

# De Pinkeltjestudie

## Ontwikkelingsrisico's van matig premature kinderen

*Jorien Kerstjens, Symen Reijneveld,  
Andrea de Winter, Arend Bos*

In Nederland worden 7-8% van alle kinderen te vroeg geboren. Hiervan is 75-85% geboren tussen de 32 en 37 weken zwangerschapsduur. Lang is gedacht dat deze kinderen geen blijvende gevolgen van hun prematuriteit zouden ondervinden, in tegenstelling tot ernstig prematuren (<32 weken zwangerschapsduur). De resultaten van het Pinkeltje-onderzoek, een grote Nederlandse prospectieve cohortstudie, laten zien dat 8,3% van de matig prematuren bij aanvang van de schoolperiode ontwikkelingsproblemen had. Zij hebben een mindere goede fijne motoriek, communicatie en persoonlijk-sociaal functioneren. De kans op ontwikkelingsproblemen op vierjarige leeftijd nam toe naar mate het kind vroeger werd geboren. Maternale obesitas, mannelijk geslacht, intra-uteriene groeiretardatie, meerlingzwangerschap en postnatale hypoglycemie verhoogden de kans op ontwikkelingsproblemen.

### Inleiding en vraagstellingen

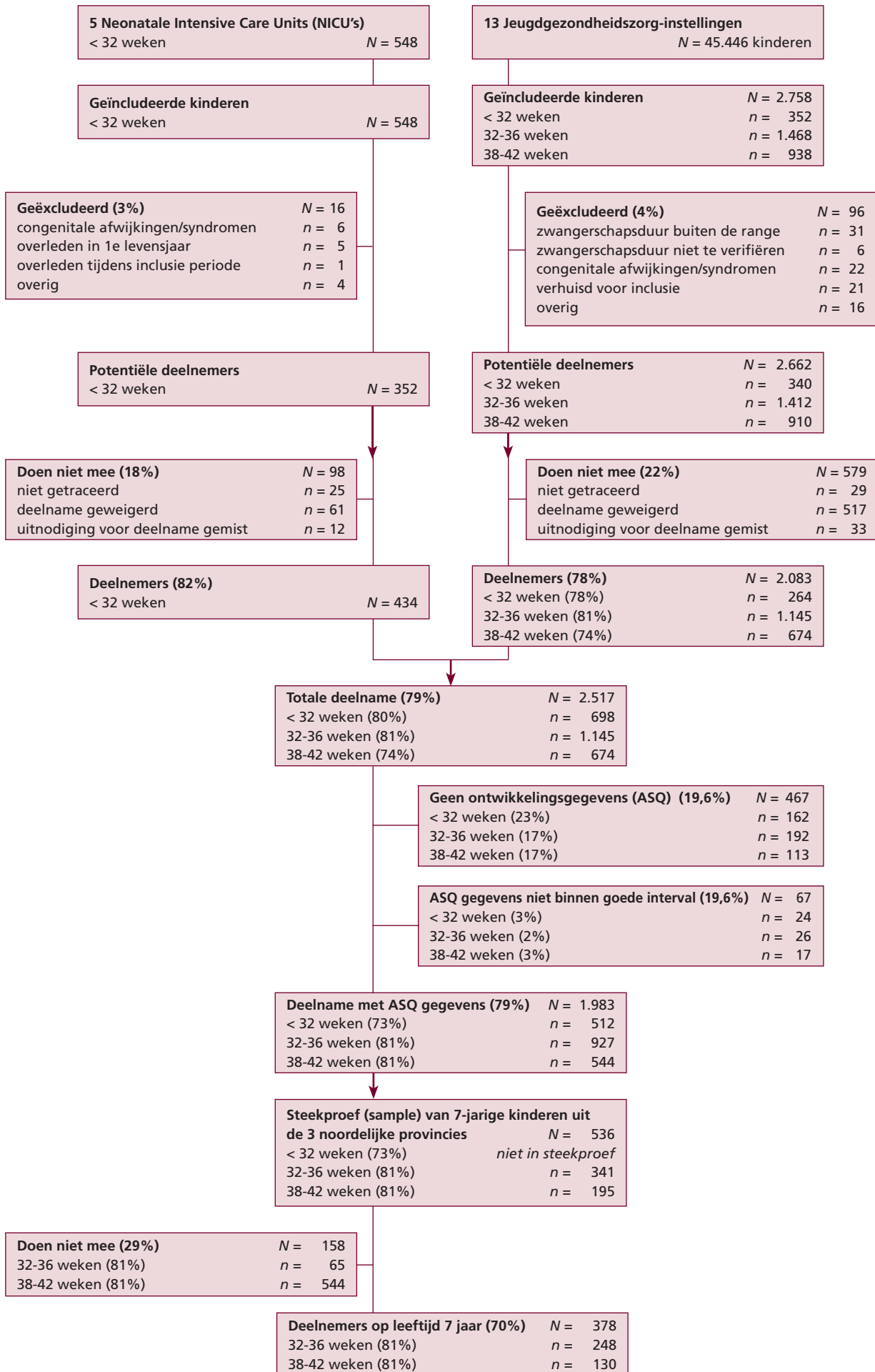
In dit artikel is matige vroeggeboorte gedefinieerd als 32+0 – 35+6 weken zwangerschapsduur.

Terwijl de incidentie van ernstige vroeggeboorte al decennia vrij stabiel is, is de incidentie van matige vroeggeboorte in de laatste decennia sterk toegenomen<sup>[1]</sup>. Dit is een gevolg van frequenter obstetrisch ingrijpen in hoogrisicozwangerschappen, veranderingen in gezondheidsgedrag van vrouwen in de vruchtbare leeftijd, toename van de leeftijd waarop vrouwen zwanger worden, toename van het aantal meerlingen, en meer kinderen die geboren zijn na kunstmatige voortplantingstechnieken<sup>[1]</sup>. Daarnaast kan

---

*Dr. J.M. Kerstjens is kinderarts-neonatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Beatrix Kinderziekenhuis; Dr. S.A. Reijneveld is hoogleraar sociale geneeskunde, sociaal-geneeskundige/epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Gezondheidswetenschappen; Dr. A.F. de Winter is epidemioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Gezondheidswetenschappen en Dr. A.F. Bos is hoogleraar neonatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Beatrix Kinderziekenhuis.*

Figuur 1. Inclusie procedures Pinkeltjesstudie



de veronderstelling een rol spelen dat het een paar weken voor de uitgerekende datum opwekken van de geboorte geen consequenties heeft voor de ontwikkeling van het kind later<sup>[1]</sup>.

Matig prematuren zien er bij de geboorte relatief gezond uit en hebben meestal geen ernstige complicaties waarvoor ze moeten worden opgenomen op een neonatale intensive care unit (NICU). Ze hebben meestal geen intracerebrale bloedingen of periventriculaire leucomalacie (beschadiging witte stof door ischemie), al worden ze in tegenstelling tot ernstig prematuren hier niet routinematig op onderzocht. Na ontslag worden ze al snel overgedragen aan de preventieve jeugdgezondheidszorg (JGZ). Dit is in tegenstelling tot de nazorg voor ernstig prematuren. Deze worden na ontslag juist langdurig gevolgd vanwege het bekende verhoogde ontwikkelingsrisico en daarbij ook neuropsychologisch getest.

In de laatste tien jaar is er toenemende zorg dat matig prematuren mogelijk wel degelijk ook een verhoogd ontwikkelingsrisico zouden kunnen hebben<sup>[2]</sup>. Bestaat er bijvoorbeeld ergens een drempelwaarde bij een bepaalde zwangerschapsduur, waaronder de associatie lineair toeneemt met verder afnemende zwangerschapsduur? Voor ernstig prematuren was al bekend dat pre-existente maternale factoren en zwangerschapsgerelateerde factoren het risico verhogen op ontwikkelingsproblemen later<sup>[3]</sup>. Het was echter niet bekend of we deze kennis konden extrapoleren naar matig prematuren, omdat matig prematuren minder te vroeg, en om andere redenen te vroeg geboren worden. Het gaat om factoren als leeftijd van de moeder, hypertensie, vaginaal bloedverlies na het eerste trimester, obesitas, maternale diabetes, mannelijk geslacht van het kind, intra-uteriene groeiachterstand (IUGR), meerlingzwangerschap, chorioamnionitis, en (spoed)keizersnede<sup>[3]</sup>.

Een belangrijke vraag is daarom welke ontwikkelingsproblemen – en in welke mate – zich op latere leeftijden voordoen bij kinderen die matig te vroeg geboren zijn. Dit kan aangrijpingspunten opleveren voor een betere en vroegere opsporing en behandeling. Deze kennis kan ook helpen om onderliggende oorzaken en mechanismen te ontrafelen. Dit leidde tot de volgende onderzoeksvragen.

1. Hebben matig prematuren meer ontwikkelingsproblemen dan atermen kinderen op vierjarige leeftijd, op welke domeinen betreffen deze problemen zich en hoe is dit in vergelijking met ernstig-vroeggeborenen?
2. Wat is het verband tussen afnemende zwangerschapsduur en risico op ontwikkelingsproblemen op vierjarige leeftijd?
3. Welke antenatale factoren zijn voor matig vroeggeborenen geassocieerd met ontwikkelingsproblemen op vierjarige leeftijd?
4. Welke postnatale factoren zijn voor matig vroeggebo-

renen geassocieerd met ontwikkelingsproblemen op vierjarige leeftijd?

5. Hebben matig vroeggeborenen meer neuropsychologische en motorische problemen dan atermen kinderen op zevenjarige leeftijd?

### Onderzoeksopzet

Dertien Nederlandse instellingen voor Jeugdgezondheidszorg (JGZ) hebben alle dossiers van het jaarcohort van 1 januari 2002 t/m 31 december 2002 of van 1 juni 2002 t/m 31 mei 2003 verzameld. In totaal waren dit 45.446 dossiers (25% van een Nederlands jaarcohort). Alle kinderen geboren voor 36 weken, zonder congenitale afwijkingen, congenitale infecties of syndromen werden geïncludeerd. Na iedere twee premature kinderen werd het eerstvolgende aterm geboren kind uit dezelfde kaartenbak (zwangerschapsduur 38-42 weken) uit hetzelfde geboortecohort, als controle geïncludeerd. Deze gelaagde steekproef is verrijkt met alle ernstig prematuren tussen 1 januari 2003 en 31 december 2003 in vijf van de tien Nederlandse NICU's, voor zover ze niet ook al in de steekproef van de JGZ-instellingen waren opgenomen. De ouders van al deze kinderen (N=3306) zijn tijdens hun laatste geplande bezoek aan het consultatiebureau (kinderen op de leeftijd van 43-49 maanden) benaderd voor de name<sup>[4]</sup>.

Uiteindelijk zijn er 2517 kinderen geïncludeerd, waarvan de ouders van 2050 kinderen zowel aan het onderzoeksdeel over groei hebben meegedaan als aan het onderzoeksdeel over ontwikkeling op de leeftijd van vier jaar. De ouders van deze kinderen hebben voor hun bezoek aan het consultatiebureau meerdere vragenlijsten ingevuld, waaronder de Ages and Stages Questionnaire (ASQ)<sup>[4]</sup>, daarnaast zijn er gegevens vanuit alle ziekenhuizen (N=60), de JGZ-instellingen en de landelijke Perinatale Registratie Nederland (PRN) opgevraagd. Tenslotte is een random sample van de matig prematuur en matuur geboren kinderen uitgebreid neuropsychologisch getest op zevenjarige leeftijd (N=378). De inclusie procedure met de aantallen kinderen is samengevat in figuur 1.

### Resultaten

#### Ontwikkeling van matig te vroeg geboren kinderen op vierjarige leeftijd vergeleken met zowel ernstig premature als atermen kinderen

8,3% van de matig prematuren had volgens de ASQ-totaalscore ontwikkelingsproblemen bij aanvang van school (figuur 2) [5]. Voor atermen kinderen was dit 4,3% en voor ernstig prematuren 14,9%. Daarbij hadden matig prematuren vaker problemen met fijne motoriek, communicatie en persoonlijk-sociaal functioneren. Matig prematuren hadden niet vaker problemen dan atermen kinderen met grove motoriek of probleemoplossing, wat

**Tabel 1.** Relatie tussen een ASQ-totaalscores en ASQ-domeinscores en aantal weken te vroeg geboren, in vergelijking met op tijd geboren zijn: odds ratio's (OR), betrouwbaarheidsintervallen (BI) en p waarden in univariate en multivariate logistische regressie analyses.

Domein	Univariaat			Multivariaat b		
	OR	BI	p	OR	BI	p
ASQ-totaalscore	1.14	1.09-1.19	< 0.0001	1.13	1.08-1.18	< 0.0001
Fijne motoriek	1.12	1.07-1.17	< 0.0001	1.13	1.08-1.18	< 0.0001
Grove motoriek	1.14	1.09-1.19	< 0.0001	1.13	1.08-1.19	< 0.0001
Communicatie	1.10	1.06-1.14	< 0.0001	1.08	1.04-1.13	< 0.0001
Persoonlijk-sociaal	1.14	1.08-1.19	< 0.0001	1.13	1.07-1.19	< 0.0001
Probleemoplossing	1.10	1.05-1.15	< 0.0001	1.10	1.05-1.16	< 0.0001

a op tijd geboren kinderen (38+0- 41+6 weken), gedefinieerd als nul weken te vroeg  
b gecorrigeerd voor geslacht, SGA, opleiding vader, opleiding moeder, etniciteit, en onderdeel meerling.

bij ernstig prematuren wel het geval was. Verder bleek dat er geen sprake was van een 'drempelwaarde' maar dat het risico op ontwikkelingsproblemen exponentieel toenam met afnemende zwangerschapsduur tussen 25 en 36 weken [6] (figuur 3 en tabel 1). Ontwikkelingsproblemen betroffen hierbij de ASQ-totaal score en ook de scores op alle onderliggende ASQ-domeinen. Deze resultaten veranderden niet na correctie voor confounders waaronder opleiding beide ouders, etniciteit, geslacht, meerlingstatus, en Small for Gestational Age (SGA) (tabel 1).

Dit impliceert enerzijds dat er geen 'veilige' grens is wat betreft kortere zwangerschapsduur, waarboven prematuriteit met zekerheid niet leidt tot ontwikkelingsproblemen. En daarnaast dat extreme prematuriteit op de grens van de levensvatbaarheid bij uitstek de grootste risico's zal hebben op langdurige gevolgen voor de ontwikkeling.

### Samenhang met antenatale factoren

Drie van de vier onderzochte foetale factoren bleken samen te hangen met het risico op ontwikkelingsproblemen, te weten: SGA, mannelijk geslacht en onderdeel zijn van een meerling. Obesitas was de enige maternale factor geassocieerd met ontwikkelingsrisico in deze groep [6]. Chronische tekorten aan zuurstof en voedingsstoffen tijdens de foetale periode die leiden tot SGA kunnen mogelijk de groei en opbouw van het brein blijvend beïnvloeden en daardoor ook leiden tot ontwikkelingsproblemen [7]. Het grotere risico voor jongens komt waarschijnlijk door zowel een hoger biologisch risico, als door een hoger risico op postnatale complicaties, zoals bij ernstig premature kinderen [8]. Het verhoogde risico voor

meerlingen is lastig te verklaren, maar blijft ook bestaan na correctie voor premature geboorte en IUGR. Waarschijnlijk heeft dit zowel antenatale als postnatale oorzaken. De bevinding dat obesitas van de moeder samenhangt met ontwikkelingsrisico's is relatief nieuw. Onderliggende mechanismen hiervan zijn nog niet duidelijk [9]. Een residu van omgevingsfactoren kan een rol spelen, ondanks de correctie voor sociaaleconomische status en leefstijlfactoren. Ook kan het genetisch of metabool bepaald zijn of gerelateerd zijn aan een chronische infectie van de placenta.

### Associaties met postnatale factoren

Matig vroeggeborenen hebben een relatief hoge incidentie van veel voorkomende neonatale problemen, zoals (mild) zuurstoftekort tijdens de geboorte, ademhalingsproblemen, hypoglycemie, hyperbilirubinemie (geelzien), apneu's, ondertemperatuur en voedingsproblemen. Niet al deze problemen zijn ernstig genoeg voor een opname op een NICU. In ons onderzoek was voor matig prematuren alleen hypoglycemie (minstens één glucosewaarde < 1,7 mmol/l) geassocieerd met een verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen op de leeftijd van vier jaar [10]. Er was tevens een dosis-respons-effect tussen laagste gemeten glucosewaarde en kans op ontwikkelingsproblemen. Geen ander veelvoorkomend neonataal probleem had voor matig prematuren een verband met ontwikkelingsproblemen op vierjarige leeftijd – NICU-opname op zichzelf ook niet. Het feit dat alleen hypoglycemie samenhangt met ontwikkelingsproblemen weerlegt de veronderstelling dat vooral de matig vroeggeborenen die zo ziek zijn dat opname op

een NICU nodig was, degenen zullen zijn met problemen later. Dit kan belangrijke consequenties hebben voor zorg en preventie voor deze groep in de toekomst. Daarnaast is het opmerkelijk dat andere postnatale factoren zoals geelzien en respiratoire insufficiëntie of sepsis, in onze studie niet geassocieerd waren met ontwikkelingsproblemen. Dit contrasteert met het effect van deze factoren bij ernstig vroeggeborenen. Dat heeft, denken wij, te maken met het moment van optreden binnen de hersenontwikkeling.

### Ontwikkeling op de leeftijd van zeven jaar

Matig prematuren hadden lagere scores dan atermen kinderen op bepaalde onderdelen van intelligentietesten<sup>[11]</sup>. De verschillen waren het grootst op de intelligentietestonderdelen voor visuospatieel redeneren (blokpuzzels leggen) en executieve functies (hogere controlefuncties van de hersenen zoals plannen, prioriteren, en eigen gedrag bijsturen aan hand van een situatie). Matig prematuren hadden ook vaker klinisch relevante lage scores (lager dan het tiende percentiel) op één onderdeel van de intelligentietesten (visuospatieel redeneren) en op executieve functies. Deze resultaten komen overeen met die van meerdere recente studies die allemaal een

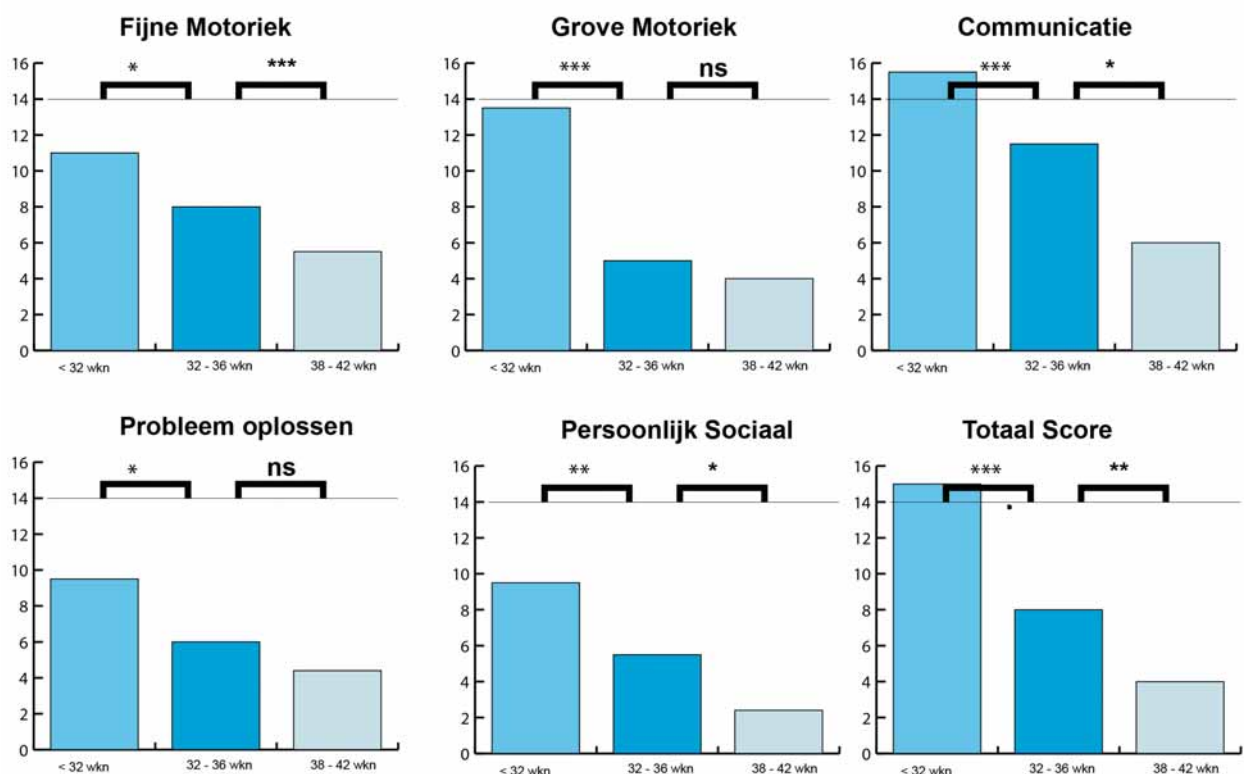
verhoogd percentage schoolproblemen en/of noodzaak van extra begeleiding vonden voor matig prematuren<sup>[12]</sup>. Onze studie levert meer inzicht in de ontwikkelingsdomeinen die hierbij betrokken zijn.

### Verklaringen

Hoogstwaarschijnlijk liggen er meerdere pathofysiologische mechanismen ten grondslag aan de ontwikkelingsproblemen van matig prematuren. Zij volgen uit de cascade van enerzijds ongunstige antenatale factoren die geassocieerd zijn met vroeggeboorte en anderzijds postnatale schade<sup>[2]</sup>. Daarnaast vindt het laatste deel van de hersengroei voor deze kinderen plaats buiten de baarmoeder, waarbij het kind een scala aan prikkels (pijn, stress, geluid, licht) ondergaat<sup>[13]</sup>. Hierdoor ontstaat een gestoorde uitrijping van de hersenen, deels door zuurstof en nutriëntentekort en een teveel aan schadelijke stoffen zoals vrije radicalen, met afsterven of onvoldoende uitrijpen van bepaalde hersencellen. We speculeren dat het verband tussen toename van ontwikkelingsproblemen en afnemende zwangerschapsduur te maken heeft met de exponentiele toename in cerebrale connectiviteit in deze periode, waaronder toenemende synapsvorming, neuronale en axonale

**Figuur 2.** Percentages kinderen met abnormale ASQ-totaalscores en ASQ-domeinscores: matig vroeggeborenen vergeleken met ernstig vroeggeborenen en op tijd geboren kinderen op de leeftijd van 4 jaar.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  n.s = niet significant



groei, en rijping van neurochemische en enzymatische processen<sup>[14]</sup>.

### Implicaties

Onze onderzoeksresultaten hebben vier belangrijke implicaties.

Ten eerste is er dus geen veilige ondergrens qua zwangerschapsduur waarboven vroeggeboorte geen verhoogd ontwikkelingsrisico zal opleveren. Op dit moment zijn er ook grote bevolkingsonderzoeken waarbij kinderen geboren bij 37 en 38 weken eveneens een verhoogde kans op ontwikkelingsproblemen blijken te hebben ten opzichte van kinderen geboren bij 39-41 weken<sup>[15]</sup>.

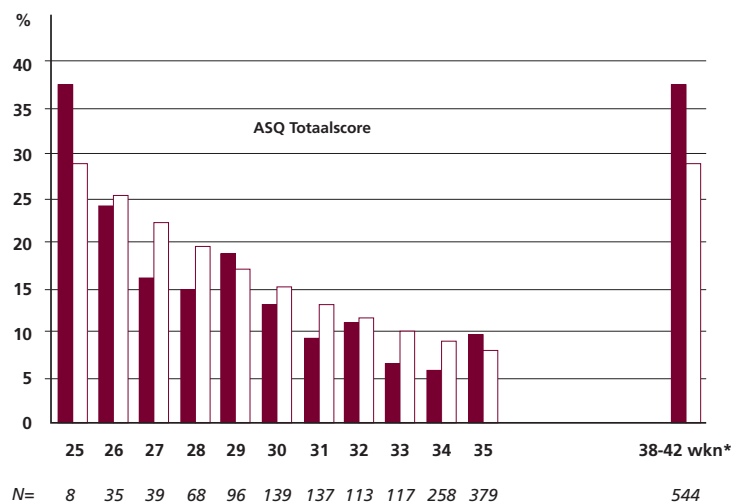
De tweede implicatie omvat preventie van vroeggeboorte

harde indicaties voor iatrogeen inleiden van de baring, zijn er ook minder harde indicaties. Daarbij zal steeds het risico van laten voortduren van de zwangerschap zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen mogelijke nadelen van een inleiding. In Amerika lopen op dit moment grote trials waar met succes het percentage inleidingen onder de 39 weken op medische indicatie wordt teruggedrongen.

De derde implicatie is dat het routinematig controleren van glucoses in de eerste 24 uur na de geboorte, en het zorgen voor tijdige, adequate en frequente voeding voor het kind in de eerste 48 uur na de partus heel belangrijk is.

Ten slotte impliceren onze resultaten dat matig te vroeg geboren kinderen meer aandacht verdienen dan dat ze

**Figuur 3.** Percentages vroeggeborenen met abnormale ASQ-totaalscores per week zwangerschapsduur op de leeftijd van 4 jaar. Zwarte staafdiagrammen; gevonden percentages binnen cohort; Open staafdiagrammen, percentages kinderen met verwachte afwijkende ASQ-totaalscores volgens exponentieel model. n = totaal aantal kinderen per groep



op zich. De beste behandeling blijft natuurlijk preventie van vroeggeboorte, waar op dit moment ook veel onderzoek naar wordt gedaan<sup>[16, 17]</sup>. Hierbij staat vooral het geven van progesteron bij een verkorte cervixlengte of eerdere premature partus hoog op de agenda. Dit lijkt mogelijk alleen bij een selecte groep, en bij eenlingzwangerschappen te helpen. Een groot deel van de matige vroeggeboortes is echter onverklaard en hoogstwaarschijnlijk multifactorieel bepaald. Preventie van (matige) vroeggeboorte door het bevorderen van gezond gedrag bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (waaronder niet roken en gezonder eten) en ook het bevorderen van het krijgen van kinderen op jongere leeftijd, is wenselijk en meteen ook een enorme uitdaging. Verloskundigen vervullen hierbij een belangrijke rol. Preventie impliceert daarnaast ook een reductie van het aantal vroeggeboortes op medische gronden, voor zover mogelijk. Naast

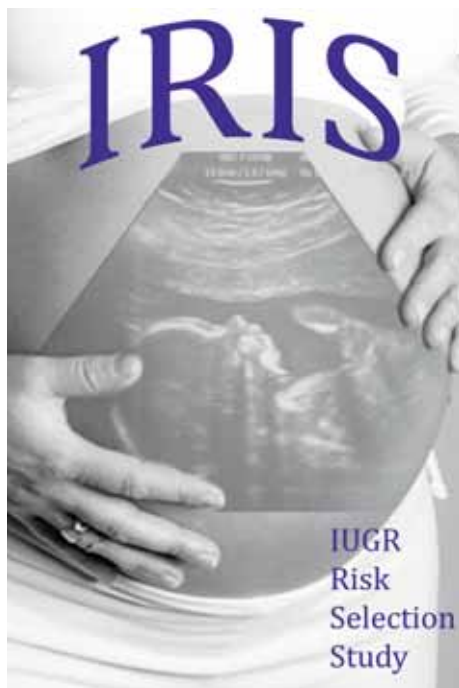
tot nu toe kregen, waarbij de verbanden die wij vonden in ons cohortonderzoek worden bevestigd in een groot prospectief, gecombineerd verloskundig-obstetrisch, kindergeneeskundig en neuropsychologisch onderzoek met een lange follow-up. In praktische zin kan geprotocolleerde monitoring op het consultatiebureau met aanvullende ontwikkelingsscreening leiden tot vroege verwijzing voor verder onderzoek en vroege interventie (zoals fysiotherapie, logopedie, remedial teaching). Daarbij is er echter ook meer inzicht nodig in het effect van vroege ontwikkelingsinterventies in de zuigelingen en kleuterleeftijd, juist voor deze groep. Nu focussen we vooral op het voorkomen van (ernstige) vroeggeboorte en van kortetermijncomplicaties daarvan vóór ontslag naar huis. We stoppen relatief weinig energie (en geld) in interventiestrategieën in de thuissituatie na ontslag die in potentie net zo belangrijk zouden kunnen zijn voor zowel

# De IRIS-studie

## Leidt standaard derde trimesterbiometrie tot verbetering van perinatale uitkomsten?

**Bent u ook benieuwd of standaard derde-trimesterbiometrie leidt tot verbetering van perinatale uitkomsten?**

**Doe dan mee aan de IRIS-studie!**



In maart 2014 start de dataverzameling van de IRIS-studie (IUGR Risk Selection study), een landelijk onderzoek naar het effect van standaard derde trimester biometrie op perinatale mortaliteit en ernstige perinatale morbiditeit bij laagrisicozwangeren in de eerste lijn.

De IRIS-studie zal onderzoeken of standaard derde trimester biometrie in vergelijking met echo's op indicatie leidt tot een vermindering van ernstige perinatale uitkomsten. Daarnaast zal de IRIS-studie ook de kosten-effectiviteit onderzoeken.

In totaal vragen wij zo'n zestig verloskundigenpraktijken mee te doen aan het onderzoek. De belasting voor de praktijken wordt tot een minimum beperkt. Samen zullen zij 15.000 zwangeren begeleiden die deelnemen aan het onderzoek. We hopen dat ook uw praktijk mee wil doen! *Kijk voor meer informatie op de website [www.irisstudie.nl](http://www.irisstudie.nl)*

**Geïnteresseerd in deelname?**

**Geef u dan nu op voor de IRIS-studie via <http://www.irisstudie.nl/hoofdstudie/>**



zie ook: Kruit T, Verfaillie V, Jellema P, Jonge A de. Inspirerende start van de IRIS-studie!.

TvV 2013, september: 28-29 ■

ouders als voor hun kinderen, tijdens de window of opportunity in de neurologische ontwikkeling van het kind ■

### Literatuur

- Shapiro Mendoza C, Lackritz E. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Sem Fetal Neonatal Med.* 2012.
- Jain L. School outcome in late preterm infants: A cause for concern. *J Pediatr.* 2008;153(1):5-6.
- Teune M. Perinatal risk indicators for long-term neurological morbidity among preterm neonates. *Obstet Gynecol.* 2011;204(5).
- Kerstjens JM, Bos AF, Vergert EMJ ten, Meer G de, Butcher PR, Reijneveld SA. Support for the global feasibility of the ages and stages questionnaire as developmental screener. *Early Hum Dev.* 2009;85(7):443-447.
- Kerstjens JM, Winter AF de, Bocca-Tjeertes IF, Vergert EMJ ten, Reijneveld SA, Bos AF. The risk of developmental delay in moderately preterm-born children at school-entry. *J Pediatr.* 2011.
- Kerstjens JM, Winter AF de, Bocca-Tjeertes IF, Bos AF, Reijneveld SA. Risk of developmental delay increases exponentially as gestational age of preterm infants decreases: A cohort study at age 4 years. *Dev Med Child Neur.* 2012;54(12):1096-1101.
- Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: Twenty-six-year follow-up of the 1970 British birth cohort. *JAMA (Chicago, Ill.).* 2000;283(5):625-632.
- Hintz SR. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paed.* 2006;95(10):1239-1248.
- Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int.* 2010;57(3):2
- Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, Winter AF de, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics.* 2012;130(2):e265-e272. 35-247.
- Cserjesi R, Braeckel KNJA van, Butcher PR, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Bouma A, Geuze RH, Bos AF. Functioning of 7-year-old children born at 32 to 35 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2012.
- Jong M de, Verhoeven M, Baar A van. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: A review. *Sem Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):163-169.
- Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: A review. *Sem Perinatol.* 2006;30(2):81-88.
- Volpe JJ. Brain injury in premature infants: A complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurology.* 2009;8(1):110-124.
- Mackay DF, Smith GC, Dobbie R, Pell JP. Gestational age at delivery and special educational need; a retrospective cohort study of 407.503 schoolchildren. *Plos Med* 2010;8:e10000289.
- Andrews WW. What is new in preterm birth prevention?: important recent articles. *Obstet Gynecol.* 2013;122:390-2.
- Howse JL, Katz M. Conquering prematurity. *Pediatrics.* 2013;131(1):1-2.