

Tilburg University

Negatieve emoties bij de moeder tijdens de zwangerschap

Van den Bergh, B.R.H.

Published in:
De Agenda Pediatrie

Publication date:
2004

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

Citation for published version (APA):

Van den Bergh, B. R. H. (2004). Negatieve emoties bij de moeder tijdens de zwangerschap: Gevolgen voor het kind tot de leeftijd van 15 jaar. *De Agenda Pediatrie*, 41, 2-4.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Negatieve emoties bij de moeder tijdens de zwangerschap: gevolgen voor het kind tot de leeftijd van 15 jaar

Onderzoek naar de invloed van negatieve emoties bij de moeder tijdens de zwangerschap (zoals een hoge mate van angst, stress of depressie) op de ontwikkeling van het kind dat zij draagt en de gevolgen daarvan voor gedrag en functioneren van het kind na de geboorte, is in volle ontwikkeling. Dat bleek reeds uit een eerste bijdrage over dit thema in het vorige nummer van *De agenda Pediatrie*®.

Momenteel zijn er internationaal minstens negen groepen van onderzoekers die in prospectieve, methodologisch goed onderbouwde studies de gevolgen aantonen van negatieve moederlijke emoties tijdens de zwangerschap, op de ontwikkeling en het gedrag van het kind.

Belangrijk is dat in alle studies, bij het vaststellen van de verbanden tussen moederlijke angst en gedrag van het kind, statistisch gecontroleerd werd voor de invloed van variabelen als medische en obstetrische voorgeschiedenis, opleidingsniveau van de ouders, rook- en drinkgedrag tijdens de zwangerschap, geboortegewicht en zwangerschapsduur, en angst van de moeder op het tijdstip dat het gedrag van het kind wordt vastgesteld.

Derde golf van het onderzoek aan de KU Leuven

Toename van inzicht in deze verbanden is niet alleen afhankelijk van het niveau waarop men metingen kan verrichten bij moeder en kind in de prenatale periode maar ook van het niveau waarop men het gedrag in de peri- en postnatale periode bestudeert en meet. Daarin is geleidelijk aan een ontwikkeling te bespeuren. Waar men in de meeste studies voor het testen van motorische en mentale ontwikkeling vaak gebruik maakte van globale maten - vaak de Bayley ontwikkelingschalen - bestudeert men nu ook deelprocessen, zoals aandachtsfuncties, geheugenprocessen (visuele herkenning, working memory) en de snelheid waarmee informatie verwerkt wordt. Dit laatste blijkt uit de resultaten van de derde golf van het onderzoek van Van den Bergh, die in deze bijdrage iets uitvoeriger zullen besproken worden. In wat volgt worden de studies met een langlopende follow-up laatst weergegeven, en de

kortdurende eerst. In Van den Bergh, Mulder, Mennes en Glover (in press) worden de methode en resultaten van deze studies kritisch besproken.

Internationale follow-up studies

Internationale follow-up studies naar de gevolgen van negatieve emoties tijdens de zwangerschap voor het kind.

① Een onderzoeksgroep uit Utrecht (Huizink et al., 2000, 2003) observeerde 170 moeder-kind paren van in het eerste trimester van de zwangerschap en stelde vast dat moeders die op 15-17 en 27-28 weken postmenstruele leeftijd (pml) veel stress meemaakten en hoog scoorden voor specifieke zwangerschapsangsten een verhoogd risico lopen dat hun kind op 3 en 8 maanden na de geboorte zich minder goed kan aanpassen aan een nieuwe omgeving, een moeilijk temperament heeft en een lagere score heeft op de mentale en motorische ontwikkelingsschaal van Bayley. Er werden bij de zwangere moeders in elk trimester ook bloedstalen afgenomen om de cortisolspiegel te bepalen en de cortisolmetingen op 37-38 weken zwangerschap bleken eveneens met een aantal van bovenstaande gedragsmaten te correleren.

② Een tweede Nederlands onderzoek stelde bij 105 moeder-kind paren een significant verband vast tussen moederlijke angst op 32 weken pml en aandachtsfuncties op 3 weken en 12 maanden, evenals met de mentale ontwikkeling op 24 maanden na de geboorte (Brouwers, Van Baar en Pop, 2001).

③ In een grootschalig prospectief Engels cohorte-onderzoek uitgevoerd bij 6.204 tot 7.447 zwangere vrouwen kwam men tot de bevinding dat moederlijke angst, gemeten in de 32^{ste} zwangerschapsweek een verhoogd risico betekende voor het zich op 4-jarige leeftijd en op 7-jarige leeftijd voordoen van hyperactief gedrag en aandachtsstoornissen bij jon-

gens, emotionele problemen bij zowel jongens als meisjes en gedragsproblemen bij meisjes. De problemen werden vastgesteld aan de hand van een korte vragenlijst die werd ingevuld door de moeder (O'Connor et al., 2002, 2003).

④ Tweedse onderzoekers vonden bij 291 kinderen een effect van zowel stress als roken tijdens de zwangerschap, op het zich voordoen van ADHD op de leeftijd van 7 jaar. ADHD werd gediagnosticeerd aan de hand van de Diagnostic and Statistical Manual

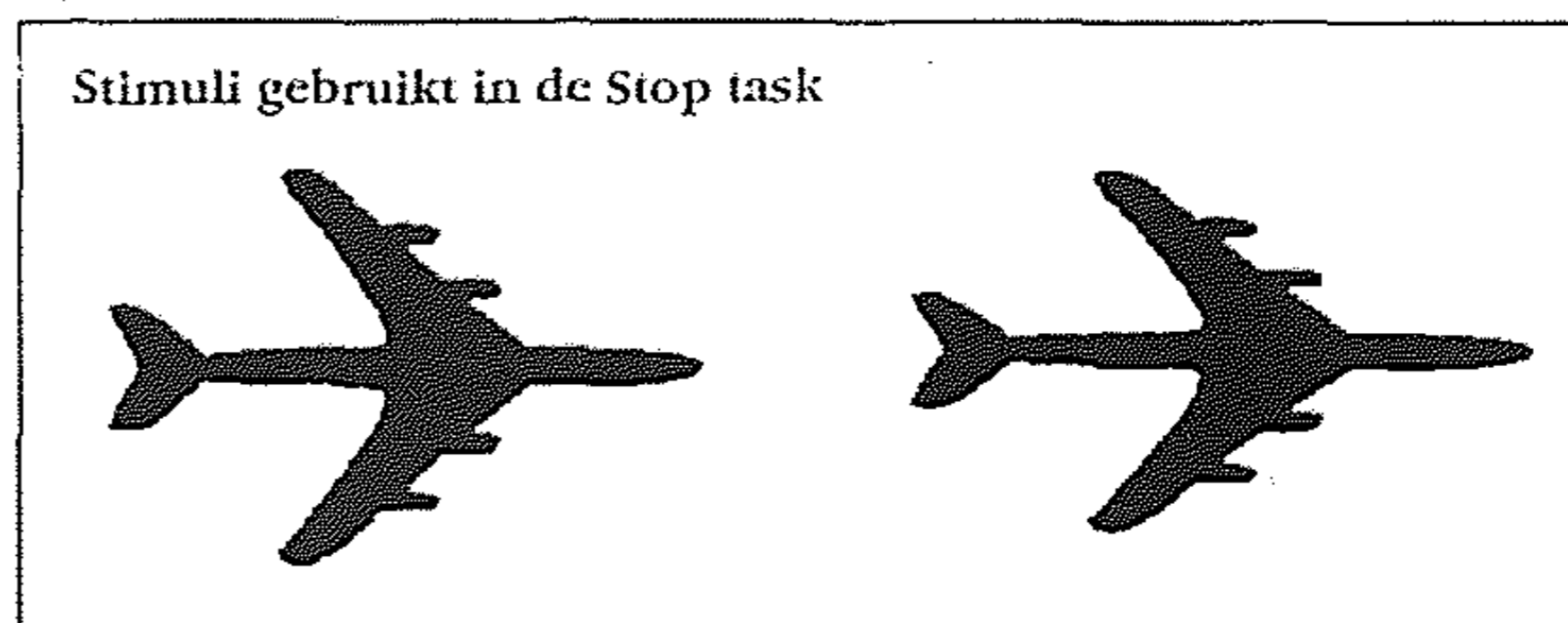
of Mental Disorders IV (Rodriguez en Bohlin, in press).

⑤ Wadhwa, Sandman en Garite (2001) vermelden dat bij steekproeven van 24 tot 49 moeder-kind paren stress bij de moeder en metingen van stresshormonen een effect hebben op moeilijk temperament tot de leeftijd van 3 jaar.

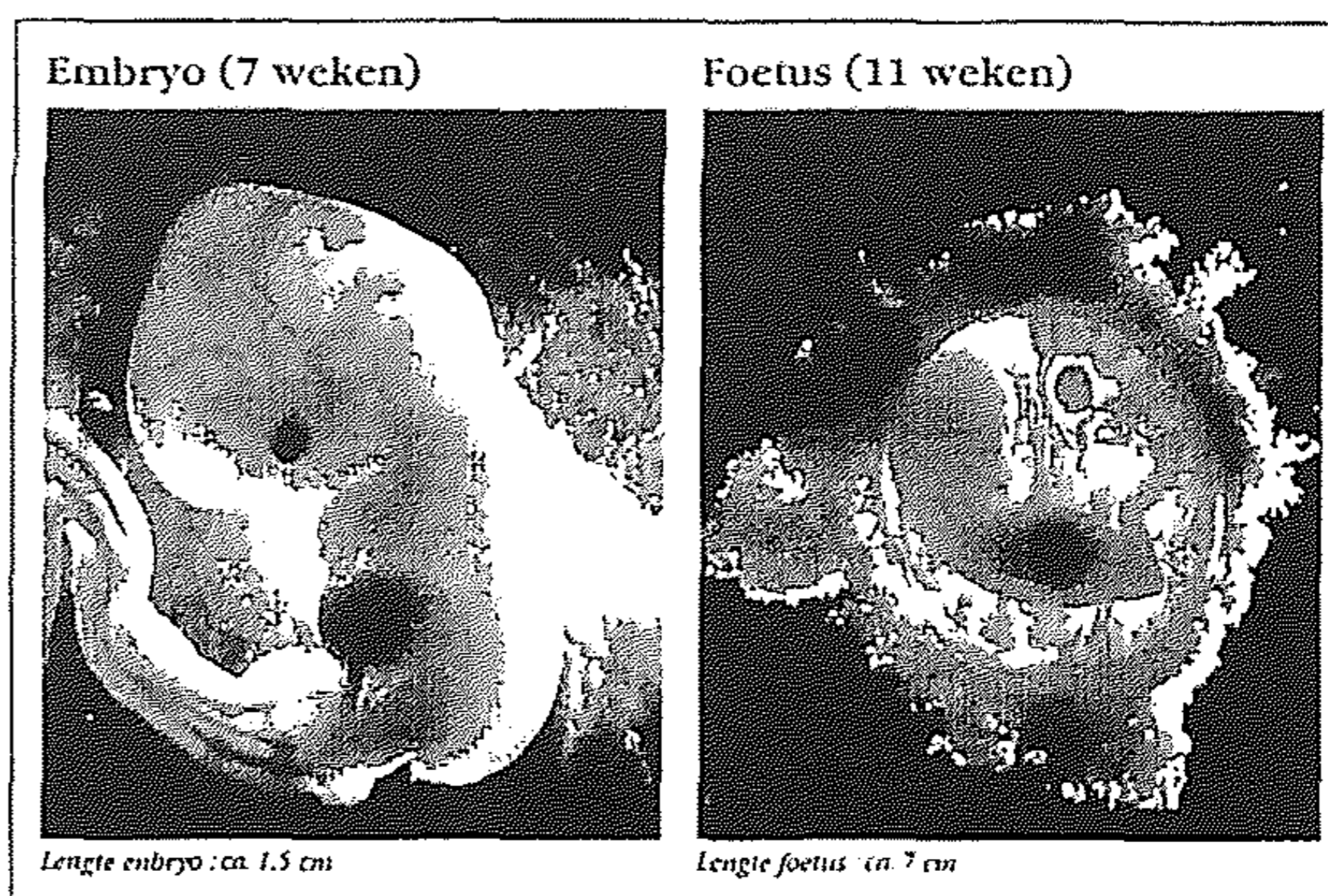
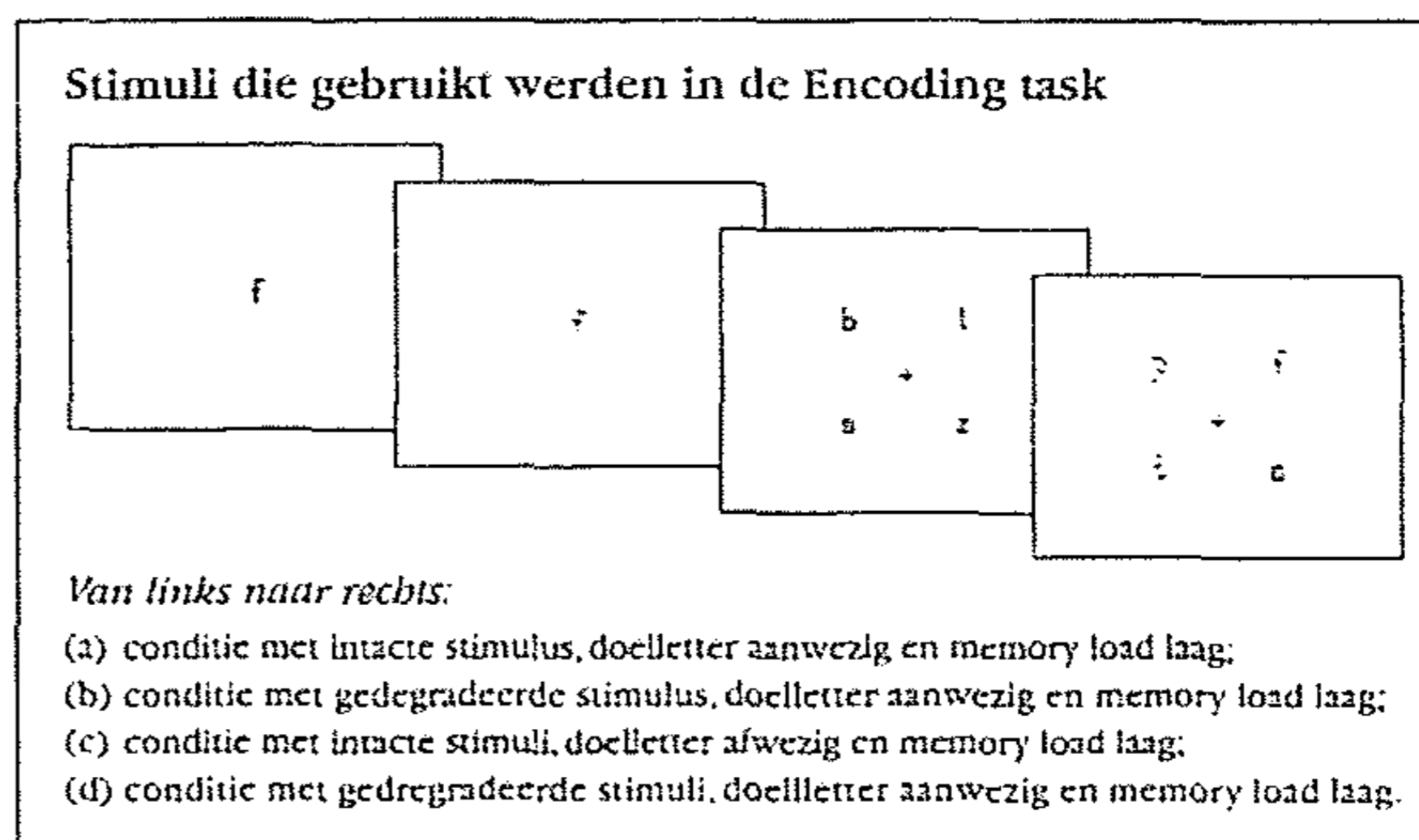
⑥ De studies van Dawson en collega's (e.g. Dawson & Ashman, 2000).

⑦ De studies van Field en collega's (e.g. Field, Diego, Hernandez-

Figuur 1



Figuur 2



Stress en angst bij zwangere vrouwen

Reif, Schanberg, & Kuhn, 2003) toonden aan dat kinderen van moeders die depressief waren tijdens de zwangerschap tot op 4-jarige leeftijd regulatiestoornissen vertoonden op zowel gedrags-, biochemisch als neurofysiologisch niveau. Dit werd vastgesteld aan de hand van gedragsmetingen, slaappatronen en EEG-observaties.

Obel (2003) vond bij 4.003 moeders en kinderen een verband tussen hoge stress bij de moeder tijdens de zwangerschap en ADHD bij het kind op de leeftijd van 9-11 jaar, gediagnosticeerd met de Child Behavior Checklist (CBCL) ingevuld door de moeder.

In de studie van Van den Bergh bleek bij 70 moeder-kind paren dat:

- Antenatale moederlijke angst, 10 tot 25% verklaarde van de variantie in focale en neonatale bewegingen en gedragstoestanden en in huilen, prikkelbaarheid, slaap- en voedingsmoeilijkheden en moeilijk temperament in de eerste zeven levensmaanden.
- Op 8/9-jarige leeftijd aan de hand van CBCL en andere klinische schalen - ingevuld door moeder, leerkracht, externe observator en het kind zelf - werd vastgesteld dat antenatale angst 22%, 15% en 9% van respectievelijk ADHD-symptomen, externaliserende problemen en internaliserende problemen verklaarde (Van den Bergh & Marcoen, 2004).
- Op 14/15-jarige leeftijd gelijkwaardige resultaten werden vastgesteld als op 8-9 jarige leeftijd.

Invloed van prenatale angst op performantie in cognitieve taken op 14-15 jaar

Hoge angst bij de moeder in de periode van 12 tot 22 weken zwangerschap is geassocieerd met een slechtere performantie op aandachtstaken en intelligentietests wanneer het kind 14-15 jaar oud is.

Testmethoden

In de derde golf van het onderzoek van Van den Bergh werden niet alleen klinische schalen, zoals de CBCL, afgenomen. Om aandacht en inhibitiefuncties op een objectieve manier vast te stellen werden ook drie gecomputeriseerde neuropsychologische taken afgenomen. Tevens werden twee subtests van de *Weschler Intelligence Scale for Children (WISC)* afgenomen om algemene

cognitieve vaardigheden na te gaan.

Eerste taak

In de eerste taak, *een stop-taak* waarin inhibitie van een dominante response gemeten wordt, was er geen verschil tussen de prestaties van adolescenten van hoog- en laag angstige zwangere moeders. Bij deze taak moeten de adolescenten op de linkermuisknop dan wel de rechtermuisknop drukken om aan te duiden of het vliegtuigje dat op het scherm voor hen verschijnt naar links dan wel naar rechts wijst (zie figuur 1). In het tweede deel van de taak kregen de kinderen de opdracht om, telkens wanneer ze in hun koptelefoon een toontje hoorden, het drukken op de linker- of rechtermuisknop te onderdrukken. Uit de resultaten op deze taak konden we besluiten dat adolescenten van hoogangstige zwangere moeders niet uitvallen, wanneer een extern inhibitie-signaal wordt gegeven - zoals een toontje - telkens wanneer een response moet onderdrukt worden (Van den Bergh et al., in press).

Tweede taak

In de tweede taak, *een encoding-taak* die verdeelde aandacht meet, presteerden deze adolescenten echter wel slechter dan adolescenten van laag of middelmatig angstige moeders. In deze taak moesten de adolescenten vier simultaan op het scherm aangeboden letters onderzoeken op de aanwezigheid van één of meerdere doelletters die ze vooraf hadden gememoriseerd. In deel 1 van de taak moest slechts één doelletter gememoriseerd worden; in deel 2 waren dat er drie. Een tweede conditie die in de taak verwerkt werd was dat de te onderzoeken letters ofwel allemaal gemakkelijk herkenbaar (intact) waren, ofwel allemaal moeilijk herkenbaar (gedegradeerd) (zie figuur 2). Wanneer minstens één doelletter aanwezig was op het scherm moest de "ja"-knop ingedrukt worden; wanneer geen doelletter aanwezig was moest de "nee"-knop ingedrukt worden. Uit de resultaten op deze taak bleek, dat in die condities waarin geen enkele doelletter gepresenteerd werd, adolescenten van hoog angstige zwangere vrouwen sneller werkten maar meer fouten maakten: ze werkten in die conditie met andere woorden impulsiever dan adolescenten van laag en middelmatig angstige zwangere moeders. We kunnen hieruit besluiten dat adolescenten van hoogangstige zwangere moeders slechter presteren dan adolescenten van laag en middel-

matig angstige moeders, bij het uitvoeren van een taak waarbij geen extern inhibitie-signaal gegeven wordt en de adolescent volledig op zichzelf is aangewezen om het drukken op de knop lang genoeg te onderdrukken tot er voldoende zekerheid is over de correctheid van zijn/haar antwoord (Van den Bergh et al., in press).

Derde taak

Bij de jongens van hoog angstige zwangere moeders kon deze zwakke endogene response inhibitie ook vastgesteld worden bij de derde taak, *de volgehouden aandachtstaak*. In de volgehouden aandachtstaak werd in het midden van het computerscherm de letter O getoond. Tijdens de taak, die 24 minuten duurde, veranderde deze O 57 maal in een Q. Het enige wat van de adolescent gevraagd werd was om, telkens als de O in een Q veranderde, zo snel

mogelijk de spatiebalk te drukken. Resultaten op deze taak, monotone taak wezen uit dat de reactietijden van de jongens van hoog angstige zwangere moeders, op het einde van de taak trager en meer variabel waren. We vermoeden dat deze trager en variabele reactietijden te maken hebben met het feit dat deze adolescenten, door een zwakke endogene response inhibitie niet in staat waren externe en interne stimuli die hun aandacht afleidde te onderdrukken waardoor ze hun aandacht niet gericht konden houden (Van den Bergh et al., submitted).

Lagere score op beide intelligentietaken

Tenslotte is het niet onbelangrijk te vermelden dat de adolescenten van hoog angstige zwangere moeders, een lagere score haalden op beide *intelligentietaken*. In de eerste taak, Woordenschat,

wordt gevraagd om de betekenis van bepaalde woorden uit te leggen. In blokpatronen wordt gevraagd om zo snel mogelijk geometrische patronen na te leggen door gebruik te maken van kleine kubussen.

Aangezien bij deze analyses een statistische controle voor een heel aantal storende variabelen werd uitgevoerd (zoals opleidingsniveau ouders, postnatale angst van de moeder op 8/9 en 14/15 jaar), en gezien ook het feit dat de uitkomstvariabelen objectieve tijd- en foutmetingen betreffen, zijn de resultaten van de derde golf van deze follow-up studie belangwekkend.

Vervolg van p. 3...

Negatieve emoties bij de moeder tijdens de zwangerschap zijn geassocieerd met stoornissen in de (zelf)regulatie van het kind

• "Stoornis in de (zelf)regulatie" lijkt de algemene noemer te zijn waaronder de kenmerken kunnen geplaatst worden waarop kinderen van moeders met een hoge mate van angst, stress of depressie tijdens de zwangerschap zich in de gerapporteerde studies onderscheiden van kinderen van moeders met een lage of middelmatige mate van angst, stress of depressie tijdens de zwangerschap.

• Bij een geslaagde (zelf)regulatie is er een evenwicht tussen de mate van reactiviteit en de mate van zelfgestuurde controle of kortweg zelfcontrole (Rothbart & Bates, 1998). Het individu kan zichzelf op een adequate wijze in de hand houden en zich "gepast" gedragen of gepast handelen, d.w.z. volgens de vereisten die de omgeving stelt en rekening houdend met de leeftijd.

• Zelfgestuurde controle ontwikkelt zich zeer geleidelijk aan van in de tweede helft van het eerste levensjaar en tot in de adolescentie. Dit houdt meteen in dat de regulatie aanvankelijk door significante anderen ondersteund wordt en slechts geleidelijk aan "zelf"-regulatie wordt.

• Bij een stoornis in de (zelf)regulatie is er geen evenwicht tussen reactiviteit en zelfgestuurde controle; één van beide kan sterker of zwakker dan normaal, of beide kunnen verstoord zijn. Een verhoogde prikkelbaarheid, huiltgedrag, voedings- en slaapproblemen, moeielijk temperament in de allereerste levensmaanden kunnen wijzen op een hoge gedragsmatige, emotionele en fysiologische reactie op endogene en/of exogene prikkels, of dus op een hoge reactiviteit. Aandachtsstoornissen, gebrekkige responsinhibitie, externaliserende en internaliserende problematiek in de kindertijd of adolescentie wijzen erop dat het evenwicht tussen reactiviteit en zelfcontrole in één of andere richting verstoord is. Daardoor zijn de mogelijkheden om zich aan te passen - d.w.z. om leeftijdsgepast, in overeenstemming met de vereisten van de omgeving te handelen - aangetast. Het kan bijvoorbeeld zo zijn dat de compensatie in zelfgestuurde con-

trole die nodig is om de verhoogde reactiviteit te moduleren in bepaalde contexten, bijvoorbeeld wanneer er weinig externe inhibitiesignalen zijn, onvoldoende is, waardoor de zelfregulatie in die context faalt.

Het verband tussen de ontwikkeling in de prenatale periode en later gedrag: foetale programmering?

• De foetale programmeringshypothese stelt dat omgevingsfactoren die inwerken tijdens kritische of sensitieve perioden van ontwikkeling, een organiserend of programmerend effect kunnen hebben op een aantal biologische systemen, met name op het cardiovasculair, metabolisch, neuro-endocrien, immunologisch systeem en op diverse neurotransmittersystemen. Deze hypothese stelt niet de werking van één onderliggend mechanisme voorop. Vermoedelijk spelen omgeving x gen interacties een belangrijke rol.

• Op basis van de resultaten uit de prospectieve studies menen we te kunnen stellen dat negatieve emoties bij de moeder tijdens de zwangerschap kunnen toegevoegd worden aan het lijstje van "teratogene" factoren. Intensiteit en chroniciteit (of duur) van negatieve gevoelens en een inadequate coping van de moeder zijn hierbij kritische factoren.

• Het vinden van rechtstreekse evidentie voor foetale programmering - bijvoorbeeld van de HPA-as en van neurotransmittersystemen - is, *in vivo*, onmogelijk bij de mens. Wel kan indirecte evidentie aangebracht worden.

• Evidentie die congruent is met de hypothese dat foetale programmering van bepaalde biologische systemen leidt tot een stoornis in zelfregulatie kunnen we vinden in twee vaststellingen.

• De eerste vaststelling betreft het feit dat de meest kwetsbare periode voor het zich later voordoen van stoornissen in de zelfregulatie in de meeste studies in de eerste zwangerschapshelft valt. Uit sommige studies blijkt dat ook de periode rond de 32^{ste} zwangerschapswEEK een kwetsbare periode is. Deze bevindingen sluiten elkaar niet uit. Gezien in de eerste zwangerschapshelft andere hersenontwikkelingsprocessen aan de gang zijn dan in de tweede helft is de kans groot dat een zelfregulatiestoornis die in verband

staat met hoge angst, stress en depressie in de eerste zwangerschapshelft een andere onderliggende oorzaak heeft dan die die meebepaald wordt door negatieve emoties in de tweede zwangerschapshelft. In beide perioden kan een verstoring van aan de gang zijnde ontwikkelingsprocessen er toe leiden dat bij deze kinderen alternatieve, minder efficiënte hersencircuits tot stand komen en gebruikt worden. De vaststelling van Durston et al. (2003) en Rubia (2002), dat kinderen met en zonder diagnose van ADHD verschillende hersencircuits gebruiken bij het uitvoeren van een cognitieve taak, wijst in die richting.

• Een tweede belangrijke vaststelling is dat in studies waar de uitkomstvariabelen minstens op twee tijdstippen in kindertijd en/of adolescentie gemeten werden, er een continuïteit in de effecten van negatieve moederlijke emoties werd vastgesteld (O'Connor et al., 2002, 2003; Van den Bergh & Marcoen, 2004; Van den Bergh et al., in press). In follow-up studie van Van den Bergh werden de effecten op het gedrag van het kind reeds prenataal vastgesteld. Dit wijst erop dat het ontwikkelingspad van een kind niet pas bij de geboorte, maar reeds voor de geboorte een afwijkende weg kan inslaan.

Gevolgen voor de klinische praktijk

Er is indirecte evidentie voor het feit dat een stoornis in zelfregulatie bij kinderen en adolescenten mede een gevolg kan zijn van foetale programmering. De gevolgen van deze vaststelling voor de klinische praktijk zijn veelert.

• Het vroegtijdig detecteren van zwangere vrouwen die een hoge mate van angst, stress en depressie ervaren en het tijdig opzetten van geschikte interventieprogramma's zou de prevalentie van stoornissen in de zelfregulatie bij kinderen en adolescenten kunnen verminderen.

• Stoornissen in (zelf)regulatie kunnen van bij de geboorte de wederzijdse aanpassing tussen ouders en kind bemoeilijken en een schaduw vooruit werpen op de opvoedingsrelatie.

• Problemen met (zelf)regulatie dienen dus zo vroeg mogelijk vastgesteld te worden.

• Aan ouders kan gerichte informatie gegeven worden over regulatie en manieren om die te ondersteunen zodat een kind op de meest adequate wijze tot zelfregulatie kan komen.

• Bij deze informatie dient steeds rekening gehouden te worden met de specificiteit van de beperkingen én de mogelijkheden van elk kind. Gezien de hersenen tot in de adolescentie een plasticiteit vertonen die groter is dan

in de periode nadien kan men ervan uitgaan dat de opvoedingsrelatie en andere omgevingsfactoren de hersenontwikkeling en het gedrag ook in een bepaalde, positieve of negatieve, richting zullen beïnvloeden.

De relatieve rol van foetale programmering en van eventuele latere remediering ervan voor de processen van ontwikkeling (en veroudering) van de hersenen en daarmee samenhangend gedrag, vormt momenteel een grotendeels braakliggend maar uitdagend terrein van onderzoek.

De derde golf van deze studie werd uitgevoerd in een samenwerking tussen het Centrum voor Bevolkings- en Gezinsstudie (Prof. T. Jacobs), de dienst Pediatrische Neurologie (Prof. L. Lagae) en het Departement Psychologie van de KU Leuven (Prof. B. Van den Bergh). De huidige, vierde golf kan gerealiseerd worden binnen het kader van een onderzoeksproject van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen. In de periode juli-oktober 2004 werden de ondertussen 17- en 18- jarige jongeren en hun ouders opnieuw bevestigd. Door drs. M. Mennes werden cognitieve taken en intelligentietest afgenomen; tijdens het uitvoeren van de cognitieve taken werden event related potentials gemeten met EEG.

Prof. Dr. Bea Van den Bergh
Departement Psychologie, Leuven
bea.vandenbergh@psykuleuven.ac.be



negatieve emoties • foetale programmering • cognitieve

Referenties

Brouwers, E. P. M., van IJker, A. L., & Pop V. J. M. (2001). Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior and Development, 24*, 95-106.

Dawson, G., & Ashman, S. B. (2000). On the origins of a vulnerability to depression: The influence of the early social environment on the development of psychobiological systems related to risk for affective disorder. In C. A. Nelson (Ed.), *The effects of early adversity on neurobehavioral development. The Minnesota symposia on child psychology, 31*, (pp. 245-280). Mahwah, NJ: Erlbaum.

Field, T., Diego, M., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., & Kuhn, C. (2003). Depressed mothers who are "good interaction" partners versus those who are withdrawn or intrusive. *Infant Behavior & Development, 181*, 1-15.

Huizink, A. C., Robles de Medina, P. R., Mulder, E. J. H., Visser, G. H. A., & Buitelaar, J. K. (2002). Psychological measures of prenatal stress as predictor of infant temperament. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 41*, 1078-1085.

Huizink, A. C., Robles de Medina, P. G., Mulder, E. J. H., Visser, G. H. A., & Buitelaar, J. K. (2003). Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 44*, 810-818.

Obel, C. (2003). Epidemiological studies of stress during pregnancy and fetal brain development. Faculty of Health Sciences, Doctorate thesis, University of Aarhus, Denmark.

O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., & Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioral/emotional problems at 4 years. *British Journal of Psychiatry, 180*, 502-508.

O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Glover, V., & the ALSPAC Study Team (2003). Maternal anxiety and behaviour/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 44*, 1025-1036.

Rodriguez, A., & Bohlin, G. (in press) Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.

Rothbart, M. R., & Bates, J. E. (1998). Temperament. In W. Damon (Series Ed.) and N. Eisenberg (Vol. Ed.), *Handbook of child psychology, Vol. 3. Social, emotional, personality development* (pp. 105-176). New York: Wiley.

Van den Bergh BRH, & Marcoen A (2004). High Antenatal Maternal Anxiety is Related to ADHD Symptoms. Externalizing Problems and Anxiety in 8/9-Year-Olds. *Child Development, 75*, 1085-1097.

Van den Bergh B.R.H., Mulder E.J.H.J., Mennes M., & Glover V. (in press). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioral development of fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.

Van den Bergh B.R.H., Mennes M., Oosterlaan, J., Stevens, V., Stiers, P., Marcoen, A., & Lagae, L. (in press). High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year olds. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.

Van den Bergh, B.R.H., Mennes, M., Stevens, V., van der Meer, M., Bögger, N., Stiers, P., Marcoen, A. & Lagae, L. (submitted) Antenatal maternal anxiety is associated with sustained attention and cognitive functioning in 14- and 15-Year-olds.

Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., & Garite, T. J. (2001). The neurobiology of stress in human pregnancy: Implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Progress in Brain Research, 133*, 131-142.