsscore op de gecorrigeerde leeftijd van 18 maanden, ook na correctie voor prenatale en neonatale factoren die van invloed zijn op de ontwikkeling. Lage waarden van T3 zijn sterk geassocieerd met sterfte in de eerste 18 maanden, maar deze associatie verdween nadat in de analyse was gecorrigeerd voor respiratoire aandoeningen met behulp van de variabele "het aantal dagen beademing". Het is echter onjuist om in de analyse van de associatie van P.H. met sterfte te corrigeren voor het aantal dagen beademing, aangezien deze variabele niet interpreteerbaar is in de gemengde groep van kinderen die wel, resp. niet zijn overleden. Daarom is een associatie van lagere waarden van T3 met de kans op sterfte door deze analyse niet uitgesloten. Concluderend is in dit onderzoek een associatie aangetoond van lagere T3 met een minder goede ontwikkeling op de leeftijd van 18 maanden, en (mogelijk) met sterfte vóór de leeftijd van 18 maanden.

Het zesde argument vóór een mogelijk schadelijk effect van P.H. bij vroeggeborenen zijn de bevindingen van een clinical trial waarin toediening van schildklierhormoon gepaard ging met een aanzienlijke reductie van de mortaliteit (Schönberger, 1981). Bij kinderen die vroeggeboren waren (zwangerschapsduur korter dan 37 weken) en/of een laag geboortegewicht hadden (lager dan 2200 gram) werd het effect van behandeling met gelijktijdig T4 en T3 onderzocht. Hierbij werd een groot en statistisch significant verschil gevonden in de mortaliteit tussen de behandelde groep (6,6%, 3/45) en de niet-behandelde groep (29%, 16/55). De auteurs schrijven deze reductie toe aan een preventief effect op het ontstaan van IRDS door een stimulering van de maturatie van de surfactantproductie in het longweefsel. De toepasbaarheid van deze onderzoeksresultaten is echter ter discussie gesteld: de vergelijkbaarheid van de twee onderzoeksgroepen wordt betwijfeld; in de niet-behandelde groep komen sepsis en mechanische ventilatie-of-CPAP (continuous positive airway pressure) ongeveer twee keer zo frequent voor als in de behandelde groep en het is niet duidelijk of dit een effect van de suppletie is, dan wel het gevolg van een selectie. Zo een selectie kan zijn opgetreden doordat tijdens de uitvoering van het onderzoek vijf kinderen, bij wie onvoorzien geen behandeling is gegeven, alsnog zijn ingedeeld bij de niet-behandelde groep en het is niet uitgesloten dat dit juist zieke kinderen betreft. Bovendien wordt de generaliseerbaarheid van de onderzoeksgegevens betwijfeld; immers, in de niet-behandelde groep kwam "transient hypothyroidism" (gedefinieerd als de toestand met een TSH-waarde boven 20 mE/l en een T4-waarde beneden 5 µg/100 ml, ofwel 64 nmol/L) veel frequenter voor (25%, 14/55), dan in een qua zwangerschapsduur en geboortegewicht vergelijkbare Nederlandse populatie (1,7%, 3/182) (Kok, 1985). Dit verschil in het percentage van verhoogde TSH-waarden is waarschijnlijk terug te voeren op een verschil in intake van jodium: Nederlandse pasgeborenen hebben een veel hogere jodium-

intake dan pasgeborenen in het centrum van West-Duitsland, waar het onderzoek van Schönberger plaatsvond (Mainz en omgeving) (Delange et al., 1987). Tevens is de mortaliteit tijdens opname in de niet-behandelde populatie hoog (bij zwangerschapsduur van minder dan 32 weken 50% (7/14) en bij geboortegewicht van minder dan 1500 gram 65% (11/17)). Dit is hoger dan de "in-hospital mortality" die in het POPS is vastgesteld bij een qua zwangerschapsduur en geboortegewicht vergelijkbare groep (25,4%; 340/1338) en dit verschil wordt slechts ten dele verklaard door het jaar van de uitvoering van het onderzoek (1979, resp. 1983). Hoewel de onderzoeksresultaten een preventief effect van behandeling met schildklierhormoon suggereren, zijn de beperkingen van dit onderzoek te groot om conclusies te kunnen trekken.

1.4 Samenvatting en conclusie

Er is nog weinig bekend over de betekenis van P.H. bij vroeggeboren kinderen. Het is bekend dat de T4-waarden in de eerste levensweken lager zijn bij kortere zwangerschapsduur, bij lager geboortegewicht en bij IRDS. Tevens zijn lage waarden van T3 geassocieerd met handicap op de leeftijd van 18 maanden, en met sterfte in de eerste 18 maanden. Het is niet bekend of een dergelijke associatie ook bestaat met lage waarden van de meer gebruikelijke parameter T4, die ook wordt gebruikt bij de screening op congenitale hypothyreoïdie, en welke rol de TSH-waarde hierbij speelt. Uit indirect bewijsmateriaal en uit het onderzoek naar het effect van lage T3-waarden blijkt dat de hypothese dat P.H. bij vroeggeborenen kan leiden tot schade, met name aan het centrale zenuwstelsel, tot op zekere hoogte plausibel is.

2. VRAAGSTELLING

Het doel van het onderzoek is de vaststelling van de betekenis van de P.H. bij vroeggeborenen voor de uitkomst (mortaliteit, het vóórkomen van handicaps en de psychomotorische ontwikkeling).

De eerste vraagstelling van het onderzoek is: "In hoeverre is er bij kinderen met zeer korte zwangerschapsduur (< 32 weken) en/of zeer laag geboortegewicht (< 1500 gram) (VP/VLBW-kinderen) een associatie tussen de mate van passagère hypothyroxinemie en een ongunstige uitkomst (mortaliteit, resp. een minder gunstige ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar?)"

De tweede vraagstelling is in hoeverre de resultaten uit het onderzoek aanleiding zijn voor verandering in de selectiecriteria voor vervolgonderzoek ("afkappingen") bij lage T4-waarden, welke in het protocol van de landelijke screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) gebruikt worden bij VP/VLBW-kinderen.

3. POPULATIE

Bij de beantwoording van de onderzoeksvraag moet rekening worden gehouden met de invloed van vele geassocieerde klinische factoren, die een rol (kunnen) spelen in de associatie tussen passagère hypothyroxinemie (onafhankelijke variabele) en uitkomst (afhankelijke variabele). Hiervoor is een groot aantal kinderen in de onderzoekspopulatie vereist.

De uitvoering van het Project Onderzoek Prematuritas en Small-for-gestational-age (POPS) bood een unieke gelegenheid om te beschikken over het gegevensbestand van een grote onderzoekspopulatie, bij wie de noodzakelijke aanvullende gegevens werden geregistreerd (Meijer, 1985a; Meijer, 1985b). In het POPS zijn vrijwel alle (94%) van de in 1983 in Nederland geboren kinderen met een zeer korte zwangerschapsduur (<32 weken) en/of zeer laag geboortegewicht (<1500 gram) (VP/VLBW-kinderen) opgenomen (Verloove-Vanhorick & Verwey, 1987; Verloove-Vanhorick & Verwey, 1988).

3.1 De verzameling van de gegevens over de schildklierfunctie

De gegevensverzameling werd gestart in de periode van maart tot juni 1983 en liep door tot het begin 1984 (het onderzoek is beperkt tot kinderen die in 1983 zijn geboren).

Hiertoe werd een aparte routing van gegevensverschaffing gecreëerd (bijlage 1) aansluitend op de organisatie van de landelijke neonatale screening op fenyketonurie (PKU) en congenitale hypothyreoïdie (CHT) (Meijer, 1984a). Hoewel aan het NIPG binnen het kader van de evaluatie van de CHT-screening routinematig gegevens worden verschaft over de kinderen met een afwijkende screeningsuitslag, zijn deze gegevens onvoldoende voor dit onderzoek, aangezien dit uitsluitend de kinderen met sterk afwijkende screeningsuitslagen betreft die op grond hiervan werden verwezen naar een kinderarts.

Bij de screening op PKU en CHT wordt bij vrijwel alle pasgeborenen in ongeveer de tweede levensweek een hielprik verricht, waarbij het bloed wordt opgevangen op filtreerpapier; tegelijk met deze bloedafname worden op het hielpriksetformulier de persoonsgegevens ingevuld. Aangezien voor vroeggeboren kinderen (zwangerschapsduur ≤ 36 weken en geboortegewicht ≤ 2500 gram) aparte afkapgrenzen worden gesteld voor vervolgonderzoek (Meijer, 1983), is aan alle uitvoerders van de hielprik geadviseerd om bij vroeggeboren kinderen op het hielpriksetformulier de zwangerschapsduur en het geboortegewicht in te vullen (Van den Brande en Delemarre-Van de Waal, 1982; Meijer 1984b). Vervolgens wordt volgens de in 1983 gevolgde procedure (Geneeskundige Hoofdingspectie voor de Volksgezondheid, 1980; Meijer, 1984b) de hielprikset toegezonden naar één van de 18 PKU-screeningslaboratoria (zie bijlage 2), en vanuit het PKU-laboratorium werden twee van de vier bloedvlekken doorgezonden naar één van de vijf CHT-laboratoria (bijlage 3). De uitslagen van de screeningsbepalingen

worden vanuit deze laboratoria meegedeeld aan de Provinciaal Arts Jeugdgezondheidszorg (in Amsterdam het hoofd van de Afdeling Jeugdgezondheidszorg van de GG&GD en in Rotterdam het hoofd van de Afdeling Infectieziekten van de GG&GD), die verantwoordelijk is voor de uitvoering van de screening en voor de onder hem ressorterende (provinciale of grootstedelijke) entadministratie (PGEA) (deze entadministraties verzorgen de regionale administraties van de screening op PKU en CHT).

Voor de verzameling van de gegevens over de schildklierfunctie bij de in 1983 geboren, zeer preterme kinderen werd de medewerking verkregen van de 15 Provinciaal Artsen Jeugdgezondheidszorg (bijlage 4) en de entadministrateurs (bijlage 5), alsmede van de hoofden van de 18 laboratoria voor de screening op PKU (bijlage 2) en de 5 laboratoria voor de screening op CHT (bijlage 3).

In de onderzoeksperiode zijn door de medewerkers op de 18 PKU-laboratoria uit de totale groep van de ongeveer 140.000 gescreende pasgeborenen dagelijks die kinderen geselecteerd die voldeden aan de criteria van zwangerschapsduur <33 weken en/of geboortegewicht <1600 gram; deze criteria zijn ruimer dan de toelatingscriteria van het POPS teneinde zo min mogelijk kinderen te missen bij onzorgvuldig ingevulde gegevens. Voor deze massale selectie werd gebruik gemaakt van de gegevens over zwangerschapsduur en geboortegewicht die routinematig worden ingevuld op het formulier van de hiepriksset. De 1229 geselecteerde kinderen werden gemeld aan de Provinciaal Arts Jeugdgezondheidszorg.

Ook op verschillende entadministraties zijn dagelijks alle hieprikssetformulieren ter controle nagegaan op zwangerschapsduur en geboortegewicht.

Vervolgens werd van de aldus geselecteerde kinderen door de Provinciaal Arts Jeugdgezondheidszorg de uitslag van de screening op CHT (de T4- en, indien bepaald, de TSH-waarde) meegedeeld aan het NIPG. Tevens werd door de betreffende Provinciaal Arts Jeugdgezondheidszorg aan de betreffende kinderarts verzocht om een tweede, speciaal voor dit onderzoek bestemde, hiepriksset te verrichten op de leeftijd van 23-30 dagen. Daarbij werd tevens de informatie ingewonnen of het kind was behandeld met schildklierhormoon. De bepalingen van T4 en TSH uit deze tweede hiepriksset zijn verricht door Dr. Schopman (Endocrinologisch Laboratorium, Bergwegziekenhuis te Rotterdam), waarbij de T4- en TSH-waarden werden bepaald volgens het screeningsprotocol (§4).

Zoals te verwachten, gezien de decentrale uitvoering van deze hiepriksen, zijn niet alle hiepriksen uitgevoerd in de voorgeschreven perioden. Met name is de voorgeschreven leeftijd van de eerste hiepriksset 6 t/m 9 dagen, maar in de praktijk gebeurt dit vaak op latere leeftijd; ten gevolge van dit uitstel vond in 1983 de eerste hiepriksset slechts bij 88% van de pasgeborenen plaats vóór de leeftijd van 18 dagen (Schopman et al., 1983).

Om praktische redenen zijn dan ook de twee meetperioden ruimer gedefinieerd dan volgens het oorspronkelijke protocol, en wel op de leeftijd van 5 t/m 17,

respectievelijk 18 t/m 39 dagen. Deze T4-waarden zijn een maat voor de passagere hypothyroxinemie.

3.2 De onderzoekspopulatie

Van de 1229 kinderen (met zwangerschapsduur < 33 weken en/of geboortegewicht < 1600 gram) bij wie de T4-waarden zijn bepaald, konden 790 kinderen worden geïdentificeerd met kinderen uit het bestand van het Project Onderzoek Prematuritas en Small-for-gestational-age (POPS). Het feit dat 439 kinderen niet konden worden geïdentificeerd met een kind uit het POPS-bestand wordt verklaard door de ruimere selectiecriteria bij de verzameling van de T4-waarden (namelijk < 33 weken en/of < 1600 gram in plaats van < 32 weken en/of < 1500 gram) alsmede door het feit dat in het POPS 6% van de in 1983 geboren VP/VLBW-kinderen niet voorkomt (Verloove-Vanhorick en Verwey, 1987). De identificatie van deze kinderen geschiedde anoniem op grond van geboortedatum, geslacht, zwangerschapsduur, geboortegewicht en postcode. Van deze 790 kinderen zijn de gegevens betreffende de schildklierfunctie samengevoegd met van tevoren geselecteerde gegevens vanuit het POPS-bestand over de uitkomst van deze kinderen (mortaliteit, het voorkomen van handicaps, psychomotorische ontwikkeling en psychosociale problemen) en klinische factoren (met name ziekte). Toestemming voor het onderhavige onderzoek is verkregen van de Landelijke Begeleidingscommissies PKU en CHT, de Geneeskundige Hoofdinspectie en de Sectie Perinatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

De resulterende populatie bestaat uit 790 kinderen.

Van deze 790 kinderen zijn 7 kinderen weggelaten uit de analyse om de volgende redenen (bijlage 6):

- permanente primaire CHT (1x)
- substitutie met schildklierhormoon, bij afwezigheid van permanente CHT (5x)
- een lethale congenitale aandoening (1 x, een congenitale aquaductstenose).

Overigens was bij 20% van de kinderen het gegeven over behandeling met schildklierhormoon niet bekend. Bij de overige 80% had slechts bij 0,6% (5/790) behandeling met schildklierhormoon plaatsgevonden. Het is te verwachten dat juist bij behandelde kinderen het gegeven van de behandeling bekend is geworden. Daarom is naar verwachting het aantal behandelde kinderen in de groep met onbekende behandeling zo klein, dat deze kinderen ingedeeld zijn bij de groep niet-behandelde kinderen.

Vervolgens zijn van de resterende 783 kinderen 59 kinderen uitgesloten uit de analyse vanwege ontbrekende gegevens (bijlage 6):

- er is geen T4 bekend in de eerste meetperiode (56x)
- in het POPS is de zwangerschapsduur onbekend (3x).

De resterende 724 kinderen vormen de onderzoekspopulatie. De kenmerken van de onderzoekspopulatie zijn vermeld in bijlage 7A.

3.3 Volledigheid van de onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie is een deel van de onderzoekspopulatie van het Project Onderzoek Prematuritas en Small-for-gestational-age (POPS) (bijlage 6). Het POPS-cohort omvat 94% van alle in Nederland geboren kinderen, die in 1983 levend geboren zijn met een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken en/of met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram (Verloove-Vanhorick en Verwey, 1987). Aangezien in het onderhavige onderzoek de onderzoekspopulatie is geselecteerd vanuit de totale populatie van gescreende kinderen, komen in dit onderzoek geen kinderen voor die zijn overleden vóór of op de leeftijd van 7 dagen. Daarom worden (in de analyse van de volledigheid van de onderzoekspopulatie) die 266 POPS-kinderen buiten beschouwing gelaten die zijn overleden vóór of op de leeftijd van 7 dagen. Van de 1072 resterende kinderen komen 282 (26%) niet voor in het onderhavige onderzoek (bijlage 6).

De verzameling van de gegevens voor dit onderzoek werd begonnen medio maart 1983. Na een inlooperperiode werd omstreeks juni 1983 een constant niveau van volledigheid bereikt. Dit verklaart dat van de 504 vóór 1 juli 1983 geboren POPS-kinderen 216 kinderen (43%) niet voorkomen in dit onderzoek (bijlage 6). Van de 567 na 1 juli 1983 geboren kinderen ontbreken 65 (11,5%) in dit onderzoek. De oorzaak hiervan is waarschijnlijk niet gelegen in non-participatie bij de screening, want bij de screening op PKU en CHT werden vrijwel alle in 1983 geboren kinderen gescreend (99,4%; 167857/168562) (Meijer, 1985). Mogelijk is het missen van 11,5% van de VP/VLBW-kinderen vooral veroorzaakt doordat men bij de selectie van de kinderen was aangewezen op de gegevens van zwangerschapsduur en geboortegewicht op het formulier van de hielprikset; naar schatting zijn bij 9% van alle in 1983 gescreende kinderen deze gegevens niet ingevuld (Schopman et al., 1983).

3.4 Representativiteit van de onderzoekspopulatie

De analyse van de mortaliteit heeft betrekking op de totale onderzoekspopulatie (724 kinderen).

Van deze 724 kinderen zijn 50 overleden vóór de leeftijd van 2 jaar, van wie 18 vóór of op de leeftijd van 28 dagen (bijlagen 8 en 9). De analyse met als uitkomst „late mortaliteit“ (d.w.z. tussen de leeftijden van 28 dagen en 2 jaar) betreft dus 706 kinderen.

Voor de analyse met als uitkomst de toestand op de leeftijd van 2 jaar komen de 674 overlevende kinderen in aanmerking; van deze 674 kinderen zijn 6 kinderen uitgesloten uit de analyse, aangezien zij (een) zodanige congenitale aandoen-

ning(en) hadden dat van tevoren de aanwezigheid van een handicap (vrijwel vaststond (zie bijlage 10). Eén kind is uitgesloten omdat het gegeven "aantal dagen ademhalingsondersteuning" onbekend is. Er resteren dus 667 kinderen voor de analyse met als uitkomst de toestand op de leeftijd van 2 jaar. Bij 17 van deze 667 kinderen is het gegeven handicap niet bekend; de handicap-analyse heeft daarom betrekking op 650 kinderen. Bij 104 van de 667 kinderen is de kern-variabele van de psychomotorische ontwikkeling (de globale indicator van de psychomotorische ontwikkeling) niet bekend; deze wordt als onbekend beschouwd indien op tenminste één van de drie samenstellende kenmerken onbekend wordt gescored (zie § 6.1.2). In de analyse van de psychomotorische ontwikkeling zijn dan ook 563 kinderen opgenomen.

3.4.1 Representativiteit van de totale populatie van 724 kinderen

Zoals blijkt uit bijlage 7A, zijn er, behalve een relatief gering verschil in de verdeling naar geslacht, geen verschillen van betekenis tussen de onderzoekspopulatie en de POPS-populatie als geheel wat betreft de frequentieverdeling van de onderzoeksvariabelen; slechts de mortaliteit in de late neonatale periode (op de leeftijd van 8 t/m 28 dagen) is hoger in de totale POPS-populatie (4,3%, 46/1072) dan in de onderzoekspopulatie (2,5%, 18/724). Dit verschil is waarschijnlijk ten dele het gevolg van het missen van kinderen die zijn overleden voordat de eerste hielprik werd verricht.

De POPS-populatie is representatief voor de in 1983 in Nederland geboren kinderen met zeer korte zwangerschapsduur (<32 weken) en/of zeer laag geboortegewicht (<1500 gram) (VP/VLBW-kinderen) (Verloove-Vanhorick en Verwey, 1987). Daarom kan de onderzoeksgroep van 724 kinderen worden beschouwd als een representatieve steekproef voor de in 1983 in Nederland geboren VP/VLBW-kinderen, althans wat betreft de in bijlage 7A en 7B vermelde kenmerken.

3.4.2 Representativiteit van de populatie in de handicap-analyse

In de groep van 650 kinderen met bekende handicap (bijlage 7B) is het vóórkomen van de populatiekenmerken vrijwel hetzelfde als in de POPS-populatie als geheel (met uitsluiting van de kinderen die in de eerste week zijn overleden) (bijlage 7A) met, zoals te verwachten, een lichte verschuiving in de richting van minder ziekte. Deze onderzoekspopulatie kan dan ook als representatief worden beschouwd.

3.4.3 Representativiteit van de populatie in de analyse van de psychomotorische ontwikkeling

Voor de analyse met als uitkomst psychomotorische ontwikkeling komen 667 kinderen in aanmerking; bij 104 (16%) van hen is de globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling niet bekend (deze is niet bekend als op tenminste één van de samenstellende kenmerken de score onbekend is, zie § 6.1.2). Ondanks deze uitval kan de resterende onderzoekspopulatie van 563 als representatief worden beschouwd.

Immers, de populatiekenmerken van deze groep van 563 kinderen (bijlage 7B) zijn vrijwel hetzelfde als in de totale onderzoekspopulatie (bijlage 7A), met als enige verschil een verwachte, lichte verschuiving in de richting van minder ziekte.

Bovendien is met behulp van dossier-onderzoek apart nagegaan of het niet-bekend zijn van de globale ontwikkelingsindicator bij deze 104 kinderen zou kunnen leiden tot selectiebias.

Bij 58 van deze 104 kinderen is het in het POPS gebruikte e-formulier (dat betrekking heeft op de toestand van het kind op de leeftijd van 24 maanden) niet ingevuld om uiteenlopende redenen zoals verhuizing, weigering van de ouders om verder mee te werken. Verwacht kan worden dat deze uitval niet samenhangt met de veronderstelde associatie tussen lagere T4-waarden en achterstand in psychomotorische ontwikkeling. Volledigheidshalve is nagegaan of in de dossiers van deze 58 kinderen aanwijzingen zijn voor achterstand in de psychomotorische ontwikkeling. Als aanwijzing hiervoor is beschouwd: het vóórkomen van achterstand in psychomotorische ontwikkeling in het laatst verrichte onderzoek, het vóórkomen van afwijkingen van het centrale en/of perifere zenuwstelsel bij het ontslag uit het ziekenhuis (a-formulier), een dubieuze of afwijkende toestand van het kind bij ontslag uit het ziekenhuis (a-formulier), alsmede apart vermelde pathologie. Inderdaad is het vóórkomen van (vermoedelijke) ontwikkelingsachterstand in deze groep van 58 kinderen (21%; 12/58) niet anders dan in de groep van 563 kinderen met bekende globale ontwikkelingsindicatoren (16%, 90/563).

Daarnaast is bij 46 van de 104 kinderen de globale ontwikkelingsindicator niet bekend terwijl de rest van het e-formulier (dat betrekking heeft op de leeftijd van 24 maanden) wel is ingevuld. Het onbekend-zijn van dit gegeven bij deze groep van 46 kinderen zou in principe kunnen leiden tot selectiebias. Het is immers voorstelbaar, dat de gegevens over de psychomotoriek vooral niet, of onvolledig, zijn geregistreerd bij kinderen met een ontwikkelingsstoornis die moeilijk te onderzoeken waren. Indien dit effect optreedt bij hogere, of bij lagere T4-waarden, dan kan dit leiden tot een vertekening van de associatie van P.H. met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling. Van deze 46 kinderen zijn de dossiers doorgenomen om na te gaan of er uit het onderzoek op de leeftijd van 24 maanden aanwijzingen zijn voor een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling. Als een aanwijzing voor een achterstand in de psychomo-

torische ontwikkeling is beschouwd: het vóórkomen van een handicap, het vóórkomen van afwijkingen van het centrale en/of perifere zenuwstelsel, het vóórkomen van achterstand op wel-geregistreerde ontwikkelingskenmerken waarvan de P90 ligt op de leeftijd van 24 maanden, alsmede apart vermelde pathologie. Het bleek dat bij 35 (76%) van de 46 kinderen er geen aanwijzing was voor een ontwikkelingsachterstand, bij 9 (20%) wel, en bij twee (4%) was dit niet duidelijk (psychosociale problemen, resp. gedragsproblemen). Deze percentages verschillen niet wezenlijk van de percentages in de groep van 563 kinderen met bekende globale ontwikkelingsindicator: geen ontwikkelingsachterstand bij 84% (473/563) en wel ontwikkelingsachterstand bij 16% (90/563). Geconcludeerd is dat het niet-bekend zijn van de globale ontwikkelingsscore niet is geassocieerd met (vermoedelijke) achterstand in de psychomotorische ontwikkeling.

Overigens is de belangrijkste oorzaak van het niet-bekend zijn van de globale ontwikkelingsindicator bij wel-ingevoeld e-formulier het feit dat in één ziekenhuis bij 27 kinderen de items van het herziene Van Wiechenschema wel zijn geregistreerd, maar dat vrijwel steeds dezelfde twee items ("doet op verzoek bal in doos" en "raapt vanuit hurkzit iets op") als onbekend zijn ingevuld. Ook binnen deze subgroep van 27 kinderen is het vóórkomen van (vermoede) ontwikkelingsachterstand niet verschillend van de populatie met bekende globale ontwikkelingsindicator.

4. LABORATORIUMMETHODEN

De T4-waarden en de TSH-waarden uit hielprikbloed zijn bepaald in de vijf laboratoria die de bepalingen verzorgen voor de landelijke screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) (zie bijlage 3). De T4- en TSH-waarden van zowel de eerste als de tweede hielprik zijn bepaald binnen de lopende procedure van de laboratoriumbepalingen ten behoeve van de screening op CHT.

De T4-waarden uit hielprikbloed uit zowel de eerste als de tweede meetperiode zijn bepaald volgens het screeningsprotocol; hierbij wordt, om de inter-assay-variabiliteit te reduceren, de T4 omgerekend in T4 (S.D.). De procedure is de volgende. Eerst wordt de T4 (pg/pons) vastgesteld door in een uitponsing van het filtreerpapier (een "pons") de hoeveelheid T4 in duplo te bepalen met behulp van radioimmunoassay (Chopra, 1972); vervolgens worden van al de op het screeningslaboratorium op dezelfde dag bepaalde T4-waarden (gemiddeld 125 per dag) het gemiddelde en de standaarddeviatie (S.D.) vastgesteld, uitgaande van een normale verdeling; hiermee wordt de T4-waarde (pg/pons) omgerekend in de afwijking van het daggemiddelde, uitgedrukt in het aantal standaarddeviaties (S.D.) (Schopman, 1979).

Op een CHT-schermingslaboratorium worden per dag ongeveer 125 T4-waarden bepaald. Gemiddeld zal hier per dag één T4-waarde van een VP/VLBW-kind bij zijn; immers, in 1983 was het percentage VP/VLBW-kinderen van alle gescreende pasgeborenen ongeveer 0,6% (1072 VP/VLBW-kinderen die nog in leven zijn na de eerste week (Verloove-Vanhorick & Verwey, 1987) op een geheel van 167.857 gescreende kinderen (Meijer, 1984c). De screenings-grootheid T4 (S.D.) geeft dus aan waar de gemeten T4-waarde zich ongeveer bevindt binnen de distributie van de T4-waarden van de totale populatie pasgeborenen in de tweede levensweek.

De intra-assay variabiliteit en de inter-assay variabiliteit van T4 (S.D.) liggen beneden 10% (Derksen-Lubsen, 1981; Schopman et al., 1983). De variatie-coëfficiënt van de in de 5 laboratoria verrichte T4-bepalingen van T4 (S.D.) met inbegrip van de inter-laboratorium variabiliteit, is 8 à 17% (Schopman et al., 1983).

In de bloedmonsters waarvan de T4-waarde behoort tot de laagste 20% van de op die dag gemeten waarden, is ook de waarde van TSH bepaald. De TSH is in duplo bepaald met een radioimmunoassay in een dubbel antilichaam systeem, dat is gemodificeerd naar de methode van Sluiter et al. (1972). Aangezien één pons ongeveer 4,0 μ l serum bevat (Derksen-Lubsen, 1981; Schopman et al., 1983), kan de waarde in μ E/pons worden omgerekend in mE/l; 1 μ E/pons komt overeen met 250 mE/l. Dit geeft een globale indruk van de equivalente waarde in mE/l. Voor de ijkingscurves worden de Medical Research Council standards (68/38) gebruikt. In het gebied van 0,10 μ E/pons en hoger is de intra-assay variatie ongeveer 11%; de inter-assay variatie is ongeveer 18% (Derksen-Lubsen, 1981); de variatie-coëfficiënt van deze landelijke bepaling (met inbegrip van de interlaboratorium

16

variabiliteit) is gelijk aan 21 à 24% (Schopman et al., 1983). Bij lagere TSH-waarden is deze variatiecoëfficiënt hoger, en ongeveer gelijk aan 40% (Schopman, persoonlijke mededeling). Deze variatiecoëfficiënten zijn berekend uit metingen met heparinebloed; bij de hielprik wordt stolbloed gebruikt, hetgeen leidt tot een hogere variatiecoëfficiënt (Schopman, persoonlijke mededeling). Hiernaast werd bij 17 kinderen, bij wie niet een TSH-waarde was verkregen uit hielprikbloed, beschikt over de waarde van TSH uit venapunctiebloed. Met gebruikmaking van de reciproke van de omrekeningsfactor van 250.000 pons/l zijn hieruit de TSH-waarden berekend in $\mu\text{E}/\text{pons}$.

5. STATISTISCHE METHODEN

Het doel van de analyse is een zo goed mogelijke schatting van de associatie tussen passagère hypothyroxinemie en uitkomst. Om rekening te houden met de geassocieerde klinische factoren wordt een groot aantal variabelen in de analyse betrokken. Aangezien de afhankelijke variabele dichotoom is, wordt gekozen voor logistische regressie als multivariate analysemethode.

5.1 De uitvalanalyse en de univariate analyse

De multivariate logistische regressie-analyse wordt voorafgegaan door een analyse van de uitval (onbekende gegevens) en een univariate analyse.

In de analyse van de uitval is nagegaan of er een associatie is tussen enerzijds het niet-bekend zijn van de variabele, en anderzijds de waarden van de onafhankelijke respectievelijk afhankelijke variabelen. Indien er zo'n associatie is, dan worden in de regressievergelijking onbekende waarden als aparte categorie in de analyse meegenomen.

In de univariate analyse worden de verbanden tussen de onderzoeksvariabelen verkend met behulp van kruistabellen en scatterdiagramen.

De gebruikte toetsen zijn de χ^2 -test en de non-parametrische Mann-Whitney U-test.

5.2 De odds-ratio

In dit onderzoek is als de maat voor de associatie tussen passagère hypothyroxinemie en een ongunstige uitkomst de "odds ratio" (O.R.) gehanteerd.

Een O.R. is het quotiënt van twee "odds". Per definitie is de odds op een uitkomst gelijk aan de kans op de uitkomst (b.v. handicap), gedeeld door de kans om niet deze uitkomst te krijgen (b.v. niet-handicap). Bijvoorbeeld, een odds van 0,2 op het krijgen van een handicap betekent dat er een kans van 1 tegen 5 is op een handicap; dit komt overeen met een risico op het krijgen van handicap dat gelijk is aan 1 op 6.

De odds-ratio (O.R.) van een expositiefactor is gedefinieerd als de odds op een uitkomst bij expositie, gedeeld door de odds op deze uitkomst bij afwezige expositie.

In de analyses worden de O.R.'s op een ongunstige uitkomst steeds op twee manieren berekend, en wel met T4 ingedeeld in categorieën (om een mogelijke dosis-respons relatie te onderzoeken) resp. T4 als continue variabele (over-all O.R.).

In de analyse waarbij T4 is ingedeeld in categorieën, wordt van een categorie met bepaalde T4-waarden de odds op een ongunstige uitkomst vergeleken met de odds in een referentiecategorie.

In de mortaliteit- en handicapanalyse is de groep met hoogste T4-waarden de referentiecategorie. In deze analyses wijst een O.R. die significant groter is dan 1, op een associatie tussen P.H. en uitkomst. Stel bijvoorbeeld dat de groep met lage T4-waarden een O.R. heeft van 3. Dan is in de groep met lage T4-waarden de odds op het krijgen van handicap drie keer zo groot als in de groep met hogere T4-waarden. In deze analyses wordt nagegaan of bij lagere T4-waarden de O.R. op een ongunstige uitkomst toeneemt.

In de analyse van de psychomotorische ontwikkeling is de groep met de laagste T4-waarden de referentiecategorie. In deze analyses wijst een O.R. die significant kleiner is dan 1, op een associatie van lagere T4-waarden met ongunstige uitkomst. Bijvoorbeeld: een O.R. van 0,4 betekent dat in de betreffende categorie de odds op een ontwikkelingsachterstand 0,4 x zo groot is als in de categorie met de laagste T4-waarden ($\leq -3,1$ S.D.). Ook in deze analyses van de psychomotorische ontwikkeling wordt nagegaan of de O.R. toeneemt bij lagere T4-waarden.

In andere multivariate analyses zijn de T4-waarden niet ingedeeld in categorieën, maar vormen een continue grootte. De O.R. is gedefinieerd als de relatieve toename van de odds op een uitkomst wanneer de betreffende T4-waarde afneemt met 1 S.D. (daarbij neemt de "blootstelling", de expositie aan passagère hypothyroxinemie, toe). Een O.R. van 2 betekent dat bij iedere afname van de betreffende T4-waarde met 1 S.D. de odds op de uitkomst toeneemt met een factor 2.

Indien effectmodificatie ("statistische interactie") optreedt door een factor, dan is de waarde van de O.R. afhankelijk van de waarde van die factor; er is dan niet één O.R. die als maat fungeert voor de associatie tussen passagère hypothyroxinemie en uitkomst, maar bij verschillende waarden van die factor zijn er verschillende waarden van de O.R.

5.3 Schatting van de odds ratio's

Ruwe O.R.'s worden berekend door de T4-waarden in te delen in categorieën en de odds op een ongunstige uitkomst van de categorie met lagere T4-waarden te delen door de odds van de categorie met hogere T4-waarden. In deze ruwe O.R.'s is niet gecorrigeerd voor confounding.

Met behulp van de Mantel-Haenszel procedure worden gestratificeerde O.R.'s berekend; hierbij wordt gecorrigeerd voor de belangrijkste confounder om een indruk te geven van de mate van confounding.

Als uiteindelijke schatting wordt de O.R. voor de verschillende uitkomsten berekend met behulp van multivariate logistische regressie.

In deze regressieanalyse kan worden gecorrigeerd voor het effect van "confounders": dit zijn per definitie factoren met de eigenschap dat als er voor hen wordt gecorrigeerd in de analyse, dit leidt tot een meer waarheidsgetrouwe beschrijving van de onderzochte associatie (Kleinbaum, Kupper & Morgenstern, 1982). In de regressieanalyse wordt nagegaan of de mate waarin het statistische model de gegevens beschrijft, significant beter wordt wanneer de betreffende T4-waarden worden toegevoegd aan de regressievergelijking waarin de confounders reeds zijn opgenomen. De statistische toets waarmee dit wordt getoetst, is de likelihood-ratio test. Aangezien de betreffende p-waarde betrekking heeft op tweezijdige toetsing, en in dit onderzoek een eenzijdige toetsing gerechtvaardigd geacht wordt gezien het feit dat de expliciet geformuleerde vraagstelling (zie hoofdstuk 2) een eenzijdig karakter heeft, wordt deze p-waarde gedeeld door 2. De 95% betrouwbaarheidsintervallen zijn benaderend en gebaseerd op de methode van Wald. Zij worden niet gebruikt voor testdoeleinden.

5.4 Selectie van geassocieerde klinische factoren in de regressieanalyse

Een te groot aantal termen in de regressievergelijking kan leiden tot schattingen waarvan de reproduceerbaarheid twijfelachtig wordt. Het doel van de selectie van geassocieerde klinische factoren is dan ook de reductie van het aantal termen in de regressievergelijking. Indien de schatting van de O.R. niet anders is bij opneming van een subset van geassocieerde klinische factoren dan bij de opneming van alle geassocieerde klinische factoren, dan kan derhalve in de analyse volstaan worden met deze subset van geassocieerde klinische factoren.

5.5 Confounding en statistische interactie

In de multivariate analyses representeert de onafhankelijke variabele de "expositie" (de "blootstelling" aan passagère hypothyroxinemie) en de afhankelijke variabele de "uitkomst" (mortaliteit, handicaps). Naast deze variabelen zijn in de multivariate analyse geassocieerde klinische factoren opgenomen (de definities van deze onderzoeksvariabelen worden besproken in het volgende hoofdstuk). De behandeling van deze geassocieerde klinische factoren in de multivariate analyse wordt weergegeven met twee begrippen: "confounding" en "statistische interactie".

"Behandeling van een factor alsof het een confounder is" houdt in dat wordt nagegaan in hoeverre de waargenomen associatie tussen "expositie" (de blootstelling aan passagère hypothyroxinemie) en uitkomst geheel of gedeeltelijk beïnvloed wordt door een factor die geassocieerd is met zowel de expositie als

de uitkomst. In het rekenmodel van de analyse wordt dit onderzocht door aan de regressievergelijking de betreffende factor toe te voegen; indien de geschatte associatie, weergegeven door de coëfficiënt van de expositie klinisch relevant verandert, dan is er sprake van confounding.

Een factor wordt slechts dan als een mogelijke confounder beschouwd, indien op grond van reeds bestaande kennis kan worden aangenomen dat hij een risicofactor voor de uitkomst representeert. Verder dient de factor slechts dan als confounder beschouwd te worden, als hij niet een tussenliggende variabele is in een causaal proces tussen expositie en uitkomst: behandeling van een tussenliggende variabele als een confounder kan leiden tot een verkeerde schatting van de associatie tussen expositie en uitkomst (Kleinbaum, Kupper & Morgenstern, 1982).

Van "*statistische interactie*" is sprake wanneer de maat voor de associatie tussen "expositie" (de "blootstelling" aan passagère hypothyroxinemie) en uitkomst afhangt van een andere factor; in dit onderzoek wil dat zeggen dat de O.R. verschillende waarden heeft bij verschillende waarden van één der in beschouwing genomen klinische factoren. Indien de interactie niet het gevolg is van toevalsfluctaties, maar voortkomt uit een eigenschap van de populatie waaruit de onderzoekspopulatie een steekproef is, kan statistische interactie worden geïnterpreteerd als "effect-modificatie": het effect hangt af van (wordt gemodificeerd door) de factor (Kleinbaum, Kupper & Morgenstern, 1982). In dit onderzoek waarin de oorzaak-gevolg relaties vaak niet bekend zijn, wordt meestal gesproken van "associatie" en niet van "effect"; statistische interactie kan hier dus worden geïnterpreteerd als de modificatie door een klinische factor van de associatie tussen passagère hypothyroxinemie en uitkomst.

In het rekenmodel van de logistische regressie analyse is er sprake van significante statistische interactie wanneer in de regressievergelijking de coëfficiënt van het product van de onafhankelijke variabele en de betreffende factor significant verschilt van nul, waarbij wij een significantieniveau van 0,10 hanteren. Door het opnemen van het onbekend-zijn van een variabele in de analyse als aparte variabele (een "dummy-variabele"), kan worden gecorrigeerd voor selectie die op kan treden door het onbekend zijn van deze variabele (Kleinbaum, Kupper & Morgenstern, 1982).

6. DEFINITIES EN BEHANDELING VAN DE ONDERZOEKSVARIABLEN

6.1 De definitie en behandeling van de afhankelijke variabelen

Als uitkomstvariabelen zijn gekozen:

1. mortaliteit na de eerste levensweek, en vóór de leeftijd van twee jaar;
2. mortaliteit na de eerste vier levensweken, en vóór de leeftijd van twee jaar (bij kinderen bij wie de T4 in de tweede meetperiode bekend was);
3. het vóórkomen van handicaps op de leeftijd van twee jaar, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte;
4. het vóórkomen van een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling op de leeftijd van twee jaar, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte;
5. het vóórkomen van psychosociale problemen op de leeftijd van 2 jaar, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte.

6.1.1 De definitie van mortaliteit

Uit het POPS-onderzoek is van ieder kind bekend of het is overleden en zo ja, op welke leeftijd.

6.1.2 De definitie van handicap

De indeling in "handicaps" is gebaseerd op een follow-up onderzoek dat bij 657 (97,5%) van de 674 overlevende kinderen werd verricht op de leeftijd van twee jaar, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte (Verloove-Vanhorick & Verwey, 1987; Van Zeben-Van der Aa, 1989a). Dit onderzoek werd verricht door de kinderarts en, zo nodig, door een multidisciplinair team; in die gevallen waarin het kind niet meer bij een kinderarts onder behandeling was, is aan de huisarts of aan de arts van het consultatiebureau gevraagd om dit onderzoek te verrichten. Hierbij werd de psychomotorische ontwikkeling onderzocht met behulp van het herziene Van Wiechenschema (Schlesinger-Was, 1981; Schlesinger-Was, 1982), aangevuld met neurologisch onderzoek en onderzoek van visus en gehoor. Op basis van dit onderzoek werden de kinderen ingedeeld in drie groepen: geen handicap, lichte handicap, of ernstige handicap. Van "geen handicap" is sprake bij afwezigheid van retardatie (ontwikkelingsquotiënt boven 90), terwijl er tevens geen motorische-, visus- of gehoorstoornissen zijn. Een lichte handicap werd gediagnostiseerd bij een geringe retardatie (d.w.z. 3 à 4 maanden of ontwikkelingsquotiënt in het gebied van 80-90) en/of tenminste één van de volgende verschijnselen: een lichte neurologische stoornis zoals een geringe hemiparese of quadriparese, lichte visus- of gehoorstoornis, of lichte psychosociale proble-

men. Naar verwachting zal het kind met een "lichte handicap" ondanks deze afwijking een gewone school kunnen bezoeken en normaal in de maatschappij kunnen functioneren. Van een ernstige handicap is sprake bij ernstige retardatie (d.w.z. 5 maanden of meer, of ontwikkelingsquotiënt beneden 80) en/of tenminste één van de volgende verschijnselen: een ernstige neurologische stoornis, ernstige visus- of gehoorstoornis, of grote psychosociale problemen. Door deze afwijking zal het kind (waarschijnlijk) geen gewone school kunnen bezoeken, en deze afwijking zal ernstig ingrijpen in het normale leven.

In de definitie van 'handicaps' zit een subjectief element, aangezien dit mede afhankelijk is van de beoordeling door de kinderarts. Dit is echter onvermijdelijk omdat het gaat om inschatting, een verwachting van het toekomstig functioneren van het kind.

6.1.3 De definitie van de variabelen van de psychomotorische ontwikkeling

De analyse met als uitkomst de psychomotorische ontwikkeling is een verbijzondering van de analyse met als uitkomst handicaps.

Voorafgaand aan de analyse van de associatie van P.H. met de psychomotorische ontwikkeling is een hypothese opgesteld over de betekenis van P.H. voor de psychomotorische ontwikkeling. Cruciaal voor het effect van een noxe op het centrale zenuwstelsel is de post-conceptionele leeftijdsperiode waarin deze noxe optreedt (Morreale de Ascobar et al., 1983). Wat betreft de post-conceptionele leeftijd van lage T4-waarden vertoont de onderzoekspopulatie overeenkomst met kinderen met congenitale hypothyreoïdie (CHT) die dankzij de screening op CHT vroeg (d.w.z. binnen 4 à 6 weken na de geboorte) zijn behandeld. Immers, de leeftijdsperiode (gerekend vanaf de conceptie) waarin de P.H. bij VP/VLBW-kinderen optreedt, is omstreeks 26 tot 40 weken na de conceptie. Bij vroeg behandelde kinderen met CHT eindigt de periode van lage T4-waarden bij ongeveer 42 à 46 weken na de conceptie; het begin van de expositie aan lage T4-waarden is bij kinderen met CHT niet scherp omschreven (Morreale de Escobar et al., 1983).

Het is bekend dat bij deze groep van kinderen met vroeg behandelde CHT op de leeftijd van 1,5 à 3 jaar achterstanden voorkomen in de psychomotorische ontwikkeling die niet specifiek zijn beperkt tot één ontwikkelingsveld (Glorieux & LaVecchio, 1983; Kalverboer & Bleeker, 1988; Rovet et al., 1987; Wolter et al., 1979). Deze bevindingen zijn te verklaren uit een effect van lage T4-waarden op de maturatie van het centrale zenuwstelsel, zoals dat in dierexperimenten is aangetoond (zie § 1.3).

Op grond van deze analogie tussen VP/VLBW-kinderen en vroegtijdig behandelde kinderen met CHT is als uitgangspunt voor de analyse verondersteld dat ook bij VP/VLBW-kinderen de P.H. leidt tot een stoornis in de maturatie en differentiatie van het centrale zenuwstelsel die zich uit in een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling die niet specifiek is beperkt tot één ontwikkelingsveld.

Daarom is als te toetsen hypothese gesteld dat bij VP/VLBW-kinderen de P.H. is geassocieerd met een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling die niet specifiek is beperkt tot één ontwikkelingsveld. Om deze hypothese te toetsen is gekozen voor een globale indicator voor de ontwikkeling die aangeeft in hoeverre er een achterstand is in één, respectievelijk meerdere ontwikkelingsvelden. Deze globale indicator voor de ontwikkeling is samengesteld uit drie ontwikkelingskenmerken, die zijn geregistreerd met behulp van het herziene Van Wiechenschema (Schlesinger-Was, 1981; Werkgroep Van Wiechen, 1983). Deze drie ontwikkelingskenmerken zijn:

- stapelt 3 blokjes (fijne motoriek en coördinatie)
- loopt goed los (grove motoriek en beheersing van het evenwicht)
- doet op verzoek bal in doos (communicatieve passieve taalontwikkeling).

Voor ieder van deze drie ontwikkelingskenmerken geldt, dat het op de leeftijd van 24 maanden door 90% van "normale" gezonde kinderen wordt getoond (Schlesinger-Was, 1981). Deze drie ontwikkelingskenmerken zijn gekozen op grond van twee criteria: betrouwbaarheid (zij zijn vastgesteld door observatie, en niet door mededeling van de ouders) en vertegenwoordiging van de verschillende ontwikkelingsvelden; de indeling in ontwikkelingsvelden is gebaseerd op het werk van Gesell (Gesell en Amatruda, 1974). Indien het kind het betreffende ontwikkelingskenmerk wel, respectievelijk niet toont, wordt gesproken van een positieve, respectievelijk negatieve score op dit item.

De score op deze globale indicator wat de ontwikkeling is slechts dan bekend verondersteld wanneer de score op ieder van de drie ontwikkelingskenmerken bekend is. Er is een positieve score op de zojuist omschreven globale indicator van de ontwikkeling indien ieder van de drie samenstellende ontwikkelingskenmerken positief is geregistreerd, en van een negatieve score indien op tenminste één van de drie samenstellende kenmerken negatief werd geregistreerd.

Een associatie van P.H. met deze globale indicator voor de ontwikkeling wijst op een achterstand in de ontwikkeling, ongeacht in welk ontwikkelingsveld dit optreedt. In nadere analyse wordt onderzocht in hoeverre deze associatie specifiek is voor één van de drie afzonderlijke ontwikkelingskenmerken.

6.1.4 De definitie van de variabelen van de psychosociale ontwikkeling

In het kader van het POPS zijn op de leeftijd van twee jaar verschillende gegevens geregistreerd die beschouwd worden als uitingen van psychosociale problemen. Drie daarvan zijn gebruikt als uitkomstvariabelen:

- veel huilen
- slaapstoornis
- onrust.

Het vóórkomen van tenminste één van deze drie problemen hebben wij be-

schouwd als een globale indicatie voor een stoornis in de psychosociale ontwikkeling.

6.2 De definitie van de onafhankelijke variabelen

Om voor ieder kind een maat te hebben voor de passagère hypothyroxinemie voorzag het onderzoeksprotocol in twee bepalingen van de T4, zoals is beschreven in § 3.1.

De eerste hieleprikken zijn verricht in de periode van 5 t/m 17 dagen, met een clustering (74%) in de voorgeschreven periode van 6 t/m 9 dagen. De tweede hieleprikken zijn verricht in de periode van 18 t/m 39 dagen, met een clustering (81%) in de voorgeschreven periode van 23 t/m 33 dagen (zie figuur 1 bij §7.1). Indien in een meetperiode meer dan één T4-waarde is bepaald, dan is bij de eerste meetperiode gekozen voor de eerst bepaalde waarde, en bij de tweede meetperiode de laatst bepaalde waarde.

Het beloop van de voorbijgaand lage waarden van T4 bij VP/VLBW-kinderen is bekend (§ 1.2). Gezien de beperkte duur van de passagère hypothyroxinemie en mede gezien het stijgende beloop van de gemiddelde T4 in de onderzochte leeftijdsperiode worden de T4-waarde uit de eerste meetperiode (T4,1) en de T4-waarde uit de tweede meetperiode (T4,2) tezamen beschouwd als een goede benadering van de ernst en duur van de passagère hypothyroxinemie.

Overigens is het feit dat de bepalingstijd niet allemaal binnen de twee voorgeschreven leeftijdsperiodes vallen, een potentieel verstorende factor (confounding). Immers, enerzijds kan een latere bepalingstijd geassocieerd zijn met hogere T4-waarde omdat na de leeftijd van 7 dagen de gemiddelde T4-waarde toeneemt, óók bij zieke kinderen (Kok, 1985; Mercado et al., 1988). Anderzijds kan een latere bepalingstijd het gevolg zijn van de neiging om bij zieke vroeggeborenen (in afwijking van het screeningsprotocol) met het oog op de PKU-screening de eerste hieleprik uit te stellen totdat volwaardige voeding wordt gegeven; daarom zou een latere bepalingstijd geassocieerd kunnen zijn met ziekte en/of onvolwaardige voeding, en dus ook met een ongunstige uitkomst. De variabele "leeftijd van de eerste T4-bepaling" kan dus, indien hij niet in de analyse wordt opgenomen, leiden tot het maskeren van een associatie tussen lage T4-waarden en een ongunstige uitkomst. Voor deze mogelijke confounding wordt in de analyse gecorrigeerd door de leeftijd van de eerste T4-bepaling als confounder op te nemen.

De rol van de T4,2 wordt onderzocht in de analyse van de late mortaliteit (mortaliteit na de eerste vier levensweken en vóór de leeftijd van twee jaar) en in de analyse van handicaps. In deze analyse is in een groot aantal gevallen (19%, 132/706) de T4,2 niet bekend. Daarom wordt in die analyses waarin de

T4,2 wordt betrokken, het niet-bekend zijn van de T4,2 weergegeven door een aparte variabele.

De rol van T4,2 wordt als volgt geanalyseerd. Ten eerste wordt nagegaan of toevoeging van de T4,2 aan de regressievergelijking de O.R. van T4,1 verandert; hieruit blijkt of de T4,2 een tussenliggende variabele is tussen T4,1 en uitkomst. Daarnaast wordt nagegaan of de T4,2, ongeacht de waarden van T4,1, geassocieerd is met de uitkomst.

6.3 De definitie van de geassocieerde klinische factoren

In de analyses met als uitkomst mortaliteit, resp. handicaps wordt met het oog op de interpreteerbaarheid uitgegaan van dezelfde set geassocieerde klinische factoren. Deze factoren zijn (tabel 1): geslacht, zwangerschapsduur (de beste obstetrische schatting, gebaseerd op de eerste dag van de laatste menstruatie, zwangerschapstest en zo nodig op echoscopie), geboortegewicht, wel/niet small-for-gestational age (SGA) (het geboortegewicht-naar-zwangerschapsduur beneden de 10e percentiel volgens de Amsterdamse groeidiagrammen (Kloosterman, 1969), de Apgar-score 5 minuten na de geboorte, ingedeeld in twee categorieën: laag (<7) en hoog (≥ 7) (met een aparte variabele voor het niet-bekend zijn van de Apgar-score), wel/niet intra-craniële bloedingen (ICH) (klinische diagnose) en/of convulsies, idiopathisch respiratory distress syndrome (IRDS) (klinische diagnose: behoefte aan extra zuurstof gedurende meer dan 24 uur, expiratoir kreunen, tachypneu, sternale en intercostale intrekkingen, neusvleugelen) (Usher, 1961), sepsis (positieve bloedkweek en/of klinische toestand), aantal dagen ademhalingsondersteuning (continuous positive airway pressure (CPAP) en intermitterende positive airway pressure (IPPV), gemiddelde gewichtstoename tijdens de opname (als indicatie voor malnutritie ziekte tijdens de opname), de hoogste serum bilirubine-concentratie (de hoogste capillaire waarde) (met een aparte categorie voor het niet-bekend zijn van dit gegeven) en de leeftijd van de bepaling van T4,1 (zie § 6.2).

Deze factoren worden in de analyse betrokken omdat op grond van reeds bestaande kennis kan worden aangenomen, dat zij een risicofactor voor de uitkomst representeren; tevens kunnen zij geassocieerd zijn met de passagère hypothyroxinemie (zie de inleiding).

Tabel 1 De in de multivariate logistische regressieanalyse opgenomen factoren

-
1. geslacht^{1, 2, 3, 4}
 2. zwangerschapsduur^{1, 3}
 3. geboortegewicht^{1, 3}
 4. wel/niet small-for-gestational-age^{1, 2}
 5. Apgar-score 5 minuten na de geboorte^{1, 2}
 6. intracraniale bloedingen (ICH) en/of convulsies^{1, 2, 5}
 7. IRDS^{1, 2}
 8. sepsis¹
 9. aantal dagen ademhalingsondersteuning*¹
 10. gemiddelde gewichtstoename tijdens de oppama*
 11. de hoogste serumbilirubine-concentratie*
 12. de leeftijd van de eerste T4-bepaling
-

* niet opgenomen in de mortaliteitsanalyse

1. Verloove-Vanhorick & Verwey, 1987
2. Van Zeben-van der Aa, 1989b
3. Verloove-Vanhorick et al., 1986
4. Verloove-Vanhorick et al., 1989 (aangeboden)
5. Van de Bor et al., 1988
6. Van de Bor et al., 1989 (in druk)

De onder 1 t/m 5 vermelde factoren gaan in de tijd vooraf aan de P.H.; van de onder 6 t/m 12 vermelde factoren valt het (mogelijke) effect op de uitkomst in de tijd ten dele samen met het (mogelijke) effect van de P.H.

Geslacht is gerelateerd aan de uitkomst; zwangerschapsduur, geboortegewicht, SGA en Apgar-score aan zowel P.H. als aan de uitkomst.

Bij de univariate analyse blijkt dat het onbekend zijn van de Apgar-score (bij 49 kinderen) geassocieerd is met zowel lagere waarden van de eerste T4 als met een hogere mortaliteit. Waarschijnlijk is het onbekend zijn van de Apgar-score geassocieerd met een slechte toestand van het kind post partum. In de multivariate analyse zal dan ook een aparte variabele worden gebruikt voor het niet-bekend zijn van de Apgar-score.

Van de overige factoren hebben vijf betrekking op het vóórkomen van ziekte: drie op de bij deze groep meest voorkomende ziekten (ICH en/of convulsies, IRDS en sepsis (Verloove-Vanhorick & Verwey, 1987) en de overige twee variabelen op de mate van ziek-zijn (aantal dagen beademing en gemiddelde gewichtstoename). Deze vijf variabelen zijn van belang omdat zij in de analyse non-thyroidal illness (NTI) representeren; NTI gaat gepaard met lage waarden van T4 (Chopra et al., 1975) en is tevens een mogelijke oorzaak van een ongunstige uitkomst (ICH en/of convulsies hebben daarenboven wellicht een specifiek effect op de uitkomst).

De factor "aantal dagen ademhalingsondersteuning" is niet opgenomen in de analyse van de mortaliteit, omdat hij geen eenduidige betekenis heeft; immers, een groter aantal dagen ademhalingsondersteuning is bij de overlevende kinderen weliswaar een indicatie voor een ernstiger mate van ziekte, maar bij overleden kinderen niet te interpreteren.

De gemiddelde gewichtstoename geeft bij lage waarden een indicatie voor het hebben doorgemaakt van een periode van suboptimale voeding; malnutritie is mogelijk een oorzaak van lage T4-waarden alsmede van een ongunstige uitkomst. Bij de kinderen die zijn overleden in het ziekenhuis en niet eerst uit het ziekenhuis ontslagen zijn, is dit gegeven niet bekend als gevolg van de betreffende vraag in het POPS (gevraagd werd naar het gewicht bij ontslag; daardoor is bij kinderen die zijn overleden vóór ontslag dit gegeven niet ingevuld). Daarom is uitsluitend in de analyses met uitkomst "handicap" deze factor voldoende compleet voor analyse.

De maximale bilirubine-concentratie is opgenomen als geassocieerde klinische factor omdat er zowel een effect bleek met de uitkomst (Van de Bor et al., 1989) als er ook misschien een relatie is met de P.H. (bij congenitale hypothyreoïdie treedt hyperbilirubinemie op). Dit gegeven is niet bekend bij 18 kinderen; omdat in dit gegevensbestand het niet-bekend zijn van dit gegeven sterk geassocieerd is met lage T4-waarden, wordt het niet-bekend zijn van dit gegeven in de regressievergelijking gerepresenteerd door een aparte variabele.

De TSH-waarde die in de eerste meetperiode tegelijk is bepaald met de T4-waarde, geven we aan met de notatie TSH,1. Het is mogelijk dat bij hogere waarden van TSH,1 dezelfde waarden van T4,1 een prognostisch ongunstigere betekenis hebben dan bij lagere waarden van TSH,1. Immers, in het algemeen zijn verhoogde waarden van TSH een uitdrukking van de reactie van het regulatiesysteem op lage T4-waarden. Bij VP/VLBW-kinderen zou hierbij kunnen komen dat hoge TSH-waarden optreden bij onvoldoende synthese van schildklierhormoon als gevolg van onvoldoende jodium-intake (§ 1.3.2) (Schönberger, 1979); volgens Schönberger zijn de vroeggeboren kinderen in een marginale toestand wat betreft schildklierhormoon-synthese; hoge TSH-waarden zouden daarom erop kunnen wijzen dat bij hen de T4-productie onvoldoende is, met een hogere kans op mortaliteit. Het is dan ook mogelijk dat de associatie tussen lagere T4-waarden en ongunstige uitkomst sterker is bij hogere waarden van TSH.

De statistische interactie met de TSH,1 wordt onderzocht in de multivariate analyses met als uitkomst mortaliteit respectievelijk handicaps, respectievelijk ontwikkelingsachterstand. Bij deze analyses is rekening gehouden met het feit dat de waarden van TSH uitsluitend zijn bepaald bij de T4-waarden die behoren tot de 20% laagste T4-waarden van de op dezelfde dag in het CHT-laboratorium bepaalde waarden (Derksen-Lubsen, 1981); dit komt ongeveer neer op T4-waarden die kleiner zijn dan of gelijk aan $-0,9$ S.D. (dit is een gevolg van de werkwijze bij de screening op CHT; zie hoofdstuk 4). De analyse van de rol van de TSH,1 in de associatie van de T4,1 met de uitkomst is dan ook beperkt tot die kinderen bij wie de T4,1 lager is, of gelijk aan $-0,9$ S.D. Dit betreft 94% van de kinderen uit de onderzoekspopulatie. In de analyse met de TSH,1 wordt dus de relevante vraag beantwoord in hoeverre de TSH,1 bij de 94% laagste waarden van T4,1 van VP/VLBW-kinderen een rol speelt in de associatie van de T4,1 met de uitkomst.

6.4 Behandeling van de geassocieerde klinische factoren als confounders in de regressieanalyse

De in § 6.3 onder 1 t/m 5 vermelde factoren (geslacht, zwangerschapsduur, geboortegewicht, wel/niet small-for-gestational-age en de Apgar-score 5 minuten na de geboorte) gaan vooraf aan de periode van de meting van de P.H.; daarom kunnen zij in dit verband als vaststaand worden beschouwd, en de O.R. kan dan ook gecorrigeerd worden voor deze pre- en perinatale factoren.

Ten aanzien van de in § 6.3 onder 6 t/m 11 genoemde neonatale factoren, die grotendeels betrekking hebben op ziekte en malnutritie, ligt de zaak ingewikkelder. Het mogelijke effect van deze factoren op mortaliteit, of handicaps, vindt plaats in de eerste levensweken, in dezelfde periode waarin het mogelijke, hier te onderzoeken effect van P.H. optreedt. Bovendien is van de meeste geassocieerde klinische factoren niet bekend van welke aard de (oorzaak-gevolg-)relatie met de passagère hypothyroxinemie is. Bijvoorbeeld van IRDS is bekend dat het gepaard gaat met lagere T4-waarden bij dezelfde zwangerschapsduur (Kok, 1985), en tevens is bekend dat "non-thyroidal illness" bij volwassenen gepaard kan gaan met lagere T4-waarden (Klein & Fisher, 1983). Het is echter niet uitgesloten dat bij VP/VLBW-kinderen de lage T4-waarden een factor zijn voor het veroorzaken, in standhouden of verergeren van IRDS; een aanwijzing hiervoor is het zojuist genoemde effect van prenatale toediening van TRH, resp. T4 op het vóórkomen van IRDS (Liggins, 1988; Adamsons et al., 1988).

Voor de analyse zijn er twee mogelijkheden. Ten eerste kunnen in de analyse de onder 6 t/m 11 genoemde neonatale factoren als vaststaand worden beschouwd; de O.R. als maat voor de associatie tussen P.H. en uitkomst wordt dan gecorrigeerd voor de neonatale factoren. Het nadeel is een mogelijke onderschatting van de werkelijke associatie, voor zover deze neonatale factoren tussenliggende factoren zijn in een causaal proces tussen P.H. en uitkomst. Ten tweede zouden de neonatale factoren buiten beschouwing kunnen worden gelaten in de analyse. Dit brengt echter het risico van een vertekende schatting ten gevolge van confounding met zich mee.

Gekozen wordt voor de eerste mogelijkheid: de neonatale factoren worden in de analyse behandeld alsof ze een confounder zijn, dus de O.R. is gecorrigeerd voor de neonatale factoren.

7. RESULTATEN

De analyse heeft betrekking op 724 kinderen. De betekenis van lage T4-waarden is nagegaan voor drie uitkomstvariabelen: de mortaliteit vanaf de leeftijd van 7 dagen tot de leeftijd van twee jaar (§ 7.2), de "late mortaliteit" (mortaliteit na de leeftijd van 28 dagen en vóór de leeftijd van twee jaar (§ 7.3), het vóórkomen van handicaps op de leeftijd van 2 jaar, gecorrigeerd voor de vroeggeboorte (§ 7.4), de psychomotorische ontwikkeling en psychosociale problemen).

7.1 De gemeten waarden van de schildklierfunctie (T4 en TSH)

In figuur 1 zijn de gemeten T4-waarden weergegeven in de twee meetperiodes: 5 t/m 17 en 18 t/m 39 dagen; een asterix stelt één of meer bepalingen voor.

De gemiddelde T4 in de eerste meetperiode (T4,1) is -2,4 S.D. (met een standaarddeviatie van 1,0 S.D.); de P10 ligt bij -3,7 S.D.; de mediaan bij -2,5 S.D. en de P90 bij -1,2 S.D. De gemiddelde T4,2 is -1,9 S.D. (met een standaarddeviatie van 0,9 S.D.); de P10 ligt bij -3,0 S.D., de mediaan bij -2,0 S.D. en de P90 bij -0,6 S.D.

Van de 682 bekende TSH-waarden uit de eerste meetperiode (TSH,1) is bij 43 (6,3%) de waarde $\geq 0,11 \mu\text{E/pons}$ en bij 639 (93,7%) de waarde $\leq 0,10 \mu\text{E/pons}$.

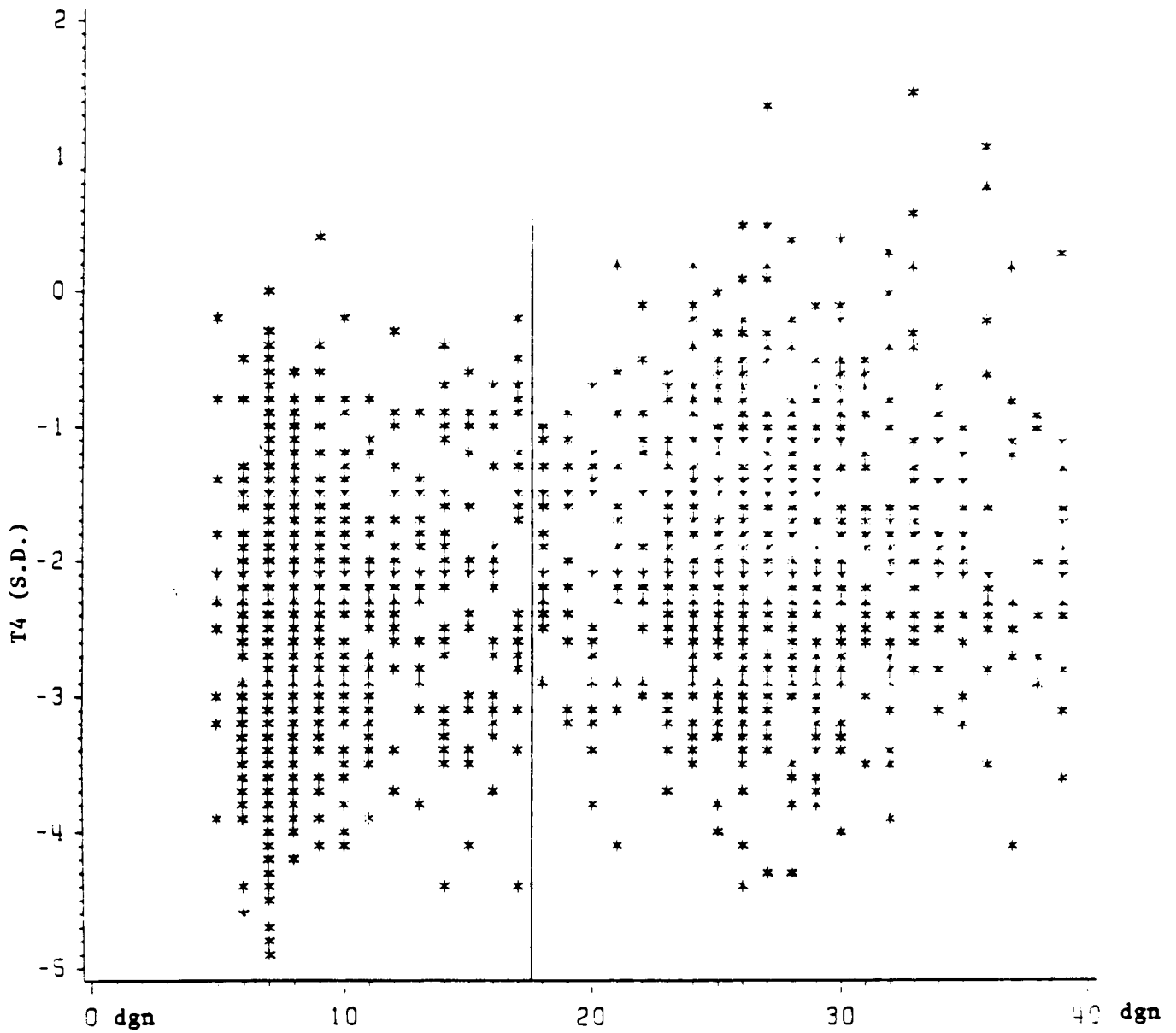
7.2 Resultaten van de mortaliteitsanalyse

De analyse betreft de 724 kinderen uit de onderzoekspopulatie; van hen zijn 50 overleden (bijlage 8 en 9).

Ten eerste zijn, zonder geassocieerde klinische factoren in de analyse te betrekken, de ruwe O.R.'s berekend op de uitkomst "mortaliteit" bij verschillende niveaus van de T4,1 (T4 van de eerste meetperiode) (zie tabel 2A). De odds-ratio's zijn berekend ten opzichte van de odds bij de groep met de hoogste T4,1. Lagere waarden van T4,1 blijken gepaard te gaan met opklimmend hogere O.R.'s; bij iedere "stap" van 0,5 S.D. neemt de O.R. toe met ongeveer een factor 2. Tevens is de over-all O.R. berekend uit de (logistische) regressie van de mortaliteit naar T4,1 zonder te corrigeren voor confounding; deze over-all O.R. is gelijk aan 3,1 per stap van 1 S.D. ($p < 0,001$) (zie tabel 2A).

Ten tweede zijn de gestratificeerde O.R.'s berekend volgens de Mantel-Haenszel procedure, waarbij werd gestratificeerd naar zwangerschapsduur als eerste correctie voor confounding. Ook hier neemt de O.R. toe bij lagere T4-waarden (zie tabel 2A). Deze trend is significant ($p < 0,001$).

Figuur 1 De gemeten T4-waarden



eerste meetperiode

tweede meetperiode

Leeftijd van de bloedafname (dagen)

Ten derde wordt in de multivariate logistische regressieanalyse rekening gehouden met de geassocieerde klinische factoren. Toevoeging van de T4,1 aan de regressievergelijking waarin deze factoren reeds zijn opgenomen maakt een significant verschil ($p < 0,001$); de O.R. van T4,1 is, na deze correctie voor geassocieerde klinische factoren, gelijk aan 2,0 per stap van 1 S.D. (benaderend 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,3-3,1). Ook in deze multivariate analyse blijkt dat na indeling van de T4-waarden in categorieën, de O.R. groter wordt bij toenemend lage waarden van T4,1 („dosis-respons relatie“).

Tabel 2A De odds-ratio's van T4,1 voor de mortaliteit

T4,1 (S.D.)	over- le- vend	over- le- den	ruwe odds	ruwe O.R.	over-all O.R. per 1 S.D., niet gecorri- geerd voor confounding	O.R. per 1 S.D. na stra- tificatie voor zwanger- schapsduur	O.R. per 1 S.D., gecorrigeerd voor confoun- ding (benaderend 95% betrouwbaar- heidsinterval)
-1,5 ≤	131	1	0,008	-		-	
-2,0 <	104	2	0,02	2,5		2,4	
-2,5 <	135	6	0,04	5,8		5,3	
-3,0 <	126	9	0,07	9,3	3,1*	13,3	2.0* (1,3-3,1)
-3,5 <	105	13	0,12	16,1		10,6	
<-3,6	73	19	0,26	33,7		22,1	

* $p < 0,001$

In eerste instantie blijkt er een tendens tot statistische interactie van T4,1 met geboortegewicht ($p=0,02$) en met zwangerschapsduur ($p=0,06$): bij lager geboortegewicht en kortere zwangerschapsduur neemt de O.R. toe. Nader onderzoek levert, gezien zeer scheve verdelingen en kleine aantallen, echter geen overtuigend bewijs en de gegevens laten dan ook hieromtrent geen duidelijke uitspraak toe.

Met de andere geassocieerde klinische factoren treedt geen statistische interactie op.

7.3 Analyse van de mortaliteit na 28 dagen

Van de 724 kinderen die in de analyse van de totale mortaliteit (§ 7.2) zijn opgenomen, zijn 18 kinderen overleden vóór of op de leeftijd van 28 dagen. In de resterende groep van 706 kinderen wordt de betekenis van de T4,2 (de T4 uit de tweede meetperiode) geanalyseerd. In deze analyse worden de 154 kinderen met onbekende T4,2 (van wie vier zijn overleden) weggelaten. De analyse van de betekenis van T4,2 voor de late mortaliteit heeft dus betrekking op 552 kinderen; van hen zijn 28 (5,1%) overleden na de leeftijd van 28 dagen en vóór de leeftijd van twee jaar.

De ruwe O.R. van de T4 uit de eerste meetperiode (T4,1) voor de late mortaliteit is 2,1 ($p < 0,001$). Na toevoeging van de T4,2 aan de regressievergelijking

waarin de T4,1 reeds is opgenomen, verandert deze O.R. niet wezenlijk (van 2,1 naar 2,4); blijkbaar is de T4,2 niet een tussenliggende factor in de associatie tussen T4,1 en late mortaliteit. Ook is er geen modificatie van de associatie van T4,1 met de late mortaliteit door de T4,2 ($p > 0,50$).

Voorts is de T4,2 (los van de T4,1) niet geassocieerd met de late mortaliteit. Bij non-parametrische toetsing (Kruskal-Wallis 1-Way Anova) zijn er geen significante verschillen tussen de overleden kinderen en de overlevende kinderen wat betreft T4,2. Bovendien hebben de ruwe O.R.'s van T4,2 voor de late mortaliteit bij afnemende waarden van T4,2 een grillig beloop (tabel 2B); er is dan ook geen significante trend van de O.R. bij afnemende T4,2 ($p > 0,50$). Dit wordt bevestigd door de univariate logistische regressieanalyse van de late mortaliteit naar T4,2 (zonder potentiële confounders in de analyse): de O.R. van T4,2 voor de late mortaliteit is 0,9 ($p > 0,50$) (benaderend 95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,6-1,4).

Tabel 2B Ruwe O.R.'s van de T4,2 voor de mortaliteit na 28 dagen

T4,2 (S.D.)	overlevend	overleden	ruwe odds	ruwe O.R.
-1,5	173	13	0,08	-
-2,0	104	4	0,04	0,5
-2,5	122	2	0,02	0,2
-2,6	125	9	0,07	1,0

7.4 Resultaten van de analyse met als uitkomst handicap

Van de 724 kinderen uit de onderzoekspopulatie zijn 50 overleden vóór de leeftijd van twee jaar. Van de resterende 674 kinderen zijn zes kinderen uitgesloten uit de analyse vanwege een congenitale aandoening die leidt tot een handicap (bijlage 10), één kind omdat het gegeven „aantal dagen adehmalingsondersteuning” niet bekend was en 17 kinderen vanwege het onbekend-zijn van het gegeven „handicap”. De analyse met uitkomst „handicap” heeft dus betrekking op 650 kinderen; van hen had 532 (81,8%) geen handicap; van de 118 (18,2%) met een handicap hadden 78 (12,0%) een lichte handicap en 40 (6,2%) een ernstige handicap.

In de eerste verkennende analyse, waarbij geen geassocieerde klinische factoren in de analyse zijn betrokken, blijkt de ruwe O.R. van T4,1 toe te nemen bij lagere waarden van T4,1 (test op trend geeft $p = 0,02$) (zie tabel 3). De over-all O.R. van T4,1, berekend uit de univariate logistische regressie, zonder correctie voor confounding, is gelijk aan 1,4 ($p < 0,001$).

In een multivariate logistische regressieanalyse, met correctie voor confounding, is de O.R. van T4,1 berekend als 1,2 ($p=0,06$ bij éézijdige toetsing) (benaderend 95%-betrouwbaarheidsinterval = 0,95-1,5).

Tabel 3 De odds-ratio's van T4,1 voor handicaps

T4,1 (S.D.)	geen handicap	handicap	ruwe odds	ruwe O.R.	over-all O.R. per 1 S.D., niet gecorrigeerd voor confounding	O.R. per 1 S.D., gecorrigeerd voor confounding (benade-rend 95% betrouwbaarheidsinterval)
-1,5 <	108	21	0,19	-		
-2,0 < < -1,6	94	9	0,10	0,5		
-2,5 < < -2,1	101	27	0,27	1,4		
-3,0 < < -2,6	99	22	0,22	1,1	1,4*	1,2** (0,95-1,5)
-3,5 < < -3,1	76	23	0,30	1,6		
< < -3,6	54	17	0,31	1,6		

* p < 0,001

** p = 0,06

Bij de uitkomst handicap is er geen statistische interactie gevonden van de T4,1 met een geassocieerde klinische factor.

In deze associaties tussen T4,1 en handicaps is de T4,2 niet een tussenliggende factor, aangezien na toevoeging van de T4,2 aan de regressievergelijking de O.R. van T4,1 niet verandert. Ook is er geen modificatie van deze associatie door de T4,2 (p = 0,4). Voorts is de T4,2 (los van de T4,1) niet geassocieerd met handicaps (non-parametrische toetsing, Kruskal-Wallis 1-Way Anova).

7.5 Resultaten van de analyse met als uitkomst psychomotorische ontwikkeling

Als uitkomstvariabele voor de psychomotorische ontwikkeling is gekozen voor het niet, resp. wel tonen van tenminste één van de drie uitgekozen ontwikkelingskenmerken; deze ontwikkelingskenmerken behoren tot verschillende ontwikkelingsvelden (§ 6.1.3).

Van 563 kinderen is de score op ieder van de drie ontwikkelingskenmerken bekend. Van hen tonen 473 (84%) ieder van de drie ontwikkelingskenmerken, en bij 90 (16%) wordt tenminste één van de drie ontwikkelingskenmerken niet getoond: 53 (9,4%) tonen één ontwikkelingskenmerk niet, 14 (2,5%) scoren negatief op twee ontwikkelingskenmerken en 23 (4,1%) toont geen van de drie ontwikkelingskenmerken (tabel 4).

Bij de 53 kinderen die negatief scoren op één (en niet meer dan één) ontwikkelingskenmerk, is dit ongeveer gelijkmatig verdeeld over de drie ontwikkelingskenmerken: 17x „stapelt 3 blokjes“, 21x „loopt goed los“ en 15x „doet op verzoek bal in doos“. Bij de 14 kinderen die negatief scoren op twee (en niet meer dan twee) ontwikkelingskenmerken komen de volgende combinaties van negatieve scores voor: „stapelt 3 blokjes“ met „loopt goed los“ (6x), „stapelt 3 blokjes“

met „doet op verzoek bal in doos" (7x) en „loopt goed los" met „doet op verzoek bal in doos" (1x).

Tabel 4 De scores op de items van de psychomotorische ontwikkeling

Aantal items waarop negatief wordt gescored	Totaal	„Stapelt 3 blokjes"		„Loopt goed los"		„Doet op verzoek bal in doos"	
		positieve score	negatieve score	positieve score	negatieve score	positieve score	negatieve score
0	473	473	0	473	0	473	0
1	53	36	17	32	21	38	15
2	14	1	13	7	7	6	8
3	23	0	23	0	23	0	23
totaal	563	510 (90,6%)	53 (9,4%)	512 (90,9%)	51 (9,1%)	517 (91,8%)	46 (8,2%)

In de analyse wordt nagegaan in hoeverre lagere waarden van T4 in de eerste, resp. tweede meetperiode zijn geassocieerd met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling.

7.5.1 Analyse van de associatie van lagere T4,1 met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling

In de eerste verkennende analyse, waarbij geen geassocieerde klinische factoren in de analyse zijn betrokken, blijkt de ruwe O.R. van T4,1 voor het niet-tonen van tenminste één van de drie ontwikkelingskenmerken toe te nemen bij lagere waarden van T4,1 (test op trend geeft $p=0,003$) (tabel 5). In deze berekening vormen de kinderen met de laagste T4-waarden ($-3,1$ S.D.) de referentiecategorie.

In de multivariate logistische regressieanalyse, met correctie voor confounding, is de O.R. van T4,1 voor het niet-tonen van tenminste één van de drie ontwikkelingskenmerken berekend als 1,4 ($p=0,01$) (benaderend 95% betrouwbaarheidsinterval 1,1-1,9). Ook in deze multivariate analyse blijkt dat na indeling van de T4-waarden in categorieën, de O.R. groter wordt bij toenemend lage waarden van T4,1 („dosis-respons relatie") (tabel 5).

Tabel 5 De odds ratio's van T4,1 voor het niet-tonen van tenminste één van de drie ontwikkelingskenmerken (n=563)

T4,1 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies	O.R., met correctie voor alle confounders	over-all OR, per 1 S.D., gecorrigeerd voor alle confounders (benaderend 95% betrouwbaarheidsinterval)
-1,0 ≤	41	3	0,07	0,3	0,3	0,3	
-2,0 ≤ ≤ -1,1	121	15	0,12	0,5	0,6	0,5	
-3,0 ≤ ≤ -2,1	177	38	0,21	0,8	0,9	0,9	1,4* (1,1-1,9)
≤ -3,1	134	34	0,25	-	-	-	
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,003	0,01	nvt	

* p=0,01

Het is de vraag of lagere T4,1-waarden niet alleen zijn geassocieerd met het vóórkomen van een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling, maar ook met de mate van achterstand in de psychomotorische ontwikkeling. Hiertoe werd nagegaan of er binnen de groep van 90 kinderen met tenminste één negatieve score op één van de ontwikkelingskenmerken er een associatie is tussen lagere T4,1 en het aantal items waarop negatief gescored wordt (tabel 6). Deze associatie blijkt niet aanwezig te zijn (bij niet-parametrische toetsing met Kruskal-Wallis 1-Way Anova: $p > 0,5$). Overigens blijkt binnen deze groep van 90 kinderen met achterstand in psychomotorische ontwikkeling het aantal negatief gescoorde ontwikkelingskenmerken significant te zijn geassocieerd met de factor „intracranieële bloedingen en/of convulsies" ($p < 0,001$).

Tabel 6 De waarden van T4,1 bij de verschillende aantallen van negatieve scores op de drie ontwikkelingskenmerken. Aantal (%) negatief gescoorde ontwikkelingskenmerken

T4,1	1	2	3	totaal
-1,0 ≤	1 (33)	0 (0)	2 (66)	3 (100)
-2,0 ≤ ≤ -1,1	8 (53)	2 (13)	5 (33)	15 (100)
-3,0 ≤ ≤ -2,1	23 (60)	7 (18)	8 (21)	38 (100)
≤ -3,1	21 (62)	5 (15)	8 (24)	34 (100)
totaal	53 (59)	14 (16)	23 (26)	90 (100)

In het bovenstaande is aangetoond dat lagere waarden van T4,1 significant zijn geassocieerd met het niet-tonen van tenminste één ontwikkelingskenmerk; dit wijst op een associatie van lagere T4,1-waarden met een globale ontwikkelingsachterstand. Er bleek geen relatie aantoonbaar te zijn met één van de drie afzonderlijke kenmerken (Mantel-Haenszel procedure met correctie voor één confounder te weten "intracranieële" bloedingen en/of convulsies).

In tabellen 7, 8 en 9 zijn de resultaten weergegeven van deze analyses, die in tabel 10 zijn vergeleken met de globale analyse. Overigens hebben de berekeningen uit tabellen 7, 8 en 9 (n=579, resp. 598 resp. 569) betrekking op iets grotere aantallen kinderen dan de berekening uit tabel 5 (n=563), doordat het aantal kinderen bij wie de score op ieder van de drie kenmerken bekend is (tabel 5), kleiner is dan het aantal bij wie één score bekend is. Dit kleine verschil in aantallen leidt niet tot vertekening aangezien hoogstwaarschijnlijk geen selectie-bias optreedt als gevolg van het gedeeltelijk onbekend zijn van ontwikkelingskenmerken (§ 3.4.3).

In de groep van 563 kinderen bij wie de score op ieder van de drie items bekend is, komt een negatieve score op één van de afzonderlijke items ongeveer even vaak voor (53, 51 en 46 keer) (tabel 10). De O.R.'s van T4,1 voor een globale ontwikkelingsachterstand (het niet-tonen van tenminste één kenmerk) nemen toe bij lagere waarden van T4,1. Er is geen associatie van T4,1 met één van de kenmerken afzonderlijk.

Tabel 7 De odds-ratio's van T4,1 voor het niet-tonen van het ontwikkelingskenmerk „stapelt 3 blokjes“ (n=579)

T4,1 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies
- 1,0 ≤	42	3	0,07	0,5	0,6
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	130	8	0,06	0,4	0,6
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	198	21	0,11	0,8	0,8
≤ -3,1	155	22	0,14	-	-
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,05	0,15

Tabel 8 De odds-ratio's van T4,1 voor het niet-tonen van het ontwikkelingskenmerk „loopt goed los“ (n=598)

T4,1 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies
- 1,0 <=	44	2	0,05	0,4	0,6
- 2,0 <= <= -1,1	132	9	0,07	0,7	0,9
- 3,0 <= <= -2,1	203	26	0,13	1,2	1,5
<= -3,1	165	17	0,10	-	-
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,2	0,5

Tabel 9 De odds-ratio's van T4,1 voor het niet-tonen van het ontwikkelingskenmerk „doet op verzoek bal in doos“ (n=569)

T4,1 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies
- 1,0 <=	42	2	0,05	0,4	0,5
- 2,0 <= <= -1,1	127	10	0,08	0,7	0,9
- 3,0 <= <= -2,1	201	18	0,09	0,8	0,9
<= -3,1	152	17	0,11	-	-
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,2	0,5

Tabel 10 De O.R.'s van ontwikkelingskenmerken in de groep van 563 kinderen met bekende score op ieder van de drie items

T4,1	tenminste één van de drie ontwikkelingskenmerken	stapelt 3 blokjes	loopt goed los	doet op verzoek bal in doos
- 1,0 ≤	0,3	0,6	0,6	0,5
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	0,6	0,6	0,9	0,9
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	0,9	0,8	1,5	0,9
≤ -3,1
p-waarde van de test op trend	0,01	0,15	0,5	0,5
Aantal met negatieve score	90	53	51	46

7.5.2 Analyse van de associatie van lagere T4,2 met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling

Er is geen associatie van de T4,2 (T4 in de tweede meetperiode, 18-39 dagen) met ieder van de uitkomstvariabelen (de globale ontwikkelingsindicator, resp. de afzonderlijke ontwikkelingskenmerken), noch in de ruwe gegevens, noch na correctie voor de confounders „intracranieële bloedingen en/of convulsies" met behulp van de Mantel-Haenszel procedure (tabellen 11 t/m 14). In de analyse met T4,1 bleek dat na correctie voor de confounder „intracranieële bloedingen en/of convulsies" verdere correctie voor de andere potentiële confounders overbodig was geworden. Daarom is afgezien van een multivariate logistische regressie analyse.

Tabel 11 De odds ratio's van T4,2 voor het niet-tonen van tenminste één van de drie ontwikkelingskenmerken

T4,2 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies
- 1,0 ≤	58	10	0,17	0,7	0,8
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	122	24	0,20	0,9	0,9
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	148	28	0,19	0,8	0,8
≤ -3,1	43	10	0,23	.	.
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,6	0,7

Tabel 12 De odds ratio's van T4,2 voor het niet-tonen van het ontwikkelingskenmerk „stapelt drie blokjes“

T4,2 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies
- 1,0 ≤	63	6	0,10	0,8	0,9
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	139	15	0,11	0,9	0,9
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	162	17	0,10	0,9	0,9
≤ -3,1	50	6	0,12	-	-
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,8	0,8

Tabel 13 De odds ratio's van T4,2 voor het niet-tonen van het ontwikkelingskenmerk „loopt goed los“

T4,2 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies
- 1,0 ≤	64	10	0,16	1,5	1,7
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	141	15	0,11	1,1	1,1
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	171	16	0,09	0,95	1,0
≤ -3,1	51	5	0,10	-	-
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,3	0,3

Tabel 14 De odds ratio's van T4,2 voor het niet-tonen van het ontwikkelingskenmerk „doet op verzoek bal in doos“

T4,2 (S.D.)	positieve score	negatieve score	ruwe odds	ruwe O.R.	O.R., na stratificatie naar hersenbloedingen en/of convulsies
- 1,0 ≤	62	7	0,11	2,9	2,9
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	138	8	0,06	1,5	1,5
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	163	16	0,10	2,5	2,6
≤ -3,1	51	2	0,04	-	-
p-waarde van test op trend	nvt	nvt	nvt	0,6	0,6

7.5.3 **Samenvatting: de resultaten van de analyse van de associatie van passagère hypothyroïdie met achterstand in de psychomotorische ontwikkeling**

Als maat voor achterstand in de psychomotorische ontwikkeling is gekozen voor een negatieve score op tenminste één van drie items (stapelt 3 blokjes, loopt goed los, doet op verzoek bal in doos). Er is, met correctie voor alle confounders, een significante associatie met dosis-respons relatie tussen lagere waarden van T4,1 met het niet-tonen van tenminste één van deze drie ontwikkelingskenmerken (in andere woorden: „een negatieve score op de globale indicator voor de ontwikkeling”); de O.R. voor een negatieve score op deze globale ontwikkelingsindicator per afname van T4,1 met 1 S.D. is 1,4 ($p=0,02$). Bij kinderen met tenminste één niet getoond kenmerk is er geen significante associatie van lagere waarden van T4,1 met de mate van ontwikkelingsachterstand (uitgedrukt in het aantal niet-getoonde ontwikkelingskenmerken per kind). Deze associatie tussen lagere T4,1 en het niet-tonen van tenminste één ontwikkelingskenmerk kan niet uitsluitend worden toegeschreven aan een associatie van lagere T4,1-waarden met een negatieve score op één van de afzonderlijke ontwikkelingskenmerken. Er is geen aantoonbare associatie van lagere waarden van T4,2 met een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling.

7.6 **Resultaten van de analyse van de associatie van P.H. met het vóórkomen van psychosociale problemen**

In univariate analyse werd geen associatie gevonden tussen lagere T4,1 resp. lagere T4,2 en het vóórkomen van de in § 6.1.4 vermelde psychosociale problemen (veel huilen, slaapstoornis, onrust, resp. het vóórkomen van tenminste één van deze drie problemen) (tabel 15A t/m 15H). Daarom is afgezien van verdere (multivariate) analyse.

Tabel 15A De odds ratio's van T4,1 voor het tonen van het kenmerk "veel huilen"

T4,1 (S.D.)	veel huilen		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 ≤	44	0	0	0
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	126	9	0,07	1,2
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	206	9	0,04	0,8
≤ -3,1	157	9	0,06	-

$p=0,4$ (Mann-Whitney U-test)

Tabel 15B De odds ratio's van T4,1 voor het tonen van het kenmerk "slaaptoornis"

T4,1 (S.D.)	slaaptoornis		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 ≤	42	2	0,05	0,7
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	124	11	0,09	1,4
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	203	12	0,06	0,9
≤ -3,1	156	10	0,06	-

p=0,7 (Mann-Whitney U-test)

Tabel 15C De odds ratio's van T4,1 voor het tonen van het kenmerk "onrust"

T4,1 (S.D.)	onrust		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 ≤	40	4	0,10	0,8
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	120	15	0,12	1,0
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	196	19	0,10	0,8
≤ -3,1	148	18	0,12	-

p=0,9 (Mann-Whitney U-test)

Tabel 15D De odds ratio's van T4,1 voor het vóórkomen van tenminste één van de drie kenmerken (veel huilen, slaaptoornis, onrust)

T4,1 (S.D.)	gedragsproblemen		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 ≤	38	6	0,16	0,9
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	114	21	0,18	1,0
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	184	31	0,17	1,0
≤ -3,1	141	25	0,18	-

Tabel 15E De odds ratio's van T4,2 voor het tonen van het kenmerk "veel huilen"

T4,1 (S.D.)	veel huilen		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 ≤	62	6	0,09	2,5
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	139	6	0,06	1,7
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	167	7	0,04	1,1
≤ -3,1	51	2	0,04	-

p=0,2 (Mann-Whitney U-test)

Tabel 15F De odds ratio's van T4,2 voor het tonen van het kenmerk "slaapstoornis"

T4,1 (S.D.)	slaapstoornis		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 ≤	63	5	0,08	0,6
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	133	12	0,09	0,7
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	170	4	0,02	0,2
≤ -3,1	47	6	0,13	-

p=0,7 (Mann-Whitney U-test)

Tabel 15G De odds ratio's van T4,2 voor het tonen van het kenmerk "onrust"

T4,1 (S.D.)	onrust		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 ≤	63	5	0,08	0,6
- 2,0 ≤ ≤ -1,1	131	14	0,11	0,8
- 3,0 ≤ ≤ -2,1	158	16	0,10	0,8
≤ -3,1	46	7	0,15	-

p=0,5 (Mann-Whitney U-test)

Tabel 15H De odds ratio's van T4,2 voor het vóórkomen van tenminste één van de drie kenmerken (veel huilen, slaapstoornis, onrust)

T4,1 (S.D.)	gedragsproblemen		ruwe odds	ruwe O.R.
	nee	ja		
- 1,0 <	57	11	0,19	1,1
- 2,0 < < -1,1	119	26	0,22	1,2
- 3,0 < < -2,1	152	22	0,14	0,8
< -3,1	45	8	0,18	-

7.7 Samenvatting

De belangrijkste resultaten worden samengevat in tabel 16.

Tabel 16 Samenvatting van de belangrijkste resultaten

uitkomst	associatie met T4,1 als onafhankelijke variabele	
	O.R. (per 1 S.D. afname), na correctie voor confounding	
	waarde	benaderend 95% betrouwbaarheidsinterval
mortaliteit	2,0*	(1,3 - 3,1)
handicap	1,2**	(0,95 - 1,5)
psychomotorische ontwikkeling	1,4***	(1,1 - 1,9)

* p < 0,001

** p = 0,06

*** p = 0,01

8. **BESPREKING**

8.1 Validiteit van de onderzoeksresultaten

Voor de validiteit ("interval validity") van epidemiologische onderzoeksresultaten zijn drie elementen van belang (Kleinbaum, Kupper & Morgenstern, 1982):

1. de selectie van de onderzochte personen
2. de kwaliteit van de verkregen informatie
3. het rekening houden met overige klinische factoren ("extraneous factors").

- ad 1. In § 3.2.3 werd de representativiteit van de onderzoekspopulatie aan-nemelijk gemaakt.
- ad 2. Een verantwoording van de kwaliteit van de verkregen informatie is gegeven in de hoofdstukken 3 en 4.
- ad 3. Met geassocieerde klinische factoren is rekening gehouden door in de analyses ze te behandelen als confounders, en het nagaan van statisti-sche interactie .

8.2 Interpretatie van de onderzoeksresultaten

8.2.1 De getoetste hypothesen

Ten grondslag aan het voorliggende onderzoek ligt de uitgangshypothese dat de tijdelijk lagere waarden van T4 (P.H.) bij VP/VLBW-kinderen in de eerste weken na de geboorte geassocieerd zijn met sterfte en een minder gunstige ontwikke-ling (hoofdstukken 1 en 2). In § 6.1 is deze hypothese uitgewerkt; met name werd in § 6.1.3 op grond van literatuurgegevens de gespecificeerde hypothese opgesteld dat bij VP/VLBW-kinderen de P.H. is geassocieerd met een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling die niet is beperkt tot één ontwikkelings-veld; de achterliggende veronderstelling is dat P.H. bij VP/VLBW-kinderen leidt tot een verstoring van de maturatie en differentiatie van het centrale zenuw-stelsel. Om deze gespecificeerde hypothese te toetsen werd gekozen voor een globale indicator voor de ontwikkeling; een negatieve score op deze globale indicator geeft aan dat tenminste één van drie geselecteerde ontwikkelingsken-merken niet wordt getoond (§ 6.1.3).

In de analyse zijn bovenstaande hypothesen afzonderlijk getoetst voor wat betreft T4-waarden die laag zijn in de eerste meetperiode (5-17 dagen na de geboorte) (T4,1) resp. in de tweede meetperiode (18-39 dagen na de geboorte) (T4,2). Steeds zijn de hypothesen bevestigd voor wat betreft lagere waarden

van T4,1 (met name met een dosis-respons relatie), maar niet voor wat betreft lagere waarden van T4,2.

De O.R.'s van lagere T4,1 per afname met 1 S.D. voor de verschillende uitkomstvariabelen zijn samengevat in tabel 16 (§ 7.7): voor mortaliteit 2,0, voor het vóórkomen van handicap 1,2 en voor een negatieve score op de globale score voor de psychomotorische ontwikkeling 1,4.

De praktische betekenis van deze O.R.'s voor de onderzoekspopulatie kan worden begrepen door deze O.R.'s te relateren aan de spreiding van de waarden van T4,1 in de onderzoekspopulatie. De 25e, 50e en 75e percentiel van T4,1 liggen bij resp. -3,2 S.D., -2,5 S.D. en -1,9 S.D. Het verschil in niveau tussen de 25e en 75e percentiel bedraagt dus -1,3 S.D. Dit betekent dat, uitgaande van de groep met een T4,1 van -1,9 S.D. (75e percentiel) er een „stap” van ruim 1 S.D. wordt genomen wanneer deze groep wordt vergeleken met de kinderen met een T4,1 van -3,2 S.D. (25e percentiel). De toename in de kans (odds) op een ongunstige uitkomst die geassocieerd is met de lagere T4 (met eliminatie van de invloed van confounders) bedraagt dan ook een factor die iets groter dan de O.R. is. Bijvoorbeeld: de toename van de kans (odds) op sterfte die is toe te schrijven aan de lagere T4,1-waarde, bedraagt, wanneer de groep met een T4,1 van -3,2 S.D. wordt vergeleken met de groep met een T4,1 van -1,9 S.D., ruim een factor 2.

De ruwe odds op sterfte neemt vanaf de hoogste T4-waarden naar de laagste T4-waarden toe van 0,008 tot 0,26 (zie tabel 2A) (ter illustratie: het hiermee overeenkomende risico op sterfte neemt toe van 0,8% tot 21%). De ruwe odds voor handicap neemt, van hogere naar lagere T4,1 toe van 0,19 naar 0,31 (tabel 3) en de ruwe odds voor achterstand in psychomotorische ontwikkeling neemt toe van 0,07 naar 0,25 (tabel 5). Deze toenames van de ruwe odds zijn voor een deel geassocieerd met de lagere waarden van T4,1.

Getalsmatig zijn de berekende O.R.'s dan ook van betekenis voor de onderzoekspopulatie.

8.2.2 De associatie van passagère hypothyroxinemie met de ontwikkeling op de leeftijd van 24 maanden

Als uitkomstvariabelen voor een minder gunstige ontwikkeling op de leeftijd van 24 maanden is gekozen voor het vóórkomen van handicap (§ 6.1.2), resp. het vóórkomen van een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling (§ 6.1.3). Zoals hierboven aangegeven, is de hypothese bevestigd dat lagere waarden van T4 (althans wat betreft de eerste meetperiode) geassocieerd zijn met het vóórkomen van handicaps, resp. een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling (tot uitdrukking komend in het niet-tonen van tenminste één van de drie geselecteerde ontwikkelingskenmerken, in andere woorden: een negatieve score op de globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling). Deze bevindingen worden hier nader besproken.

De analyse van de psychomotorische ontwikkeling is een verbijzondering van de handicap-analyse. De associatie van lagere T4,1 met een negatieve score op de globale indicator voor de (psychomotorische) ontwikkeling is sterker dan de associatie van lagere T4,1 met het vóórkomen van handicap: de O.R. per afname van T4,1 met 1 S.D. voor de globale ontwikkelingsscore = 1,4 (benaderend 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,1 - 1,9); voor handicap is deze O.R. gelijk aan 1,2 (benaderend 95% - betrouwbaarheidsinterval 0,95 - 1,5). Dit is in overeenstemming met de verwachting dat de op grond van de uitgewerkte hypothese samengestelde globale indicator voor de (psychomotorische) ontwikkeling (§ 6.1.3) een specifiekere maat is voor het effect van lagere T4,1 dan het vóórkomen van handicap. Verder is de vooraf opgestelde hypothese bevestigd dat lagere waarden van T4 zijn geassocieerd met een negatieve score op deze globale indicator voor de ontwikkeling, terwijl tevens deze associatie niet is beperkt tot één van de drie betreffende ontwikkelingskenmerken (§ 7.5.1). Het bevestigen van deze hypothese geeft steun aan de achterliggende veronderstelling, dat lagere waarden van T4 leiden tot een stoornis in de maturatie en differentiatie van het centrale zenuwstelsel die zich uit als een achterstand in de psychomotorische ontwikkeling die niet is beperkt tot één ontwikkelingsveld. Verder zijn lagere waarden van T4,1 wel geassocieerd met het vóórkomen van ontwikkelingsachterstand (een negatieve score op de globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling), maar (binnen de groep kinderen met een negatieve score) zijn lagere waarden van T4,1 niet geassocieerd met de ernst van de achterstand (het aantal niet-getoonde ontwikkelingskenmerken per kind).

Overigens leidt P.H. niet tot een achterstand in psychomotorische ontwikkeling van de totale onderzoekspopulatie in vergelijking met een groep à terme geboren, "normale", gezonde kinderen van dezelfde (voor de vroeggeboorte gecorrigeerde) leeftijd van 24 maanden. Immers, het percentage negatieve scores op de afzonderlijke ontwikkelingskenmerken verschilt niet veel van 10; dit percentage is 9,4 (53/563) voor het item "stapelt 3 blokjes", resp. 9,1% (51/563) voor "loopt goed los", en 8,2% (46/563) voor "doet op verzoek bal in doos" (tabel 4). Blijkbaar valt voor de onderzoekspopulatie voor ieder van deze drie ontwikkelingskenmerken de P90 rond de gecorrigeerde leeftijd van 24 maanden. Hierin verschilt de onderzoekspopulatie niet van een aselechte groep van normale, gezonde à terme geboren kinderen (Schlesinger-Was, 1981).

Lagere T4-waarden zijn niet geassocieerd met het vóórkomen van problemen die in het algemeen kunnen worden beschouwd als psychosociale problemen op de leeftijd van twee jaar (veel huilen, slaapstoornis, onrust). Er zijn hiermee geen aanwijzingen verkregen dat lagere T4-waarden oorzaak zijn van emotionele- en gedragsproblemen die voorafgaan aan een manifeste "minimal brain dysfunction" op latere leeftijd.

Zoals hierboven is aangegeven, zijn lagere waarden van T4,1 sterker geassocieerd met een negatieve score op de globale indicator voor de psychomotori-

sche ontwikkeling dan met het vóórkomen van handicaps. Deze bevinding doet vermoeden dat de associatie van lagere T4,1 met handicaps vooral aanwezig is bij die typen handicap die een directe uiting zijn van een stoornis in de maturatie van het centrale zenuwstelsel, met name stoornissen van het centrale zenuwstelsel en/of mentale retardatie. Deze veronderstelling wordt gesteund door de bevindingen die zijn weergegeven in tabel 17. In tabel 17 is voor ieder type handicap aangegeven hoe vaak negatief werd gescored op de globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling; tevens is aangegeven in hoeverre de negatieve scores betrekking hadden op het niet-tonen van één, twee of drie ontwikkelingskenmerken. De gegevens over de typen en ernst van de handicap zijn ontleend aan het naonderzoek van de POPS-populatie op de leeftijd van 24 maanden (Van Zeben-Van der Aa et al., 1989a).

Zoals te verwachten, komt bij kinderen met een handicap een negatieve score op de globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling vaker voor (64% 65/102) dan bij kinderen zonder handicap (5%; 25/461). Verder, eveneens volgens de verwachting, komt een meer ernstige ontwikkelingsachterstand (gemeten aan het aantal niet-getoonde ontwikkelingskenmerken) vaker voor bij ernstige handicap (tabel 16).

Dit verband tussen het vóórkomen en de ernst van handicaps en het vóórkomen en de ernst van achterstand in psychomotorische ontwikkeling is niet hetzelfde voor de verschillende soorten handicap.

Bij stoornissen van het centrale zenuwstelsel (voornamelijk cerebrale parese (Van Zeben-Van der Aa et al., 1989a)) en/of mentale retardatie is er een uitgesproken verband tussen enerzijds het vóórkomen en de ernst van handicap en anderzijds het vóórkomen en de ernst van achterstand in de psychomotorische ontwikkeling. Om dit verband te illustreren, zijn de gegevens uit tabel 16 gehergroepeerd. De 72 kinderen met een stoornis van het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of mentale retardatie (MR) worden hierbij in één categorie samengenomen omdat wordt verwacht dat in deze groep het hoogste percentage voorkomt van kinderen met achterstand in psychomotorische ontwikkeling. Het blijkt dat inderdaad in deze groep een negatieve score op de globale indicator van de ontwikkeling 3,5 keer zo vaak voorkomt (81% in plaats van 23%) als bij de 30 kinderen met overige handicaps (tabel 18). Dit steunt het vermoeden dat de associatie tussen lagere T4,1 en het voorkomen van handicap grotendeels is terug te voeren op de sterkere associatie van lagere T4,1 met het vóórkomen van een deelgroep van handicap, te weten "stoornissen van het centrale zenuwstelsel en/of mentale retardatie" (bij 72 kinderen).

Tabel 17 Het aantal niet-getoonde ontwikkelingskenmerken bij de verschillende soorten handicap

Soorten handicap op de leeftijd van 24 maanden	Aantal niet-getoonde ontwikkelingskenmerken (n, %)							
	totaal	lichte handicap	ernstige handicap	0	>1	1	2	3
stoornis van het centrale zenuwstelsel (CZS), zonder MR	32	24	8	11(34) 11(46) 0(0)	21(66) 13(54) 8(100)	16(50) 10(42) 6(75)	3(9) 2(8) 1(13)	2(6) 1(4) 1(13)
mentale retardatie (MR), zonder stoornis van het CZS	11	9	2	2 1 1	9 8 1	8 8 0	0 0 0	1 0 1
stoornis van het CZS met MR	29	8	21	1(3) 1(13) 0(0)	28(97) 7(87) 21(100)	7(24) 5(63) 2(10)	5(17) 1(13) 4(19)	16(55) 1(13) 15(71)
gehoorsverlies	2	1	1	1 0 1	1 0 0	0 0 0	1 1 0	0 0 0
visusstoornissen	4	2	2	1 1 0	3 1 1	1 0 1	2 1 1	0 0 0
gedragsprobleem	4	4	0	3 3 0	1 1 0	1 1 0	0 0 0	0 0 0
spraakachterstand	17	17	0	16 16 0	1 1 0	1 1 0	0 0 0	0 0 0
overige handicaps	3	3	0	2 2 0	1 1 0	0 0 0	0 0 0	1 1 0
Totaal handicaps	102	68	34	37(36) 35(52) 2(6)	65(64) 33(48) 32(94)	34(33) 25(37) 9(26)	11(11) 5(7) 6(18)	20(20) 3(4) 17(50)
Geen handicap	461	0	0	436(95)	25(5)	19(4)	3(1)	3(1)
Totaal	563	68	34	473(84)	90(16)	53(9)	14(2)	23(4)

Tabel 18 Het vóórkomen (aantal, percentages) in de verschillende types handicap van kinderen met een positieve score (n=473), resp. een negatieve score (n=90) op de globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling

	positieve score (n, %)	negatieve score (n, %)	totaal (n, %)
Stoornis van het CZS en/of MR	14 (19)	58 (81)	72 (100)
Overige handicaps	23 (77)	7 (23)	30 (100)
Geen handicap	436 (95)	25 (5)	461 (100)
Totaal	473 (84)	90 (16)	563 (100)

Deze bevindingen passen bij de veronderstelling dat lagere waarden van T4,1 leiden tot een beschadiging van het centrale zenuwstelsel die zich manifesteert als een ontwikkelingsachterstand en, vooral bij de meer ernstige ontwikkelingsachterstand, als een neurologische stoornis (voornamelijk cerebrale parese) en/of mentale retardatie. Dit zal nader kunnen worden heronderzocht in de onderzoekspopulatie, gebruik makende van de bevindingen van het naonderzoek bij de POPS-kinderen op de leeftijd van 5 jaar. Daarbij kan tevens de vraag worden beantwoord in hoeverre de in het voorliggende onderzoek aangetoonde associatie tussen P.H. en de psychomotorische ontwikkeling ook aanwezig is bij deze kinderen op de leeftijd van 5 jaar. Het effect van neonatale risicofactoren op de ontwikkeling is immers in een aantal gevallen pas goed te beoordelen op latere leeftijd.

Bij de categorieën gehoorsverlies, visusstoornissen, gedragsproblemen en overige handicaps zijn de aantallen te klein om uitspraken te kunnen doen.

In de groep van 17 kinderen met spraakachterstand is, tegen de verwachting in, geen associatie tussen het vóórkomen van handicap en een negatieve score op de globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling: in deze groep is het vóórkomen van een negatieve score niet verschillend van de groep kinderen zonder handicap (6%, 1/17 resp. 5%, 25/461). Opvallend is dat het ontwikkelingskenmerk „doet op verzoek bal in doos” werd getoond door al deze 17 kinderen met een spraakachterstand, terwijl dit kenmerk betrekking heeft op de communicatieve passieve taalontwikkeling. Een mogelijke verklaring is dat de actieve taalontwikkeling bij deze kinderen achter loopt ten opzichte van de passieve taalontwikkeling. Een andere mogelijkheid is dat, in afwijking van de schriftelijke instructie (Werkgroep Van Wiechen, 1983), aan het kind niet alleen is gevraagd om de bal in de doos te doen, maar dat hierbij ook een aanwijzing is gegeven. (De betreffende werkmap met schriftelijke instructies is aan alle deelnemende kinderartsen toegezonden aan het begin van het onderzoek; er is hiermee gestreefd naar een gestandaardiseerd ontwikkelingsonderzoek. De feite-

lijke „intra- en interobserver variability" van de door de artsen geregistreerde ontwikkelingskenmerken is onbekend omdat het binnen het kader van het POPS onderzoek hiernaar onmogelijk was gezien de vele verschillende deelnemers).

8.2.3 Onderliggende causale mechanismes

Voor de interpretatie van de verkregen gegevens is het nodig om een voorstelling te maken van de gevolgen van de passagère hypothyroxinemie.

De lagere waarden van totaal T4 in de eerste levensweken betekenen een geringe biologische beschikbaarheid van het schildklierhormoon T4 (§ 1.2). Aangezien schildklierhormoon van invloed is op de stofwisseling van alle cellen, en bovendien bij de VP/VLBW-kinderen in de eerste levensweken stofwisseling en maturatie nauw samenhangen, kan P.H. in principe in ieder orgaansysteem een effect hebben op de maturatie.

Het feit dat de uitgewerkte hypothese over de associatie van P.H. met de psychomotorische ontwikkeling is bevestigd, geeft steun aan de onderliggende veronderstelling dat P.H. leidt tot een stoornis van de maturatie en differentiatie van het centrale zenuwstelsel (§ 1.3 en § 6.1.3).

In de literatuur is veel aandacht besteed aan de betekenis van schildklierhormoon voor de maturatie van de longen met name wat betreft de productie van surfactant, en een relatie met IRDS (Cuestas & Engel, 1979; Jacobsen et al., 1979; Kok, 1985). De T4-waarden in de eerste levensweken zijn lager bij IRDS. Dit wordt beschouwd als een effect van „non-thyroidal illness" (NTI) (zie § 1.3.1) (Kok, 1985). De associatie van „non-thyroidal illness" (NTI) met lage T4-waarden en een geremde perifere conversie van T4 in T3 (§ 1.3.1) doet vermoeden dat nog een bijkomend mechanisme een rol speelt: in een kritieke leeftijdsperiode kan bij lage T4-waarden een vicieuze cirkel optreden waarin het door lage T4-waarden veroorzaakte onvoldoende functioneren van de stofwisseling en een slechte algemene toestand elkaar versterken: deze vicieuze cirkel heeft een hogere kans van vóórkomen bij lager geboortegewicht en/of kortere zwangerschapsduur, als gevolg van enerzijds de hogere eisen die aan de stofwisseling worden gesteld (met name wat betreft de temperatuurregulatie bij een ongunstiger verhouding van oppervlakte en inhoud) en anderzijds het veronderstelde geringere vermogen om aan deze eisen te voldoen (relatief sterkere onrijpheid van de organen). Volgens de hypothese kan deze vicieuze cirkel niet alleen leiden tot sterfte, maar ook bij de overlevenden tot een kritieke periode van suboptimaal functioneren, met schade aan het organisme dat zich manifesteert in een hogere mortaliteit na de eerste levensweken en het verhoogde vóórkomen van handicaps.

8.2.4 Verder onderzoek

Gezien de opzet van dit onderzoek is het niet mogelijk om na te gaan of een P.H. in de eerste week na de geboorte geassocieerd is met een ongunstige uitkomst. In bestaand onderzoeksmateriaal (Kok, 1985) zou kunnen worden nagegaan in hoeverre lagere T4-waarden uit navelstrengbloed en in de eerste levensdagen zijn geassocieerd met mortaliteit; dit is van te meer belang daar in de POPS-populatie het overgrote deel van de sterfte binnen het eerste levensjaar (73% (266/364)) valt binnen de eerste week na de geboorte (Verloove-Vanhorick en Verwey, 1987).

Waar de gegevens uit het onderhavige onderzoek een reëel effect plausibel maken, is een clinical trial nodig om een causaal verband aan te tonen en de mogelijkheid van preventie te onderzoeken. In dit onderzoek wordt, zoals in de subsidieaanvraag aan het Praeventiefonds is aangegeven, de basis gelegd voor een clinical trial.

Het is niet uitgesloten dat een suboptimale prenatale schildklierfunctie een factor is die zowel een effect heeft op prenatale processen (b.v. het optreden van vroeggeboorte) als op neonatale factoren, met name het vóórkomen van IRDS en neonatale P.H. Het mogelijke preventieve effect van prenatale maternale toediening van glucocorticoïden met TRH resp. intra-amniotische toediening van T4 op het ontstaan van IRDS vormt hiervoor een aanwijzing (Liggins, 1988; Adamsons et al., 1988). Bij nader onderzoek naar de mogelijkheden voor preventie zal dan ook, naast behandeling in de neonatale periode, ook rekening moeten worden gehouden met de mogelijkheid van interventie in de prenatale periode.

Zoals aangegeven in § 8.2.2, is het voor een nadere vaststelling van de betekenis van P.H. voor de ontwikkeling van VP/VLBW-kinderen van belang dat wordt nagegaan in hoeverre in de onderzoekspopulatie lagere T4-waarden geassocieerd zijn met ontwikkelingsachterstand, stoornissen in het centrale zenuwstelsel (cerebrale parese), mentale retardatie en het vóórkomen van handicaps op de leeftijd van 5 jaar. Hierbij kan worden aangesloten op het naonderzoek dat is verricht op de leeftijd van 5 jaar.

9. BETEKENIS VAN DE ONDERZOEKSRISULTATEN VOOR DE LANDELIJKE SCREENING OP CONGENITALE HYPOTHYREOÏDIE

9.1 Inleiding

De screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) is in Nederland op 1 januari 1981 landelijk ingevoerd na een evaluatie in een proefregio (Derksen-Lubsen, 1981). CHT kan leiden tot onherstelbare beschadiging van het centrale zenuwstelsel in een fase waarin klinische symptomen nog zo onduidelijk zijn dat geen diagnose kan worden gesteld en de noodzakelijke behandeling achterwege blijft. Het doel van de screening op CHT is om tijdige behandeling met toediening van schildklierhormoon mogelijk te maken, opdat de beschadiging van het centrale zenuwstelsel geheel of gedeeltelijk kan worden voorkomen.

Van de screening op CHT wordt gebruik gemaakt van hielprikbloed, dat wordt afgenomen door wijkverpleegkundige, verloskundige, huisarts of ziekenhuispersoneel. De aanbevolen leeftijd voor het verrichten van de hielprik is op 6-9 dagen (de geboortedag geldt als dag 0). De ouders zijn van tevoren op de hoogte gesteld (Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, 1980). Bij alle gescreende kinderen worden op de screeningslaboratoria de T4-waarden bepaald en, bij de 20% laagste T4-waarden, ook de TSH-waarde (hoofdstuk 4).

In Nederland is ten doel gesteld om alle vormen van permanente CHT (zowel primaire als secundaire/tertiaire CHT) op te sporen. Permanente primaire CHT wordt vrijwel uitsluitend opgespoord met behulp van verhoogde TSH-waarden bij de screening. Lagere T4-waarden bij de screening zijn een indicatie voor vervolgonderzoek met het oog op het opsporen van met name permanente secundaire en tertiaire CHT.

In de beginperiode van de landelijke screening (in 1981 en begin 1982) werd voor alle kinderen dezelfde 'afkapgrenzen' (selectiecriteria) voor lage T4-waarden gehanteerd, ongeacht de zwangerschapsduur en het geboortegewicht: bij T4 en/of TSH positief verwijzing naar de kinderarts (T4 positief bij $\leq -3,0$ S.D. en TSH positief indien $\geq 0,21$ $\mu\text{E/pons}$); geen vervolgonderzoek indien zowel de T4 negatief ($\geq -2,0$ S.D.) als de TSH negatief ($\leq 0,10$ $\mu\text{E/pons}$) is en bij tussenliggende (dubieuze) waarden van T4 en/of TSH een tweede hielprik; indien bij de tweede hielprik de uitslag dubieus of positief is, volgt verwijzing.

Na de landelijke invoering van de screening werden veel vroeggeboren kinderen met lage T4 en normale TSH als gevolg van passagere hypothyroxinemie verwezen voor diagnostisch onderzoek zonder dat er sprake was van permanente hypothyreoïdie (Meijer, 1983a; Meijer, 1983b). Daarom zijn de selectiecriteria voor vervolgonderzoek ('afkapgrenzen') medio 1982 als volgt gewijzigd: bij kinderen met zowel geboortegewicht ≤ 2500 gram als zwangerschapsduur ≤ 36 weken wordt de T4-waarde van de eerste hielprik niet meer gebruikt als indica-

tor voor een tweede hielprik of venapunctie, mits de hielprik werd verricht op de leeftijd van 6-9 dagen (de geboortedag geldt als dag 0). Bij deze kinderen is dus nog alleen een afwijkende TSH-waarde een indicatie voor vervolgonderzoek (Van den Brande en Delemarre-Van de Waal, 1982; Meijer 1983a; Meijer 1984b).

In deze nieuwe opzet werd het aan de betreffende kinderarts overgelaten om bij het individuele kind de bij screening bepaalde T4-waarden te interpreteren. Hiervoor zijn referentiegrafieken ontwikkeld in een onderzoek bij 284 niet-zieke vroeggeborenen; het onderzoek is uitgevoerd door enkele universitaire kindercentra die samenwerken in de adviescommissie CHT; deze referentiewaarden zijn toegezonden aan alle kinderartsen (Van den Brande en Delemarre-Van de Waal, 1982); tevens zijn deze referentiegrafieken opgenomen in de "Werkmap voor kinderartsen, waarin de richtlijnen staan, die de adviescommissie CHT heeft opgesteld voor diagnostiek en therapie bij vermoeden van CHT (Landelijke Begeleidingscommissie CHT, 1986). Tevens zijn referentiegrafieken ontwikkeld voor vroeggeboren kinderen met respectievelijk zonder IRDS (Kok, 1983)

9.2 Betekenis van de onderzoeksresultaten voor de screeningsafkapgrenzen

De tweede vraagstelling was: vormen de resultaten uit dit onderzoek aanleiding om de selectiecriteria voor vervolgonderzoek ("afkapgrenzen" voor lage T4-waarden) te veranderen, welke in het protocol van de landelijke screening op congenitale hypothyreoïdie (CHT) gebruikt worden voor kinderen die zeer vroeggeboren zijn of met een zeer laag geboortegewicht. In de onderzoekspopulatie was één kind met permanente (primaire) CHT. Dit kind is opgespoord in het kader van de screening dankzij een zeer hoge TSH-waarde ($4,3 \mu\text{E/pons}$) op de leeftijd van 7 dagen. Er zijn dus geen gevallen van permanente primaire CHT gemist.

Wel is bij een groot aantal kinderen een, wellicht overbodig, vervolgonderzoek verricht omdat de te lage T4-waarde bepaald was na de 10e levensdag ($n=175$, 24% van de onderzoekspopulatie). Het aantal vervolgonderzoeken zou mogelijk beperkt kunnen worden door ook bij lage T4-waarden na de 10e levensdag bij kinderen die zeer vroeggeboren zijn of met een zeer laag geboortegewicht alleen de TSH-waarde als indicatie daarvoor te gebruiken.

DANKWOORD

Dit onderzoek kon plaatsvinden dankzij de financiële steun van het Praeventiefonds (projectnummer 28-1143) en de medewerking van de kinderartsen, de Provinciaal Artsen Jeugdgezondheidszorg, de hoofden van de entadministraties, en de hoofden van de PKU- en CHT-screeningslaboratoria. De bepalingen van de schildklierfunctie in de tweede meetperiode zijn verricht door Dr. W. Schopman, Bergwegziekenhuis te Rotterdam. Toestemming werd verleend door de Landelijke Begeleidingscommissies PKU en CHT, de Geneeskundige Hoofdinspectie en de Sectie Perinatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De voor het onderhavige onderzoek benodigde, anonieme gegevens betreffende de neonatale periode en de uitkomst zijn afkomstig uit het Project Onderzoek Prematuritas en Small-for-gestational-age (Praeventiefondssubsidie nr. 28-766) en werden ter beschikking gesteld in overleg met de deelnemende kinderartsen en de begeleidingscommissie. De desbetreffende gegevens over de typen en ernst van de handicap zijn bewerkt door Mw.Drs. D.M. van Zeben-van der Aa, kinderarts, Academisch Ziekenhuis te Leiden. Waardevolle adviezen werden gegeven door Dr. J. van Rijckevorsel (NIPG, afdeling Statistiek).

LITERATUUR

- ABUID, J., D.A. STINSON & R.R. LARSEN. Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and acute increase in these hormones following delivery. *J. Clin. Invest.* 52; 1973: 1195-9
- ADAMSONS, S., J. ROMAGUERA & R.C. WALLACH. L/S Ratio of amniotic fluid after fetal treatment with intra-amniotic thyroxine (T4). XI European Congress of Perinatal Medicine. Abstract book. Rome, 1988
- BOR, M. VAN DE, S.P. VERLOOVE-VANHORICK, W. BAERTS, R. BRAND, J.H. RUYSS. Outcome of periventricular-intraventricular hemorrhage at 2 years of age in 484 very preterm infants admitted to 6 neonatal intensive care units in the Netherlands. *Neuropediatrics*, 19; 1988: 183-5
- BOR, M. VAN DE, T.M. VAN ZEBEN-VAN DER AA, S.P. VERLOOVE-VANHORICK, R. BRAND, J.H. RUYSS. Hyperbilirubinemia in very preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: Results of a national collaborative study. *Pediatrics* 1989 (in druk)
- BRANDE, J.L. VAN DEN, H.A. DELEMARRE-VAN DE WAAL (eindred). Brief van de Adviesgroep CHT, dd. 26-6-1982. M.m.v. Bongers, J.J., Drop, S.L.S., Gelderen, H.H. van, Gons, M.H., Kok, J.H., Meijer, W.J., Oostdijk, W., Rouwé, C., Wit, J.M.
- BRANDE, J.L. VAN DEN. Hormonen betrokken bij de postnatale groei. In Syllabus "Groei en Ontwikkeling", Hoofdstuk 25. Rijksuniversiteit Utrecht, Faculteit der Geneeskunde; Academisch jaar: 1988-1989, p. 185-6
- CAVALIERI, R.R., B. RAPOPORT. Impaired peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Ann. Rev. Med.* 28; 1977: 57-65
- CHOPRA, I.J. A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34; 1972: 938-47
- CHOPRA, I.J., U. CHOPRA, S.R. SMITH, M. REZA & D.H. SOLOMON. Reciprocal changes in serum concentrations of 3, 3', 5'-triiodothyronine (reverse T3) and 3, 3', 5-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41; 1975: 1043-9
- CHOPRA, I.J., D.H. SOLOMON, U. CHOPRA, S.Y. WU, D.A. FISHER & Y. NAKAMURA. Pathways of metabolism of thyroid hormones. *Recent Progr. Horm. Res.* 34; 1978: 521-67
- CHOWDRY, P., J.W. SCANLON, R. AUERBACH & V. ABASSI. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low-birthweight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics*, 73; 1984: 301-5
- CUESTAS, R.A. Thyroid function in healthy premature infants. *J. Pediatr.* 92; 1978: 963-7
- CUESTAS, R.A. & R.R. ENGEL. Thyroid function in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 94; 1979: 643-6
- DELANGE, F., P. BOURDOUX & A.M. ERMANS. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. In: *Pediatric Thyroidology* (Delange, Fisher & Malvaux, Eds). Karger, Basel. 1985
- DELANGE, F., P. BOURDOUX & A.M. ERMANS. Anomalies transitoires de la fonction thyroïdienne chez le nouveau-né. *Arch. Fr. Pediatr.* 44; 1987: 697-9
- DERKSEN-LUBSEN, G. Screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands. Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981

- EGGERMONT, E., M. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, P. DE NAYER, E. SMEETS, G. VANACKER, C. CORNETTE, J. JAEKEN, H. DEVLIEGER, R. EECKELS, C. BECKERS. The thyroid-system function in preterm infants of postmenstrual age of 31 weeks or less: evidence for a "transient lazy thyroid system". *Helv. Paediatr. Acta*, 39 (1984) 209-22
- ERENBERG, A., D.L. PHELPS, R. LAM & D.A. FISHER. Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period. *Pediatrics* 53; 1974: 211-6
- FIGO. List of Gynecologic and Obstetrical Terms and Definitions. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 14; 1976: 570-6
- FIGO. Report of the FIGO Committee on Perinatal mortality and morbidity, following a Workshop on Monitoring and Reporting Perinatal Mortality and Morbidity. Geneva, 1982
- FISHER, D.A. & W.D. ODELL. Acute release of thyrotropin in the newborn. *J. Clin. Invest.* 48; 1969: 1670-7
- FISHER, D.A., J.H. DUSSAULT, J. SACK & I.J. CHOPRA. Ontogenesis of hypothalamic - pituitary - thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. *Recent Prog. Horm. Res.* 33; 1977: 59-116
- FISHER, D.A. & A.H. KLEIN. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N.Engl. J. Med.* 304; 1981: 702-12
- GENEESKUNDIGE HOOFDINSPECTIE VAN DE VOLKSGEZONDHEID. Draaiboek screening op PKU en CHT. Leidschendam, 1980
- GESELL, A. & C.S. AMATRUDA. Developmental diagnosis; normal and abnormal child development; 2nd rev. ed. New York etc., Hoeber, 1949. 3rd rev. ed.: Developmental diagnosis; the evaluation and management of normal and abnormal neuropsychological development in infancy and early childhood; ed. by Knobloch & B. Pasamanick. Hagerstown, Md., etc., Harper & Row, 1974
- GLORIEUX, J. & F.A. LAVECCHIO. Psychological and neurological development in congenital hypothyroidism. In: *Congenital hypothyroidism* (Dussault and Walker, Eds). Marcel Dekker, Inc. Butterworths; New York, Basel, London, 1983
- GORDON, M.B. Childhood myxedema of so-called sporadic cretinism in North America. *Endocrinology* 6; 1922: 235
- GRAVE, G.D. Preface. In: *Thyroid Hormones and Brain Development* (G.D. Grave, Ed.). Raven Press, New York, 1977
- HADEED, A.J., L.D. ASSAY, A.H. KLEIN & D.A. FISHER. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without RDS. *Pediatrics* 68; 1981: 494-8
- JACOBSEN, B.B., P. PEITERSSEN & L. HUMMER. Serum concentrations of thyrotropin, thyroid hormones and thyroid hormone binding proteins during acute and recovery stages of idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 68; 1979: 257-64
- KALVERBOER, A.F., J.K. BLEEKER. De mentale en psychomotorische ontwikkeling van bij vroege screening ontdekte patiëntjes met congenitale hypothyreoïdie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 132; 1988: 539-46

- KAPLAN, M.M. Metabolism of thyroid hormones. In Congenital Hypothyroidism (Dussault and Walker, Eds). Marcel Dekker Inc. Butterworths. New York, Basel, London, 1983
- KLEIN, A.H., B. FOLEY, F.M. KENNY & D.A. FISHER. Thyroid hormones and thyrotropin responses to parturition in premature infants with and without respiratory distress syndrome. Pediatrics, 63; 1979: 380
-5
- KLEIN, A.H. & D.A. FISHER. Thyroid physiology in full-term and premature infants. In: Congenital hypothyroidism (Dussault and Walker, Eds). Marcel Dekker, Inc. Butterworths; New York, Basel, London, 1983
- KLEINBAUM, D.G., L.L. KUPPER & H. MORGENSTERN. Epidemiologic research; principles and quantitative methods. Lifetime Learning Publications. Londen. 1982
- KLOOSTERMAN, G.J. Over intra-uteriene groei en de intra-uteriene groeicurve. Mdschr. v. Kindergeneesk. 37; 1969: 209-55
- KOK, J.H., G. HART, E. ENDERT, J.G. KOPPE & J.J.M. DE VIJLDER. Normal ranges of T4 screening values in low birthweight infants. Arch. Dis. Childh. 58; 1983: 190-4
- KOK, J.H. Thyroid function in preterm infants with and without the respiratory distress syndrome. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam, 1985. Krips Repro, Meppel
- LANDELIJKE BEGELEIDINGSCOMMISSIE CHT. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Werkmap voor kinderartsen, bewerkt door de Adviescommissie CHT, 2e uitgave. J.G. Bongers-Schokking, M.H. Gons & W.J. Meijer (Red.). Uitgave: Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, Leiden, 1986
- LIGGINS, G.C. Can the benefits of antepartum corticosteroid treatment be improved? 2nd Van Deventer Symposium. Congresboek. Nijmegen, 1988
- LUCAS, A., J. RENNIE, B.A. BAKER & R. MORLEY. Low plasma triiodothyroxine concentrations and outcome in preterm infants. Arch. Dis. Childh. 63; 1988: 1201-6
- MERCADO, M., V.Y. YU, I. FRANCIS, W. SZYMONOWICZ & H. GOLD. Thyroid function in very preterm infants. Early Hum. Dev. 16; 1988: 131-41
- MEIJER, W.J. Primary T4-screening and prematurity. In: H. Naruse & M. Irie (Eds). Neonatal screening; Proceedings of the Second International Conference on Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism, Tokyo, Aug. 19-22, 1982. Amsterdam, Excerpta Medica (1983a), 17-8
- MEIJER, W.J. Evaluation of screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands (the worth of T4 in screening). In: H. Naruse & M. Irie (Eds). (1983b), 63-4
- MEIJER, W.J. Screening op congenitale hypothyreoïdie; een wetenschappelijk onderzoek. Med. Contact 39; 1984a: 471-4
- MEIJER, W.J. Aanvullingen op het draaiboek screening op PKU en CHT van de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, 1980. Leidschendam, Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid, 1984b
- MEIJER, W.J. Derde interim-verslag over de screening op PKU en CHT. Rapportage aan de Landelijke Begeleidingscommissies PKU en CHT. Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, Leiden, 1985

- MEIJER, W.J. Passagère hypothyroxinemie bij zeer premature kinderen. Verslag van het Zevende Congres Kindergeneeskunde, 23, 24 en 25 oktober 1985a, 285-6
- MEIJER, W.J. Screening op congenitale hypothyreoïdie. Tijdschr. Kindergeneesk. 53; 1985b: 92-8
- MORREALE DE ESCOBAR, G., A. RUIZ-MARCOS & F. ESCOBAR DEL REY. Thyroid hormone and the developing brain. In: Congenital hypothyroidism (Dussault and Walker, Eds), Marcel Dekker, Inc. Butterworths, New York, Basel, London, 1983
- ROVET, T., R. EHRLICH & D. SORBARA. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. J. Pediatr. 110; 1987: 700-4
- SCHLESINGER-WAS, E.A. Ontwikkelingsonderzoek van zuigelingen en kleuters op het consultatiebureau. Proefschrift, Rijksuniversiteit te Leiden, 1981. Kris Repro, Meppel
- SCHLESINGER-WAS, E.A. Longitudinal study of the psychomotor development of a group of infants in child health clinics. T. Soc. Geneeskd. 60; 1982: 602-5
- SCHÖNBERGER, W., W. GRIMM, W. GEMPP & E. DINKEL. Transient hypothyroidism associated with prematurity, sepsis and respiratory distress. Eur. J. Pediatr. 132; 1979: 85-92
- SCHÖNBERGER, W., W. GRIMM, P. EMMRICH & W. GEMPP. Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. Eur. J. Pediatr. 135; 1981: 245-53
- SCHOPMAN, W. Het L-thyroxine gehalte in ponsjes van bloedvlekken op PKU-CHT kaarten in de Nederlandse proefregio. Nucleair Geneesk. Bull. 1; 1979: 4-10
- SCHOPMAN, W., red. Analytische vergelijking van de CHT-laboratoria: rapporten over het 1e t/m 4e kwartaal 1983; met medewerking van E. Endert, H.W. de Kock, J.G.C. van de Meene, J. Rechsteiner, J.F.W. Tertoolen. In opdracht van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven, bewerkt in het Referentie-instituut voor de CHT-screening te Rotterdam
- SCHOPMAN, W., red. Analytische vergelijking van de CHT-laboratoria: rapporten over het 4e kwartaal 1987 t/m 3e kwartaal 1988; met medewerking van E. Endert, J.G. Loeber, J.G.C. van de Meene, J.F.W. Tertoolen. In opdracht van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven, bewerkt in het Referentie-instituut voor de CHT-screening te Rotterdam
- SLUITER, W.J., F. VAN KERSEN, A.K. VAN ZANTEN, H. BEEKHUIS & H. DOORNBOS. A radioimmunoassay of human TSH, employing a solid phase second antibody, and a purified globulin preparation for standardization of nonspecific protein interactions. Clin. Chem. Acta 42; 1972: 255-62
- UHRMANN, S., K.H. MARKS, M.J. MAISELS, Z. FRIEDMAN, F. MURRAY, H. KULIN, M. KAPLAN & R. UTINGER. Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. J. Pediatr. 92; 1978: 968-73
- USHER, R. The respiratory distress syndrome of prematurity, clinical and therapeutic aspects. Pediatr. Clin. North Am. 8; 1961: 525
- VERLOOVE-VANHORICK, S.P., R.A. VERWEY, R. BRAND, J. BENNEBROEK GRAVENHORST, M.J.N.C. KEIRSE & J.H. RUYS. Neonatal mortality risk in relation to gestational age and birthweight. Lancet 1986; i: 55-57

- VERLOOVE-VANHORICK, S.P. & R.A. VERWEY. Project on preterm and small for gestational age infants in the Netherlands 1983; a collaborative survey. Proefschrift, Rijksuniversiteit Leiden, 1987. University Microfilms International 8807276, Ann Arbor, USA
- VERLOOVE-VANHORICK, S.P., R.A. VERWEY. Project On Preterm and Small for gestational age in the Netherlands. Tijdschr. Kindergeneeskd. 56 (1988) 40-2
- VERLOOVE-VANHORICK, S.P., D.M. VAN ZEBEN-VAN DER AA, R.A. VERWEY, R. BRAND, J.H. RUYSS. The male disadvantage in very low birthweight infants: does it really exist? (aangeboden Eur. J. Pediat.)
- VRIES, L.S. DE, J.Z. HECKMATT, J.M. BURRIN, L.M.S. DUBOWITZ & V. DUBOWITZ. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. Arch. Dis. Childh. 61; 1986: 862-6
- WERKGROEP VAN WIECHEN. Ontwikkelingsonderzoek op het consultatiebureau. Werkboek bij het herziene Van Wiechenschema. Drukkerij Schuttersmagazijn B.V., Kampen. Kruisvereniging West Overijssel, 1983
- WHO. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Acta Obstet. Gynaecol. Scand. 56; 1977: 247-53
- WOLTER, R., P. NOEL, P. DE COCK, M. CRAEN, C. ERNOULD, P. MALVAUX, F. VERSTRAETEN, J. SIMONS, S. MERTENS, M. VAN BROECK & M. VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX. Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. Acta Paediatr. Scand. (Suppl.) 277; 1979: 41
- ZEBEN-VAN DER AA, D.M. VAN, S.P. VERLOOVE-VANHORICK, R. BRAND, J.H. RUYSS. Morbidity of very low birthweight infants at corrected age of two years in a geographically defined population. Report from Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants in the Netherlands. Lancet 1; 1989a: 253-5
- ZEBEN-VAN DER AA, D.M. VAN. Outcome at 2 years of age in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. Results from the nationwide collaborative follow-up study: Project On Preterm and Small for gestational age infants, POPS, 1983. Proefschrift, Rijksuniversiteit Leiden, 1989 (in druk)

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AGA	= appropriate for gestational age
BPD	= bronchopulmonale dysplasie
CHT	= congenitale hypothyreoïdie
CZS	= centraal zenuwstelsel
ICH	= intra-craniële bloeding
IRDS	= idiopathisch respiratoir distress syndrome
LGA	= large for gestational age
NTI	= non-thyroidal illness
O.R.	= odds ratio
P.A.J.	= Provinciaal Arts Jeugdgezondheidszorg
P.G.E.A.	= provinciale en grootstedelijke entadministraties
P.H.	= passagère hypothyroxinemie (voorbijgaand lage waarden van T4)
PKU	= fenylketonurie
POPS	= Project Onderzoek Prematuritas en Small-for-gestational-age
SGA	= small for gestational age
rT3	= reverse T3 (3, 3', 5'-triiodothyronine)
TBG	= thyroxine binding globulin
TRH	= thyrotropin releasing hormone
TSH	= thyroid stimulating hormone
TSH,1	= TSH in de eerste meetperiode (5-17 dagen)
TSH,2	= TSH in de tweede meetperiode (18-39 dagen)
T3	= triiodothyronine (3, 5, 3'-triiodothyronine), een schildklierhormoon
T4	= thyroxine, een schildklierhormoon
T4,1	= T4 in de eerste meetperiode (5-17 dagen)
T4,2	= T4 in de tweede meetperiode (18-39 dagen)
VLBW	= very low birthweight (< 1500 gram)
VP/VLBW	= very preterm/very low birthweight (zwangerschapsduur < 32 weken en/of een geboortegewicht < 1500 gram).

DEFINITIES

De volgende definities en aanbevelingen zijn gegeven door de World Health Organization (WHO, 1977) en aanvaard door de FIGO (1976, 1982).

Zwangerschapsduur: de zwangerschapsduur wordt berekend vanaf de eerste dag van de laatste normale menstruatie. De zwangerschapsduur wordt uitgedrukt in voltooide dagen of voltooide weken (bijvoorbeeld: van gebeurtenissen die plaatsvinden 280 tot en met 286 dagen na het begin van de laatste menstruatie wordt gezegd dat zij hebben plaatsgevonden bij een zwangerschapsduur van 40 weken).

Vroeggeboren: de zwangerschapsduur is korter dan 37 weken (minder dan 259 dagen).

Zeer vroeggeboren: de zwangerschapsduur is korter dan 32 voltooide weken (minder dan 224 dagen) (deze definitie is ontleend aan Verloove-Vanhorick en Verwey, 1987).

Geboortegewicht: het eerste gewicht van de pasgeborene na de geboorte. Dit gewicht dient bij voorkeur te worden gemeten binnen het eerste uur na de geboorte voordat een verandering van het postnatale gewicht van betekenis is opgetreden.

Laag geboortegewicht (LBW): 500 gram tot minder dan 2500 gram (tot en met 2499 gram).

Zeer laag geboortegewicht (VLBW): 500 gram tot minder dan 1500 gram (tot en met 1499 gram).

Small for gestational age (SGA): het geboortegewicht-naar-zwangerschapsduur ligt beneden de 10e percentiel volgens de Amsterdamse groeidiagrammen (Kloosterman, 1969).

Appropriate/large for gestational age (AGA/LGA): het geboortegewicht-naar-zwangerschapsduur ligt boven de 10e percentiel van de Amsterdamse groeidiagrammen (Kloosterman, 1969).

De laboratoria voor de screening op PKU in 1983

Alkmaar	Metiusgracht 30
Amsterdam	Nieuwe Achtergracht 100
Arnhem	Wagnerlaan 55
Deventer	Dr. H.G. Gooszenstraat 1
Eindhoven	Herman Gorterlaan 2
Enschede	Burg. Edo Bergsmalaan 1
Goes	Valckerslotlaan 149
Gouda	Graaf Florisweg 77
's-Gravenhage	Lijnbaan 32
Groningen	v. Ketwich Verschuurlaan 92
Haarlem	Nieuwe Gracht 124
Heerlen	Henri Dunantstraat 5
Leeuwarden	Jelsumerstraat 6
Leiden	Rijnsburgerweg 10
Nijmegen	St. Annastraat 289
Rotterdam	Schiedamsedijk 95
Tilburg	Jan van Beverwijkstraat 2a
Bilthoven (RIV)	A. van Leeuwenhoeklaan 9

De laboratoria voor de screening op CHT in 1983

Amsterdam	Endocrinologisch laboratorium, Wilhelmina Gasthuis Drs. E. Endert
Bilthoven	Rijksinstituut voor de Volksgezondheid hoofd van de betreffende afdeling: Dr. J. Rechsteiner
Rotterdam	Endocrinologisch laboratorium, Bergwegziekenhuis Dr. W. Schopman
Zwolle	Isotopen laboratorium Sophia Ziekenhuis Ir. H.W. de Kock Dr. J.G.C. van de Meene
Vught	Laboratorium voor nucleaire geneeskunde 'Voorburg' J.F.W. Tertoolen

De Provinciaal Artsen Jeugdgezondheidszorg in 1983

Mevr. M.S. Laurent de Angulo, kinderarts
Prov. Utrechtse Kruisvereniging

Dr. H.W.A. Voorhoeve, kinderarts
Prov. Kruisvereniging Zuid-Holland

D.J.A. Bolscher, jeugdarts
Prov. Kruisvereniging Gelderland

Mevr. E. Brouwers-de Jong, jeugdarts
Kruisvereniging West-Overijssel

Th.J. van Dam, arts
Kruisvereniging Flevoland

Mevr. D.D. van Fraassen, jeugdarts
Prov. Ver. Het Zeeuwse Kruis

Mevr. R.S. Boeken Kruger-Mangunkusumo, arts
Stichting Samenwerkende Kruisverenigingen, Rotterdam

Mevr. Th. G. Jansen, arts
Provinciale Groningse Vereniging "Het Groene Kruis"

Dr. F. Muller, arts
Provinciale Friese Kruisvereniging

J. Bol, arts
Provinciale Kruisvereniging Noord-Holland

H. Bottema, jeugdarts
Provinciale Drentse Kruisvereniging

H.P.S. Verhagen, kinderarts
Provinciale Vereniging Het Limburgse Groene Kruis

Dr. C.P.J. Le Nobel
GG&GD van Amsterdam, afdeling Jeugdgezondheidszorg

P.B. Schuil, jeugdarts
Kruisvereniging Twente

Dr. A.J. Swaak
Provinciale Noord-Brabantse Kruisvereniging

De entadministrateurs ten tijde van het onderzoek (1983)

Groningen	P.A. Schimmel
Friesland	K. Andringa
Drenthe	W.G. Schut
Overijssel	J. Eikenaar
Gelderland	H. Kops
Utrecht	G. Bovenhuis
Noord-Holland	B.A.P. Maas
Zuid-Holland	J.D. Weggemans
Zeeland	Mw. M.S. Hoste
Noord-Brabant	E. v.d. Wolf
Limburg	F.Ch.M. Sampers
Amsterdam	J.M. Pel
Rotterdam	R. Oei

BIJLAGE 6

De onderzoekspopulatie

	Totaal	Geboortedatum		
		vóór 1-7-83	op of na 1-7-83 totaal	% van POPS-bestand (567)
(In POPS, exclusief eersteweekssterfte)	(1072)	(505)	(567)	(100)
In NIPG-onderzoek: totaal	790	288	502	88,5
Uitsluitingen uit gehele onderzoek:				
- permanente pri- maire CHT	1	1	-	
- substitutie	5	2	3	
- lethale conge- nitale malfor- matie	1	-	1	
- subtotaal	7	3	4	
In NIPG-bestand, na de uitsluitingen	783	285	498	87,8
Verwijderd vanwege ontbrekende gegevens:				
- T4,1	56	34	22	
- zwangerschapsduur	3	2	1	
- subtotaal	59	36	23	
Resterend voor de analyse	724	249	475	83,8
Resterend voor de analyse op de leef- tijd van 8 dagen	724			
Overleden vóór de leeftijd van 2 jaar	50			
Kinderen met een congenitale aandoe- ning, die leidt tot handicap	6			
Verwijderd vanwege onbekend aantal da- gen ademhalingson- dersteuning	1			
Resterend voor de analyse op de leeftijd van 2 jr	667			
Handicap onbekend	17			
Resterend voor de analyse met als uitkomst „handi- cap“	650			

De onderzoekspopulatie

	Totaal
Resterend voor de analyse op de leeftijd van 2 jr	667
Gegevens van de psychomotorische ontwikkeling onvolledig/ontbrekend	104
Resterend voor de analyse van de psychomotorische ontwikkeling	563

BIJLAGE 7A

De kenmerken en de representativiteit van de onderzoekspopulatie

	Onderzoekspopulatie		POPS-bestand (met uitsluiting van kinderen die zijn overleden vóór de leeftijd van 8 dagen)	
	n	%	n	%
<u>totaal aantal</u>	724		1072	
<u>geslacht</u>				
man	374	51,7	558	47,9
vrouw	350	48,3	513	52,1
onbekend	0		1	
<u>zwangerschapsduur (weken)</u>				
(onbekend)	(0)		(3)	
gemiddelde	30,8		31,0	
standaarddeviatie	2,6		2,6	
mediaan	30,7		30,9	
<u>geboortegewicht (gram)</u>				
(onbekend)	(0)		(0)	
gemiddelde	1266		1298	
standaarddeviatie	262		289	
mediaan	1280		1320	
<u>geboortegewicht naar zwangerschapsduur</u>				
SGA	278	38,4	396	36,9
AGA/LGA/onbekend	446	61,6	676	63,1
<u>Apgar-score</u>				
goed	598	82,6	870	81,2
slecht	77	10,6	130	12,1
onbekend	49	6,8	72	6,7
<u>IRDS</u>				
nee	426	58,8	629	58,7
ja	298	41,2	443	41,3
<u>ICH en/of convulsies</u>				
nee	569	78,6	843	78,6
ja	155	21,4	229	21,4
<u>klinische sepsis</u>				
nee	484	66,9	697	65,0
ja	240	33,1	375	35,0
<u>aantal dagen ademhalingsondersteuning</u>				
0	341	47,2	513	47,9
1 t/m 7	202	27,9	298	27,8
8 t/m 28	145	20,1	214	20,0
≥ 29	35	4,8	46	4,4
subtotaal	723	100	1071	100
(onbekend)	(1)	(0,1)	(1)	(0,1)

	Onderzoekspopulatie		POPS-bestand (met uitsluiting van kinderen die zijn overleden vóór de leeftijd van 8 dagen)	
	n	%	n	%
<u>gewichtstoename (gram/dag)</u>				
25 ≤	79	11,6	12,1	12,3
20 ≤ < 25	249	36,6	361	36,8
15 ≤ < 20	287	42,2	400	40,8
≤ 15	65	9,6	98	10,0
(onbekend)	(44)		(192)	
<u>hoogste bilirubine waarde</u>				
-100	21	3,0	34	3,3
101-150	168	23,8	240	23,1
151-200	336	47,6	482	46,4
201-250	141	20,0	215	20,7
251-300	37	5,2	59	5,7
> 300	3	0,4	9	0,9
subtotaal	706	100	1039	100
gemiddelde	176		178	
standaarddeviatie	44		46	
mediaan	173		175	
(onbekend)	(18)	(2,5)	(33)	(3,1)
<u>overleden</u>				
< 28 dagen	18	2,5	46	4,3
29 dagen - 2 jaar	32	4,4	57	5,3
totaal	50	6,9	103	9,6
<u>overlevend</u>				
geen handicap	532	80,9	774	82,0
handicap t.g.v. cong.afw.				
- licht	3	0,5	7	0,7
- ernstig	3	0,5	9	0,9
overige handicap				
- licht	79	12,0	104	11,0
- ernstig	40	6,1	50	5,2
subtotaal	657	100	944	100
(onbekend)	(17)		(25)	
totaal	674		969	

De kenmerken van de onderzoekspopulatie op de leeftijd van 24 maanden

	Onderzoekspopulatie			
	met bekende handicap		met bekende globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling	
	n	%	n	%
<u>totaal aantal</u>	650		563	
<u>geslacht</u>				
man	321	49,4	280	49,7
vrouw	329	50,6	283	50,3
(onbekend)				
<u>zwangerschapsduur (weken)</u>				
gemiddelde	31,0		31,0	
standaarddeviatie	2,6		2,6	
mediaan	30,9		30,9	
<u>geboortegewicht (gram)</u>				
gemiddelde	1277		1275	
standaarddeviatie	256		257	
mediaan	1300		1290	
<u>geboortegewicht naar zwangerschapsduur</u>				
SGA	256	39,4	228	40,5
AGA/LGA/onbekend	394	60,6	335	59,5
<u>Apgar-score</u>				
goed	545	83,8	471	83,7
slecht	66	10,2	59	10,5
onbekend	39	6,0	33	5,9
<u>IRDS</u>				
nee	390	60,0	342	60,7
ja	260	40,0	221	39,3
<u>ICH en/of convulsies</u>				
nee	525	80,8	466	82,8
ja	125	19,2	97	17,2
<u>klinische sepsis</u>				
nee	438	67,4	392	69,6
ja	212	32,6	171	30,3
(onbekend)				
<u>aantal dagen ademhalingsondersteuning</u>				
0	325	50,0	287	50,1
1 t/m 7	186	28,6	163	28,9
8 t/m 28	115	17,7	95	16,8
> 29	24	3,7	18	3,2

	Onderzoekspopulatie			
	met bekende handicap		met bekende globale indicator voor de psychomotorische ontwikkeling	
	n	%	n	%
<u>gewichtstoename</u>				
<u>(gram/dag)</u>				
25 <=	74	11,6	65	11,7
20 < <= 25	238	37,3	210	37,9
15 < <= 20	272	42,6	230	41,6
< 15	54	8,5	49	0,8
(onbekend)	(12)		(9)	
<u>hoogste bilirubinewaarde</u>				
-100	16	2,5	13	2,4
101-150	148	23,4	133	24,2
151-200	304	48,0	269	49,0
201-250	130	20,6	104	18,9
251-300	33	5,2	30	5,5
>= 300	2	0,3		
subtotaal				
gemiddelde	177			
standaarddeviatie	44			
mediaan	173			
(onbekend)	(17)		(14)	
<u>wel/niet handicap</u>				
geen handicap	532	81,8	461	81,9
handicap:				
- licht	78	12,0	68	12,1
- ernstig	40	6,2	34	6,0
- totaal	118	18,2	102	18,1

De doodsoorzaken bij de 18 kinderen die zijn overleden vóór of op de leeftijd van 28 dagen.

Necrotiserende enterocolitis (NEC): 3 x

NEC met darmperforatie: 1x

IRDS: 2x

ICH: 2x

ICH en IRDS: 1x

ICH en IRDS en BPD: 1x

ICH en sepsis en NEC: 2x

ICH en meningitis: 1x

IRDS, BPD, ICH, hersenstambloeding: 1x

coarctatio aortae, hypertensie, ICH: 1x

iatrogene harttamponade na operatie voor meconiumileus: 1x

"immaturitas" (25 weken, 950 gram): 1x

"slechte conditie" o.a. verslechterende nierfunctie (30 w., 640 g.): 1x.

De doodsoorzaken bij de 32 kinderen die zijn overleden na de leeftijd van 28 dagen en vóór de leeftijd van 2 jaar.

IRDS: 1x
BPD (bronchopulmonale dysplasie): 5x
IRDS, BPD: 1x
BPD met cor pulmonale: 1x
BPD en open ductus Botalli: 1x
BPD en decompensatio cordis: 1x
ICH: 1x
hersentaminfarct, draindysfunctie na ICH graad 4: 1x
ICH (graad 4), neurologische afwijkingen: 1 x
IRDS en ICH: 1x
coronair fistel, transmuraal infarct: 1x
wiegedood: 9x
meningitis: 1x
"griep" bij congenitale afwijkingen (dwerggroei) (geen obductie): 1x
waterpokken (bij obductie geen nieuwe gezichtspunten): 1x
mors subita bij galgangatresie: 1x
Down syndroom, bradycardie: 1x
aspiratie (obductie: geen nieuwe gezichtspunten): 1x
non-accidental injury: 1x
multipale congenitale afwijkingen, nierinsufficiëntie: 1x.

De zes kinderen die zijn uitgesloten uit de analyse met uitkomst handicap.

De zes kinderen die op grond van een congenitale aandoening zijn uitgesloten uit de analyse met uitkomst handicap, zijn de volgende:

3 kinderen met een minor handicap:

- 2 x heupdysplasie
- syndroom van Seckel (gezichtshypoplasie, vooruitstekende neus, microcephalie, multipale gewrichts- en skeletafwijkingen).

3 kinderen met een major handicap:

- syndroom van Down
- Charge syndroom (Coloboma, Heart, Atresia choanae, Renal defects, Growth en Ear (shape, neurosensory and conductive hearing loss))
- foetaal alcohol syndroom met coarctatio aortae.