



rijksuniversiteit  
groningen

Neuropsychologische ontwikkeling van kinderen  
behandeld met therapeutische hypothermie na  
perinatale asfyxie.

Ilse Rodermond

Masterthese - Klinische Neuropsychologie

4023501

Juli 2024

Vakgroep Psychologie

Rijksuniversiteit Groningen

Thesebegeleiders: Anne den Heijer &

Maraike Coenen

Een masterthese is een proeve van bekwaamheid voor studenten. De goedkeuring van de masterthese is het bewijs dat de student over voldoende onderzoeks- en rapportagevaardigheden beschikt om af te studeren, maar biedt geen garantie voor de kwaliteit van het onderzoek en de resultaten van het onderzoek als zodanig, en de masterthese is dan ook niet zonder meer geschikt om als academische bron te worden gebruikt om naar te verwijzen. Indien u meer wilt weten over het in deze masterthese besproken onderzoek en eventueel daarop gebaseerde publicaties, waarnaar u zou kunnen verwijzen, kunt u contact opnemen met de genoemde begeleider.

## Abstract

This longitudinal cohort study investigates the neuropsychological outcome of children treated with therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). The cognitive and behavioral development of 115 children treated with therapeutic hypothermia for perinatal asphyxia at the UMC Groningen between May 2009 and May 2022 was assessed at two ( $t_1$ ), five ( $t_2$ ), and eight ( $t_3$ ) years of age. Cognitive development was evaluated using the BSID-III-NL, WPPSI-III/IV-NL, and WISC-V-NL. Behavioral development was assessed through parent reports on the CBCL. One-sample  $t$ -tests comparing the scores to population means revealed no significant differences for the BSID-III-NL and WISC-V-NL. Significantly lower scores were found on the WPPSI-III/IV-NL ( $p = .002$ , Cohen's  $d = -0.43$ ). BSID-III-NL scores had moderate predictive value for WPPSI-III/IV-NL scores but no predictive value for WISC-V-NL scores. Significant lower scores on the CBCL were observed at T1 and T2, with no significant differences found at T3. CBCL scores at  $t_1$  predicted CBCL scores at  $t_2$  and  $t_3$ . In conclusion, children treated with therapeutic hypothermia exhibit no significant group-level deviations in cognitive or behavioral development. It is recommended not to follow the routine follow-up schedule for this group but to use a screening tool or offer follow-up on request.

**Keywords:** Neonatal asphyxia, neonatal encephalopathy, therapeutic hypothermia, cognition, behavior.

## Samenvatting

Deze longitudinale cohortstudie onderzoekt de neuropsychologische ontwikkeling van kinderen zijn behandeld met therapeutische hypothermie na perinatale asfyxie gevolgd door hypoxisch-ischemische encefalopathie (HIE). De cognitieve- en gedragsmatige ontwikkeling is beoordeeld van 115 kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie in verband met perinatale asfyxie in het UMC Groningen tussen mei 2009 en mei 2022. De cognitieve- en gedragsmatige ontwikkeling is beoordeeld op twee ( $t_1$ ), vijf ( $t_2$ ), en achtjarige ( $t_3$ ) leeftijd. De cognitieve ontwikkeling werd beoordeeld doormiddel van de BSID-III-NL, WPPSI-III/IV-NL en WISC-V-NL. De gedragsmatige ontwikkeling werd beoordeeld door middel van de CBCL gerapporteerd door ouders. Er waren geen significante verschillen tussen de patiënten en het populatiegemiddelde op de BSID-III-NL en WISC-V-NL scores. Er werden significant lagere scores gevonden op WPPSI-III/IV-NL met  $p = .002$  en Cohen's  $d = -0.43$ . De scores voor de BSID-III-NL hadden een matige voorspellende waarde voor de score op de WPPSI-III/IV-NL en geen voorspellende waarde voor de WISC-V-NL. Er werden significant lagere scores op de CBCL gevonden bij  $t_1$  en  $t_2$ . Er werden geen significante verschillen met het populatiegemiddelde gevonden bij  $t_3$ . De scores op de CBCL bij  $t_1$  hadden een voorspellende waarde voor de scores op de CBCL bij  $t_2$  en  $t_3$ . Concluderend tonen kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie op groepsniveau geen afwijkende cognitieve- of gedragsmatige ontwikkeling. Het wordt aanbevolen om deze groep kinderen niet standaard uit te nodigen voor een follow-up, maar om een screeningstool te gebruiken of follow-up op aanvraag aan te bieden.

*Trefwoorden:* Neonatale asfyxie, neonatale encefalopathie, therapeutische hypothermie, cognitie, gedrag.

## Introductie

Perinatale asfyxie is een van de belangrijkste oorzaken van neonatale sterfte. Samen met prematuriteit, neonatale infecties en congenitale afwijkingen is perinatale asfyxie verantwoordelijk voor 40 procent van de sterfte van kinderen onder de vijf jaar (World Health Organization, 2024). De incidentie van ernstig perinatale asfyxie bedraagt circa één procent van alle geboorten in Nederland (Groenendaal et al., 2021). Perinatale asfyxie heeft effect op meerdere fysiologische systemen en kan resulteren in een verstoorde neurologische functie, klinisch bekend als hypoxisch-ischemische encefalopathie (HIE). HIE kan schade veroorzaken aan verschillende structuren en systemen in de hersenen, waaronder neuronen, gliacellen, bloedvaten, myeline, witte stof en microglia. Er bestaan drie gradaties van ernst in HIE: lichte, matige en ernstige. De gradatie van ernst wordt beïnvloed door de ernst en duur van de perinatale asfyxie, evenals door perinatale factoren zoals de amenorroeduur en het geboortegewicht van de neonat (Sarnat et al., 2020).

Neonaten die zijn getroffen door matige of ernstige HIE hebben een verhoogd risico op overlijden, neuro motorische of cognitieve stoornissen, epilepsie, gedragsproblemen, visuele of auditieve beperkingen en ontwikkelingsachterstanden. In de negentiger jaren overleed tien tot zestig procent van de neonaten getroffen door matige of ernstige HIE, waarbij minstens 25 procent van de overlevenden op lange termijn cerebrale restschade ondervond (Vannucci, 1990). Om deze gevolgen te beperken is er in 2008 op de Neonatale Intensive Care Units (NICUs) een neuro protectieve behandeling, therapeutische hypothermie, geïntroduceerd in Nederland. Therapeutische hypothermie behoort momenteel tot de standaardzorg van neonaten met matige tot ernstige HIE als gevolg van neonatale asfyxie (Groenendaal et al., 2013). De hersenbeschadiging door HIE ontstaat in twee fases. Onmiddellijke schade ontstaat tijdens de episode van perinatale asfyxie. Hierna volgt een latentieperiode waarin sommige hersencellen overleven en mitochondriën hun functie

kunnen herstellen, ondanks een tijdelijke vermindering van neurale activiteit en bloedtoevoer. Na een latentieperiode van minstens zes uur kunnen geleidelijk meer problemen ontstaan door verschillende biochemische processen die kunnen leiden tot vertraagde celdood, bekend als secundaire schade. Bij therapeutische hypothermie wordt de lichaamstemperatuur van de neonat binnen zes uur na het ontstaan van asfyxie gedurende 72 uur verlaagd tot een temperatuur van 33 tot 34 graden Celsius. De verlaging van de lichaamstemperatuur van de neonat heeft een herstellende werking voor de onmiddellijke hersenschade en verkleint de secundaire hersenschade (Groenendaal et al., 2013; Wassink et al., 2019). Therapeutische hypothermie reduceert het sterftcijfer van perinatale asfyxie gevolgd door matige of ernstige HIE en verkleint het risico op ernstige cognitieve en motorische beperkingen, zoals cerebrale parese, verstandelijke beperking of een ontwikkelingsachterstand (Groenendaal et al., 2013; Azzopardi, 2009; Jacobs et al., 2013).

### **Cognitieve ontwikkeling**

De diffuse hersenschade als gevolg van HIE kan leiden tot cognitieve beperkingen (Wassink et al., 2019). Uit een systematische review komt naar voren dat 25% tot 63% van de kinderen getroffen door HIE zonder cerebrale parese, beperkingen in de cognitieve ontwikkeling laten zien (Schreglmann, 2019). Uit andere studies komt naar voren dat kinderen zonder grove neurologische afwijking of ontwikkelingsstoornis problemen ervaren met de motoriek, het cognitief functioneren of het gedrag en lagere IQ-scores laten zien. Daarnaast heeft deze groep een grotere ondersteuningsbehoefte in het onderwijs op de leeftijd van acht jaar (Robertson & Finer, 1985; Gonzalez & Miller, 2006; Marlow et al., 2005). De effecten van HIE zijn langdurig en kunnen doorlopen tot de adolescentie. Adolescenten getroffen door HIE in verband met perinatale asfyxie scoorden in het onderzoek van Halpin en collega's significant lager op het gebied van aandacht, executieve functies, verbale

redenering en sensomotorische functies. Daarnaast had deze groep meer educatieve ondersteuning nodig tijdens hun schoolcarrière (Halpin et al., 2022).

Therapeutische hypothermie reduceert het risico op overlijden en cerebrale restschade, echter blijft er een risico aanwezig voor getroffen neonaten, ook na deze behandeling. Onderzoek in Nederland tussen 2008 en 2010 laat zien dat 45,5% van de kinderen behandeld met therapeutische hypothermie is overleden of een afwijkende neurologische ontwikkeling laat zien op de leeftijd van 24 maanden (Groenendaal et al., 2013). Kinderen getroffen door matige of ernstige HIE met een behandeling therapeutische hypothermie hebben op tweejarige leeftijd een lichte achterstand in de cognitieve ontwikkeling op hun gezonde leeftijdsgenoten (Finder et al, 2020; Hayes et al., 2017). Er zijn recente studies die aantonen dat kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie na perinatale asfyxie geen significante afwijkingen vertonen in hun cognitieve ontwikkeling. Het grotendeel van peuters zonder ernstige motorische stoornissen lieten geen afwijkingen zien op een ontwikkelingstest op tweejarige leeftijd (Edmonds et al., 2020). Kinderen zonder ernstige beperkingen lieten een normale cognitive ontwikkeling zien en hadden een normale intelligentie op de vroege schoolleeftijd (Dekkers et al., 2020; Grossman et al., 2022).

### **Gedragmatige ontwikkeling**

In de literatuur is er minder aandacht voor de gedragmatige ontwikkeling van kinderen behandeld met therapeutische hypothermie na matige of ernstige HIE. Uit verschillende studies komt naar voren dat deze groep een hoger risico heeft op gedragsproblemen in het dagelijks functioneren. Door ouders en leerkrachten worden meer problemen op tweejarige en schoolleeftijd gerapporteerd in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten. Deze problemen kunnen ontstaan op het gebied van aandacht, emotieregulatie, slaap, sociale ontwikkeling, internaliserende problemen zoals angst en depressie en externaliserende problemen zoals agressie (Edmonds et al., 2020; Halpin et al.,

2022; Schreglmann et al., 2019; Van Handel et al., 2009). Een systematische review van Kromm en collega's (2024) evalueerde verschillende onderzoeken tussen 1998 en 2022. Negentien studies lieten significante associaties zien tussen gedragsmatige, psychologische en psychiatrische beperkingen en status van perinatale asfyxie tijdens de levensloop tot de adolescentie. Elf studies toonden geen significante effecten aan voor gedragsmatige problemen.

### **Langdurige follow-up**

Alle NICU's in Nederland volgen een landelijk follow-up protocol van de werkgroep Landelijke Neonatale Follow-up. Dit multidisciplinaire samenwerkingsverband bestaat sinds de negentiger jaren en vormt richtlijnen voor een gestandaardiseerd en systematisch volgsysteem bij alle 10 NICU's in Nederland voor kinderen met een hoog risico op een afwijkende ontwikkeling. Neonaten behandeld met therapeutische hypothermie worden opgeroepen voor multidisciplinaire controle afspraken tot de leeftijd van acht jaar. De neuropsychologische ontwikkeling wordt beoordeeld door een neuropsycholoog op de leeftijd van twee, vijf en acht jaar. Deze controleafspraak bestaat uit een anamnese met ouders of verzorgers, het afnemen van een ontwikkelings- of intelligentietest en het beoordelen van een gedrags- en/of ontwikkelingsvragenlijst ingevuld door ouders of verzorgers (Werkgroep Landelijke Neontale Follow up, 2015). Eerdere studies hebben aangetoond dat de cognitieve- en taalindex van de derde editie van de Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III) bij extreem prematuren een voorspellende waarde hebben voor het intelligentieniveau op latere leeftijd (Bode et al., 2014; Lowe et al., 2023). De voorspellende waarde is sterker voor een intelligentietest voor kinderen van vier tot zeven jaar, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI), dan voor een intelligentietest voor kinderen van zes tot zeventien jaar, Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) (Roberts et al., 2009; Lowe et al., 2023). Deze bevinding kan mogelijk worden verklaard doordat



intelligentiescores op jongere leeftijd meer variabiliteit vertonen (Schneider et al., 2014). Tot nu toe is onduidelijk of dit patroon ook geldt voor kinderen die behandeld zijn met therapeutische hypothermie na HIE. Verschillende studies hebben aangetoond dat de CBCL-scores op jonge leeftijd een sterke voorspellende waarde hebben voor emotionele- en gedragsproblemen op latere leeftijd (Eisenberg et al., 2009; Muratori et al., 2011; Basten et al., 2015). Echter is ook deze relatie niet onderzocht bij kinderen behandeld met therapeutische hypothermie na perinatale asfyxie gevolgd door HIE.

Samengevat toont de bestaande literatuur inconsistenties aan in de bevindingen omtrent de cognitieve en gedragsmatige uitkomsten van neonaten behandeld met therapeutische hypothermie in verband met matige of ernstige HIE. Verscheidene studies tonen een afwijkende cognitieve ontwikkeling aan na therapeutische hypothermie (Groenendaal et al., 2013; Hayes et al., 2017; Finder et al., 2020). Echter meer recente studies tonen een typische cognitieve ontwikkeling aan na therapeutische hypothermie (Edmonds et al., 2020; Dekkers et al., 2020; Grossman et al., 2022). Longitudinale data missen nog in de literatuur, daarom is het beloop van de cognitieve ontwikkeling bij deze kinderen grotendeels onbekend. Het merendeel van de studies toont aan dat kinderen die behandeld zijn met therapeutische hypothermie, over de jaren een toename van gedragsproblemen vertonen, waarbij deze problemen een variabiliteit in aard vertonen (Edmonds et al., 2020; Halpin et al., 2022; Schreglmann et al., 2019; Van Handel et al., 2009).

Deze studie beoogt bij te dragen aan het vergroten van duidelijkheid over de neuropsychologische ontwikkeling van kinderen behandeld met therapeutisch hypothermie na perinatale asfyxie gevolgd door HIE. Er wordt gekeken naar de cognitieve en gedragsmatige uitkomsten op twee, vijf en achtjarige leeftijd. Daarnaast wordt onderzocht of de cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling op tweejarige leeftijd een voorspellende waarde heeft voor de cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling op vijf- en achtjarige leeftijd. De verwachting is

dat deze groep kinderen een typische cognitieve ontwikkeling laat zien, maar meer gedragsproblemen ervaart. Daarnaast is de verwachting dat de neuropsychologische ontwikkeling op tweejarige leeftijd een voorspellende waarde biedt voor de neuropsychologische ontwikkeling op vijf- en achtjarige leeftijd. Wanneer de bevindingen aantonen dat de neuropsychologische ontwikkeling op tweejarige leeftijd een voorspellende waarde biedt voor latere neuropsychologische ontwikkeling heeft dit belangrijke implicaties voor de landelijke follow-up. De bevindingen van deze studie kunnen aanbevelingen ondersteunen om de follow-up van deze groep kinderen te verkorten of te beëindigen, of ze kunnen juist het belang van voortdurende follow-up benadrukken.

## **Methode**

Deze studie betrof een longitudinale cohortstudie waarbij de steekproef bestond uit kinderen die zijn getroffen door perinatale asfyxie en daarvoor behandeld werden met therapeutische hypothermie in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Deze kinderen zijn opgenomen in een landelijk follow-up programma tot en met de leeftijd van acht jaar. De neuropsychologische ontwikkeling werd beoordeeld op de leeftijd van twee jaar ( $t_1$ ), vijf jaar ( $t_2$ ) en acht jaar ( $t_3$ ).

### **Participanten**

De participanten in deze studie zijn geboren tussen mei 2009 en mei 2022 en hebben een therapeutische hypothermie ondergaan in verband met perinatale asfyxie gevolgd door HIE op de NICU van het UMCG. De inclusiecriteria waren therapeutische hypothermie in het UMCG en het doorlopen van minimaal één afspraak van het landelijk follow-up programma. De exclusiecriteria waren onderliggende syndromen of ziektes die de neuropsychologische ontwikkeling mogelijk konden beïnvloeden.

### **Procedure Landelijke Follow-up**

De standaardprocedure voor ouders of verzorgers van neonaten behandeld met therapeutische hypothermie bestaat uit een uitnodiging voor deelname aan een landelijk follow-up programma. Vanaf 2009 tot en met 2012 omvatte dit programma een tweejarige follow-up, dit is sinds 2013 uitgebreid tot een achtjarige follow-up. De follow-up bestaat uit meerdere poliklinische multidisciplinaire controleafspraken op de leeftijd van zes maanden, één jaar, twee jaar, vijf jaar en acht jaar. Bij deze afspraken zijn een fysiotherapeut en een kinderarts of neonatoloog betrokken. Vanaf de leeftijd van twee jaar is er tevens een neuropsycholoog of psychodiagnostisch medewerker betrokken. De algemene ontwikkeling van het kind wordt beoordeeld en eventuele problemen kunnen vroegtijdig worden opgespoord.

## **Cognitieve ontwikkeling**

Om de cognitieve ontwikkeling van de participanten te beoordelen is een ontwikkelings- of intelligentietest passend bij het leeftijdsniveau ingezet.

### ***Bayley Scales of Infant and Toddler Development III***

De cognitieve ontwikkeling op 2-jarige leeftijd is beoordeeld door middel van de Nederlandstalige bewerking van de derde editie van de BSID-III-NL. De BSID-III-NL is een instrument om de ontwikkeling van jonge kinderen te beoordelen. De BSID-III-NL bestrijkt drie vaardigheidsgebieden namelijk, motoriek, taal en cognitie. De BSID-III-NL biedt verscheidene genormeerde scores aan: geschaalde subtestscores, indexscores, percentielscores en groeiscoringen. Voor deze studie is er gekeken naar de indexscore van de cognitie schaal. De indexscore van de cognitie schaal wordt weergegeven op een metrische schaal met een bereik van 40 tot 160, een gemiddelde van 100 en een standaarddeviatie van 15 (Steenis et al., 2014).

### ***Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - III / IV***

De cognitieve ontwikkeling op 5-jarige leeftijd is beoordeeld door middel van de Nederlandstalige bewerking van de WPPSI. Zowel de derde, WPPSI-III-NL (2009), als de vierde editie, WPPSI-IV-NL (2020), van de WPPSI-NL zijn gebruikt in deze studie. De WPPSI-III/IV-NL is een klinisch instrument om de intelligentie van kinderen van 2 jaar en 6 maanden tot 7 jaar te meten. De standaardafname van de WPPSI-III/IV-NL bestaat uit 10 subtests waarbij verschillende primaire indexscores en een totale IQ-indexscore worden berekend. Voor deze studie is de totale IQ-indexscore gebruikt. De indexscore wordt weergegeven op een metrische schaal met een bereik van 40 tot 160, een gemiddelde van 100 en een standaarddeviatie van 15 (Wechsler, 2020; Wechsler, 2011).

### ***Wechsler Intelligence Scale for Children - V***

De cognitieve ontwikkeling op 8-jarige leeftijd is beoordeeld door middel van de Nederlandstalige bewerking van de vijfde editie van de WISC. De WISC-V-NL is een

intelligentietest voor kinderen van 6 tot 17 jaar. De standaardafname van de WISC-V-NL bestaat uit tien subtests. De berekende scores bestaan uit een aantal primaire indexen en de totale IQ-index. De primaire indexen bestaan uit Verbaal Begrip, Visueel Ruimtelijk Inzicht, Fluid Redeneren, Werkgeheugen en Verwerkingssnelheid. In deze studie is er gekeken naar de totale IQ-indexscore. De indexscore wordt weergegeven op een metrische schaal met een bereik van 40 tot 160, een gemiddelde van 100 en een standaarddeviatie van 15 (Hendriks et al., 2019).

### **Gedragmatige ontwikkeling**

Om de gedragmatige ontwikkeling te beoordelen vulden ouders de Child Behavior Checklist (CBCL) in voor de bezoeken op 2-, 5- en 8-jarige leeftijd. De vragenlijst bestaat uit vragen op een driepuntschaal over probleemgedrag en vaardigheden van kinderen en jongeren. Er zijn twee versies beschikbaar van deze vragenlijst. Een versie geschikt voor kinderen van achttien maanden tot zes jaar, bestaande uit 99 vragen, en een versie geschikt voor kinderen en jongeren van zes tot negentien jaar, bestaande uit 118 vragen. Er kunnen T-scores worden berekend voor de schalen internaliserende- en externaliserende problemen, overige problemen en totale problemen. Hogere T-scores duiden op ernstigere gedragsproblemen. T-scores boven de 60 indiceren zorgwekkende problemen en T-scores boven de 63 indiceren zeer ernstige problemen (Berlo et al., 2016). Deze studie analyseerde de T-scores op de schalen internaliserende- en externaliserende problemen. De T-scores van deze schalen wordt weergegeven op een metrische schaal met een gemiddelde van 50 en standaarddeviatie van 10 (van Dam et al., 2010).

## Statistische analyse

De statistische analyse is uitgevoerd met IBM SPSS Statistics 28 (IBM Corp., 2021). De toetsen zijn geïnterpreteerd met een significantieniveau van .05. Allereerst is de beschrijvende statistiek van de steekproef geanalyseerd. Er is gecontroleerd voor outliers, normaliteit, lineariteit, homoscedasticiteit, multicollineariteit en onafhankelijkheid. Dit is gedaan door middel van een Shapiro-Wilk test, Durbin-Watson test, residu plots, Q-Q plots, box plots en VIF-scores. Er waren geen schendingen van de assumpties. Er zijn Pearson correlaties tussen alle variabelen uitgevoerd met een significantieniveau van  $\alpha = .05$ . De correlatiecoëfficiënten zijn geïnterpreteerd als zwak (.10), matig (.30), of sterk (.50) (Field, 2013). Er zijn drie one sample t-tests uitgevoerd met een testwaarde van 100 om te bepalen of de gemiddelde scores van de steekproef op de BSID-III-NL ( $t_1$ ), WPPSI-III/IV-NL ( $t_2$ ) en de WISC-V-NL ( $t_3$ ) significant verschilden van het populatiegemiddelde. Er zijn twee lineaire regressieanalyses uitgevoerd met de BSID-III-NL ( $t_1$ ) als onafhankelijke variabele en de WPPSI-III/IV-NL ( $t_2$ ) en WISC-V-NL ( $t_3$ ) als afhankelijke variabelen. Er zijn zes one sample t-tests met een testwaarde van 50 uitgevoerd om te bepalen of de gemiddelde scores op de internaliserende en externaliserende schaal van de CBCL op  $t_1$ ,  $t_2$  en  $t_3$  significant verschilden van het populatiegemiddelde. Er zijn vier lineaire regressieanalyses uitgevoerd met de scores op de schalen internaliserende en externaliserende problemen van de CBCL op  $t_1$  als onafhankelijke variabelen en de scores op  $t_2$  en  $t_3$  als afhankelijke variabelen.

## Hypotheses

Onderzoeksvraag 1: Scores kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie gemiddeld gelijk aan het populatiegemiddelde op een ontwikkelings- of intelligentietest op twee-, vijf- en achtjarige leeftijd? *De verwachting was dat de gemiddelde totale indexscores op de BSID-III-NL, WPPSI- III/IV-NL en WISC-V-NL niet significant verschillen van het populatiegemiddelde van 100.*

H0: De gemiddelde scores op de BSID-III-NL, WPPSI- III/IV-NL en WISC-V-NL verschillen niet significant van de testwaarde van 100.

H1: De gemiddelde scores op de BSID-III-NL, WPPSI- III/IV-NL en WISC-V-NL verschillen significant van de testwaarde van 100.

Onderzoeksvraag 2: Heeft de score op een ontwikkelingstest op tweejarige leeftijd een voorspellende waarde voor de score op een intelligentietest op vijf- en achtjarige leeftijd? *De verwachting was dat de score op de BSID-III-NL ( $t_1$ ) een voorspellende waarde biedt voor de score op de WPPSI- III/IV-NL ( $t_2$ ) en WISC-V-NL ( $t_3$ )*

H0: De voorspeller BSID-III-NL verklaart geen significant deel van de variantie van de totale intelligentiescore op de WPPSI-III/IV-NL en WISC-V-NL.

H1: De voorspeller BSID-III-NL verklaart een significant deel van de variantie van de totale intelligentiescore op de WPPSI-III/IV-NL en WISC-V-NL.

Onderzoeksvraag 3: Scoren kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie verschillend op een gedragsvragenlijst ingevuld door ouders op twee-, vijf- en achtjarige leeftijd? *De verwachting was dat de scores op de schalen internaliserend en externaliserend gedrag van de CBCL op  $t_1$ ,  $t_2$  en  $t_3$  significant verschillen van het populatiegemiddelde van 50*

H0: De gemiddelde scores op de schalen internaliserend en externaliserend gedrag van de CBCL verschillen niet significant van de testwaarde van 50.

H1: De gemiddelde scores op de schalen internaliserend en externaliserend gedrag van de CBCL verschillen significant van de testwaarde van 50.

Onderzoeksvraag 4: Hebben de scores op een gedragsvragenlijst op tweejarige leeftijd een voorspellende waarde voor de scores op een gedragsvragenlijst op vijf- en achtjarige leeftijd? *De verwachting was dat de scores internaliserend en externaliserend gedrag op de CBCL tijdens  $t_1$  een significante voorspellende waarde bieden voor de scores op  $t_2$  en  $t_3$ .*

H0: De voorspellers internaliserend ( $t_1$ ) en externaliserend ( $t_1$ ) verklaren geen significant deel van de variantie van de scores internaliserend ( $t_2$  en  $t_3$ ) en externaliserend ( $t_2$  en  $t_3$ ).

H1: De voorspellers internaliserend ( $t_1$ ) en externaliserend ( $t_1$ ) verklaren een significant deel van de variantie van de scores internaliserend ( $t_2$  en  $t_3$ ) en externaliserend ( $t_2$  en  $t_3$ ).



## Resultaten

### Onderzoekspopulatie

In totaal kwamen 186 kinderen in aanmerking voor de studie. Van deze groep overleden 32 kinderen aan de gevolgen van HIE en nog eens 32 kinderen en hun ouders zijn om onbekende redenen niet naar de follow-up gekomen. Zeven kinderen werden uitgesloten van de analyses door onderliggende ziektes of syndromen. Dit resulteerde in een uiteindelijke steekproef van 115 kinderen die tenminste één follow-up bezoek bijwoonden. De amenorroeduur laat zien dat het op groepsniveau á terme geboren kinderen betrof met een gemiddeld geboortegewicht. De indexscores laten een gemiddeld ontwikkelings- en intelligentieniveau zien. De gemiddelde scores op de schalen internaliserend en externaliserend van de CBCL geven geen aanwijzingen voor gedragsproblemen (Tabel 1).

**Tabel 1**

*Demografische gegevens en scores van de steekproef*

Variabele	n	%	M	SD	Min	Max
Amenorroeduur	114	99.1	39.28	1.73	35.28	42.14
Geboortegewicht	115	100	3418.75	612.06	4920.00	1780.00
Apgarscore	110	95.7	3.85	1.84	0	10
<b>Geslacht</b>						
Meisje	46	40.0				
Jongen	69	60.0				
<b>T<sub>1</sub></b>						
BSID	98	85.2	102.06	13.54	63.00	134.00
Internaliserend gedrag	90	78.3	41.38	8.91	28.00	65.00
Externaliserend gedrag	90	78.3	47.56	9.73	28.00	79.00
<b>T<sub>2</sub></b>						
WPPSI	58	50.4	94.55	12.79	67.00	128.00
Internaliserend gedrag	50	43.5	45.08	11.22	29.00	73.00
Externaliserend gedrag	50	43.5	45.50	11.62	28.00	80.00
<b>T<sub>3</sub></b>						
WISC	26	22.6	97.58	12.42	75.00	124.00
Internaliserend gedrag	25	21.7	51.64	11.20	33.00	71.00
Externaliserend gedrag	25	21.7	47.52	10.10	33.00	66.00

Note. n = Sample size, Amenorroeduur in weken, Geboortegewicht in gram, Apgarscore na 5 minuten, T<sub>1</sub> = Follow up met twee jaar, T<sub>2</sub> = Follow up met vijf jaar, T<sub>3</sub> = Follow up met acht jaar.

## Cognitieve ontwikkeling

Tabel 2 laat de one sample t-tests zien voor de vergelijking van de ontwikkelings- en intelligentietesten met het populatiegemiddelde. De scores op een intelligentietest op vijfjarige leeftijd waren significant lager dan het populatiegemiddelde met een gemiddelde effectgrootte, andere vergelijkingen toonden geen verschillen. De normaliteit van de gegevens werd getest met de Shapiro-Wilk test. Deze toonden geen significante afwijkingen van de normale verdeling ( $W_{T1}=.943$ ,  $p=.462$ ;  $W_{T2}=.967$ ,  $p=.834$ ;  $W_{T3}=.961$   $p=.744$ ).

**Tabel 2**

*One sample t-tests, testwaarde 100.*

Variabele	t	df	Two-sided	Mean dif.	95% BHI	95% BHI	Cohen's d
			p		low	up	
BSID	1.507	97	.135	2.061	-653	4.776	.15
WPPSI	-3.245	57	.002	-5.448	-8.810	-2.087	-.43
WISC	-.995	25	.329	-2.423	-7.438	2.592	-.20

## Voorspellende waarde van de scores op de BSID-III-NL

Er is een significante correlatie gevonden tussen de BSID-III-NL en de WPPSI-III/IV-NL ( $p < .05$ ) met een correlatiecoëfficiënt  $r = .486$ . Er is geen significante correlatie gevonden tussen de BSID-III-NL en de WISC-V-NL ( $r = .346$ ). De lineaire regressie toont een significante relatie tussen de scores op de WPPSI- III/IV-NL en de BSID-III-NL ( $p = <.001$ ), waarbij 23.7% van de variabiliteit in de scores van de WPPSI- III/IV-NL kan worden verklaard door de scores op de BSID-III-NL. Er werd geen significante relatie gevonden tussen de WISC-V-NL en de BSID-III-NL ( $p = .98$ ).

## Gedragmatige ontwikkeling

Tabel 3 laat de one sample t-tests zien voor de vergelijking van de scores voor internaliserende en externaliserende gedragsproblemen met het populatiegemiddelde. Er werden significant lagere scores gevonden voor internaliserend gedrag op twee- en vijfjarige leeftijd met gemiddelde effectgroottes. Voor externaliserend gedrag werden significant lagere scores gevonden voor patiënten op twee- en vijfjarige leeftijd met kleine effectgroottes.

Andere vergelijkingen lieten geen verschillen zien.

### Tabel 3

*One sample t-tests, testwaarde 50.*

Variabele	t	df	Two-sided p	Mean dif.	95% BHI low	95% BHI up	Cohen's d
Internaliserend t <sub>1</sub>	-9.177	89	<.001	-8.622	-10.489	-6.755	-.98
Externaliserend t <sub>1</sub>	2.348	89	.019	-2.444	-4.481	-406	-.25
Internaliserend t <sub>2</sub>	-3.102	49	.003	-4.920	-8.107	-1.733	-.44
Externaliserend t <sub>2</sub>	-2.739	49	.009	-4.500	-7.801	-1.199	-.39
Internaliserend t <sub>3</sub>	.732	24	.471	1.640	-2.984	6.264	.15
Externaliserend t <sub>3</sub>	-1.228	24	.231	-2.480	-6.649	1.689	-.25

*Note.* t<sub>1</sub>= Follow up met twee jaar, t<sub>2</sub> = Follow up met vijf jaar, t<sub>3</sub>= Follow up met acht jaar.

### Voorspellende waarde van de CBCL op twee jarige leeftijd

Tabel 4 toont de Pearson correlatiecoëfficiënten voor de CBCL-scores, waaruit grotendeels significante, hoge correlaties blijken. Dit geldt voor scores voor internaliserende en externaliserende gedragsproblemen op hetzelfde meetmomenten en over de jaren heen. Niet significante correlaties werden gevonden voor verbanden tussen internaliserende en externaliserende gedragsproblemen op verschillende meetmomenten. In tabel 5 zijn de lineaire regressieanalyses weergegeven met als voorspellende variabelen de t-scores van de CBCL op de schalen internaliserend en externaliserend gedrag op twee jarige leeftijd. Op vijf jarige leeftijd kan 25.4% van de variantie in de CBCL-score voor internaliserend gedrag verklaard worden door de CBCL-scores voor internaliserend en externaliserend gedrag op tweejarige leeftijd en kan 58,5% van de variantie in de CBCL-score voor externaliserend

gedrag verklaard worden door de CBCL-scores voor internaliserend en externaliserend gedrag op tweejarige leeftijd. Op acht jarige leeftijd kan 44,9% van de variantie in de CBCL-score voor internaliserend gedrag verklaard worden door de CBCL-scores voor internaliserend en externaliserend gedrag op tweejarige leeftijd en kan 40,8% van de variantie in de CBCL-score voor externaliserend gedrag verklaard worden door de CBCL-scores voor internaliserend en externaliserend gedrag op tweejarige leeftijd.

**Tabel 4**

*Pearson correlaties*

	Int t <sub>1</sub>	Ext t <sub>1</sub>	Int t <sub>2</sub>	Ext t <sub>2</sub>	Int t <sub>3</sub>	Ext t <sub>3</sub>
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
Int t <sub>1</sub>	-	.669*	.404*	.462*	.669*	.382
Ext t <sub>1</sub>		-	.477*	.764*	.410	.638*
Int t <sub>2</sub>			-	.677*	.565*	.429
Ext t <sub>2</sub>				-	.381	.671*
Int t <sub>3</sub>					-	.579*
Ext t <sub>3</sub>						-

Note: \* Correlatie is significant bij .05 niveau, t<sub>1</sub>= Follow up met twee jaar, t<sub>2</sub> = Follow up met vijf jaar, t<sub>3</sub>= Follow up met acht jaar, Int = score schaal internaliserend gedrag. Ext = score schaal externaliserend gedrag.

**Tabel 5**

*Lineaire regressieanalyses met voorspellende variabelen Int 2 en Ext 2.*

Afhankelijke variabele				Int 2		Ext 2	
	R <sup>2</sup>	F	p	B	p	B	p
Int t <sub>2</sub>	.254	6.314	.004	.277	.253	.410	.040
Ext t <sub>2</sub>	.585	26.050	<.001	.063	.708	.771	<.001
Int t <sub>3</sub>	.449	7.754	.003	.830	.006	.065	.806
Ext t <sub>3</sub>	.408	6.549	.007	.038	.871	.656	.009

Note: t<sub>1</sub>= Follow up met twee jaar, t<sub>2</sub> = Follow up met vijf jaar, t<sub>3</sub>= Follow up met acht jaar, Int = score schaal internaliserend gedrag. Ext = score schaal externaliserend gedrag.

## Discussie

Het doel van de huidige studie was het onderzoeken van de cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling van kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie na ernstige perinatale asfyxie en daaropvolgend hypoxisch-ischemische encefalopathie (HIE). De bevindingen tonen aan dat de scores van deze groep kinderen op een ontwikkelings- of intelligentietest op twee- en achtjarige leeftijd niet significant afwijken van het populatiegemiddelde. De scores op vijfjarige leeftijd zijn wel significant lager. De scores op tweejarige leeftijd boden een voorspellende waarde voor de scores op een intelligentietest op vijfjarige leeftijd. Er werden significant lagere scores gevonden op een gedragsvragenlijst op twee- en vijfjarige leeftijd waarbij de scores op tweejarige leeftijd een voorspellende waarde boden voor de scores op een gedragsvragenlijst op vijf- en achtjarige leeftijd.

De scores op een ontwikkelingstest op tweejarige leeftijd en de scores op een intelligentietest op achtjarige leeftijd wijken niet significant af van het populatiegemiddelde. De scores op een intelligentietest op vijfjarige leeftijd wijken significant af van het populatiegemiddelde, de bijhorende effectgrootte is klein tot middelgroot. De gemiddelde score valt echter binnen het gemiddelde niveau volgens de normen die gehanteerd worden in de handleiding (Hendriks et al., 2019). Dit suggereert dat hoewel er statistische verschillen zijn met het populatiegemiddelde, de prestaties van de onderzochte groep als gemiddeld kunnen worden beschouwd. De kleine effectgrootte duidt erop dat de scores weliswaar lager zijn dan het populatiegemiddelde, maar dat dit verschil beperkt is en weinig praktische relevantie heeft. De bevindingen zijn deels in overeenstemming met de eerder gevonden literatuur. Een aantal onderzoeken toonden aan dat kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie meer problemen ervaarden op cognitief gebied en lagere scores lieten zien op ontwikkelings- en intelligentietesten (Finder et al, 2020; Hayes et al., 2017). Recentere onderzoeken toonden echter aan dat kinderen niet afwijkend scoorden op cognitief

gebied en een gemiddelde intelligentie hebben op de vroege schoolleeftijd (Spencer et al., 2013; Grossmann et al., 2022). Er worden lagere doch niet afwijkende scores op vijfjarige leeftijd gezien, echter worden deze niet gezien op achtjarige leeftijd. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat kinderen vanaf vijf jaar leerplicht hebben en daardoor nieuwe vaardigheden ontwikkelen en gerichte ondersteuning krijgen voor minder ontwikkelde vaardigheden. Mogelijk verbeteren deze vaardigheden door middel van interventies, wat resulteert in hogere scores op de intelligentietest op achtjarige leeftijd (Diamond et al., 2007). Dit zou kunnen betekenen dat de kinderen op vijfjarige leeftijd aan de onderkant van het gemiddelde niveau presteren, maar dat dit kan worden ingelopen door extra ondersteuning. Therapeutische hypothermie heeft een herstellende werking voor de onmiddellijke hersenschade en verkleint de secundaire hersenschade. Dit beperkt de verstoring van efficiënte overdracht van signalen tussen hersencellen, wat het risico op een afwijkende cognitieve ontwikkeling verkleint (Groenendaal et al., 2013; Wassink et al., 2019). Op basis van het huidige onderzoek kan geconcludeerd worden dat kinderen behandeld met therapeutische hypothermie geen afwijkende cognitieve ontwikkeling laten zien.

Er is een significante relatie gevonden tussen scores op een ontwikkelingstest op tweejarige leeftijd en scores op een intelligentietest op vijfjarige leeftijd. De scores hebben een matig voorspellende waarde. Er is geen significante relatie gevonden tussen de scores op tweejarige leeftijd en de scores op achtjarige leeftijd. Deze resultaten komen deels overeen met eerder gevonden literatuur. Eerdere onderzoeken toonden aan dat scores op een ontwikkelingstest op jonge leeftijd een voorspellende waarde hadden voor intelligentieniveau op latere leeftijd. Deze voorspellende waarde was kleiner naarmate de leeftijd toenam (Roberts et al., 2009; Lowe et al., 2023). De bevindingen kunnen verklaard worden door verschillende verschijnselen die zich voordoen in de ontwikkeling van kinderen waardoor individuele ontwikkelingstrajecten van kinderen op latere leeftijd kunnen variëren en er geen

voorspellende waarde van de cognitieve ontwikkeling op tweejarige leeftijd is op de cognitieve ontwikkeling op achtjarige leeftijd. Daarnaast is in eerdere literatuur aangetoond dat intelligentiescores op jongere leeftijd meer variabiliteit vertonen (Schneider et al., 2014).

Met betrekking tot de gedragsmatige ontwikkeling zijn er significant lagere scores gevonden op internaliserend en externaliserend gedrag op twee- en vijfjarige leeftijd. De bijbehorende effectgroottes zijn groot voor internaliserend gedrag op tweejarige leeftijd (Cohen's  $d = -0.98$ ;) en klein voor externaliserend gedrag op tweejarige leeftijd (Cohen's  $d = -0.25$ ). De effectgroottes zijn klein tot middelgroot op vijfjarige leeftijd (Cohen's  $d = -0.44$ ;  $-0.39$ ). De scores op achtjarige leeftijd weken niet significant af van het populatiegemiddelde. Deze onverwachte bevindingen komen niet overeen met eerder gevonden literatuur. Eerder onderzoeken hebben gedragsmatige problemen aangetoond bij kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie (Edmonds et al., 2020; Halpin et al., 2022; Schreglmann et al., 2019; van Handel et al., 2009). Een systematische review door Kromm en collega's benadrukt echter dat enkele onderzoeken geen significante gedragsmatige problemen hebben gevonden (Kromm et al., 2024). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de CBCL-scores door ouders worden gerapporteerd. Uit eerdere studies blijkt dat de scores op de CBCL worden beïnvloed door persoonlijke karakteristieken van de ouder of verzorger. Voorbeelden van kenmerken die de scores op de CBCL kunnen beïnvloeden zijn mentale gezondheid, geslacht, sociaaleconomische status en psychopathologie (Zheng et al., 2023; Klein et al., 2005). In de huidige studie is dit een mogelijke verklaring voor de onverwachte bevindingen. Mogelijk rapporteren ouders of verzorgers positievere scores over het gedrag van hun kind als gevolg van hun eigen ervaringen tijdens de moeilijke start van hun kind. Deze hypothese vindt nog geen ondersteuning in de bestaande literatuur en om deze bevindingen verder te verkennen zou toekomstig onderzoek zich moeten richten op het onderzoeken van deze relatie

of op het gebruik van meerdere bronnen van gedragsinformatie zoals beoordelingen van leraren.

Er zijn significante relaties gevonden tussen de CBCL-scores op tweejarige leeftijd en de CBCL-scores op vijf- en achtjarige leeftijd. De scores hadden een zwakke voorspellende waarde voor internaliserend gedrag op vijfjarige leeftijd, een sterke voorspellende waarde voor externaliserend gedrag op vijfjarige leeftijd en een matige voorspellende waarde voor de scores op achtjarige leeftijd. De bevindingen komen overeen met eerder gevonden literatuur. Er kan geconcludeerd worden dat de gedragsbeoordeling door ouders op tweejarige leeftijd een nuttige indicator is voor het gedrag op vijf- en achtjarige leeftijd.

Dit onderzoek heeft naast een aantal sterke punten ook een aantal beperkingen. Een sterk punt is de relatief grote steekproef op tweejarige leeftijd (N=98) in vergelijking met eerdere onderzoeken. Dit verhoogt de generaliseerbaarheid en betrouwbaarheid van de resultaten voor deze leeftijdsgroep. Een beperking van dit onderzoek is de variantie in steekproefgrootte tussen de verschillende leeftijdsgroepen, met een kleine steekproef op achtjarige leeftijd (N=26). De kleine steekproef op achtjarige leeftijd kan de betrouwbaarheid en generaliseerbaarheid van de resultaten voor deze leeftijdsgroep verminderen. Dit wordt ondersteund door de kleine effectgroottes bij de bevindingen op achtjarige leeftijd. Vervolgonderzoek met een grotere steekproef voor deze leeftijdsgroep kan bijdragen aan het versterken van de gevonden resultaten. Een andere beperking van dit onderzoek is dat de oorzaak van missende data onbekend is. Een deel van de kinderen is niet teruggezien bij de follow-up afspraken of heeft niet alle afspraken van de follow-up doorlopen. Mogelijke redenen kunnen zijn dat de ontwikkeling afwijkend verliep waardoor er al meerdere hulporganisaties betrokken waren en de follow up niet nodig was. Dit zou kunnen leiden tot een vertekend beeld waarin de resultaten de werkelijke toestand mogelijk overschatten. Een andere verklaring kan zijn dat de ontwikkeling goed verliep waardoor ouders geen behoefte



hadden aan een follow-up afspraak, wat kan resulteren in een onderschatting van de werkelijke situatie. Ook overige factoren zoals verhuizing kunnen een rol spelen. In het huidige onderzoek zijn deze redenen voor missende data niet gedocumenteerd. Dit gebrek aan informatie kan de betrouwbaarheid van de resultaten beïnvloeden, doordat het onduidelijk is of de ontbrekende gegevens willekeurig zijn of dat er specifieke redenen zijn die relevant kunnen zijn voor de interpretatie van de resultaten.

Concluderend laten kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie op groepsniveau geen afwijkende cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling zien. Dit benadrukt het belang van de behandeling met therapeutische hypothermie. De cognitieve ontwikkeling van kinderen behandeld met therapeutische hypothermie na HIE lijkt vergelijkbaar te zijn met de cognitieve ontwikkeling van kinderen zonder deze voorgeschiedenis. Scores voor de cognitieve ontwikkeling op tweejarige leeftijd hangen nauw samen met de intelligentie op vijfjarige leeftijd. Hoewel intelligentie op achtjarige leeftijd niet voorspelbaar is op basis van de cognitieve ontwikkeling op tweejarige leeftijd, lagen de intelligentiescores op achtjarige leeftijd binnen de gemiddelde range. Gedragsproblemen worden niet in verhoogde mate gerapporteerd. De significante verschillen duidde op minder internaliserende en externaliserende gedragsproblemen op twee- en vijfjarige leeftijd. Dit onderzoek suggereert dat het gedrag van kinderen behandeld met therapeutische hypothermie stabiel blijft tussen de leeftijd van twee en acht jaar.

Deze bevindingen hebben belangrijke implicaties voor de huidige gezondheidszorg omtrent kinderen behandeld met therapeutische hypothermie. Op dit moment worden deze kinderen gezien voor een multidisciplinaire follow-up op twee-, vijf- en achtjarige leeftijd. Gemiddeld laten kinderen die zijn behandeld met therapeutische hypothermie geen afwijkende cognitieve of gedragsmatige ontwikkeling zien. Een aanbeveling van dit onderzoek is daarom om hen enkel op indicatie van problemen naar de neuropsychologische

follow-up te laten komen. Dit kan uitgevraagd worden door middel van telefonisch contact of korte vragenlijst. Dit heeft als voordeel dat er kostbare tijd en geld wordt bespaard voor kinderen die mogelijk meer behoefte hebben aan een neuropsychologische follow-up. Het is belangrijk om alert te blijven op individuele problemen doordat de resultaten binnen deze groep kinderen sterk kunnen variëren. Hierdoor kunnen er op individueel niveau wel problemen ontstaan met betrekking tot de cognitieve of gedragsmatige ontwikkeling. De bevindingen tonen aan dat een ontwikkelingstest op tweejarige leeftijd geen voorspellende waarde biedt voor een intelligentietest op achtjarige leeftijd. Het is daarom aangeraden om deze kinderen tot achtjarige leeftijd te volgen, maar niet standaard uit te nodigen voor een uitgebreide neuropsychologische beoordeling. In plaats daarvan zou er gebruik gemaakt kunnen worden van een korte screeningstool zoals hierboven genoemd door middel van telefonisch contact of een vragenlijst.

## Bronnen

- Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Marlow, N., Porter, E., Thoresen, M., Whitelaw, A., & Brocklehurst, P. (2009). Moderate Hypothermia to Treat Perinatal Asphyxial Encephalopathy. *New England Journal Of Medicine*/□*The □New England Journal Of Medicine*, 361(14), 1349–1358. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0900854>
- Basten, M., Tiemeier, H., Althoff, R. R., Van de Schoot, R., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Hudziak, J. J., Verhulst, F. C., & Van Der Ende, J. (2015). The Stability of Problem Behavior Across the Preschool Years: An Empirical Approach in the General Population. *Journal Of Abnormal Child Psychology*, 44(2), 393–404. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-9993-y>
- Bode, M. M., D'Eugenio, D. B., Mettelman, B. B., & Gross, S. J. (2014). Predictive Validity of the Bayley, Third Edition at 2 Years for Intelligence Quotient at 4 Years in Preterm Infants. *Journal Of Developmental And Behavioral Pediatrics/Journal Of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 35(9), 570–575. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000000110>
- Diamond, A., Barnett, W. S., Thomas, J., & Munro, S. (2007). Preschool program improves cognitive control. *Science*, 318(5855), 1387–1388. <https://doi.org/10.1126/science.1151148>
- Dekkers, L., Janssen, A., Steiner, K., Schaijk, N. M., Akkermans, R., De Swart, B., & Sanden, M. N. D. (2020). Individual longitudinal neurodevelopmental trajectories of children treated with hypothermia for perinatal asphyxia from 3 months to 5 years of age. *Research in Developmental Disabilities*, 102, 103659. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103659>
- Edmonds, C. J., Helps, S. K., Hart, D., Zatorska, A., Gupta, N., Cianfaglione, R., & Vollmer, B. (2020). Minor neurological signs and behavioural function at age 2 years in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). *European Journal Of Paediatric Neurology*, 27, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.04.003>
- Eisenberg, N., Valiente, C., Spinrad, T. L., Cumberland, A., Liew, J., Reiser, M., Zhou, Q., & Losoya, S. H. (2009). Longitudinal relations of children's effortful control, impulsivity, and negative emotionality to their externalizing, internalizing, and co-occurring behavior problems. *Developmental Psychology*, 45(4), 988–1008. <https://doi.org/10.1037/a0016213>

- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (4th ed.). SAGE Publications.
- Finder, M., Boylan, G. B., Twomey, D., Ahearne, C., Murray, D. M., & Hallberg, B. (2020). Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia. *JAMA Pediatrics*, *174*(1), 48. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4011>
- Gonzalez, F. F., & Miller, S. P. (2006). Does perinatal asphyxia impair cognitive function without cerebral palsy? *Archives Of Disease in Childhood. Fetal And Neonatal Edition*, *91*(6), F454–F459. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.092445>
- Groenendaal, F., Casaer, A., Dijkman, K. P., Gavilanes, A. W., De Haan, T. R., Ter Horst, H. J., Laroche, S., Naulaers, G., Rijken, M., Van Straaten, H. L., Steiner, K., Swarte, R. M., Zecic, A., & Zonnenberg, I. A. (2013). Introduction of Hypothermia for Neonates with Perinatal Asphyxia in the Netherlands and Flanders. *Neonatology*, *104*(1), 15–21. <https://doi.org/10.1159/000348823>
- Groenendaal, F., Landelijke Neonatologie Aanbevelingen, Nederlandse NICU's, Vlaams-Nederlandse werkgroep Neonatale Neurologie, & Van Den Hoogen, A. (2021). *Landelijke aanbeveling: Therapeutische hypothermie na perinatale asfyxie* [Report].
- Grossmann, K. R., Westblad, M. E., Blennow, M., & Lindström, K. (2022). Outcome at early school age and adolescence after hypothermia-treated hypoxic–ischaemic encephalopathy: an observational, population-based study. *Archives Of Disease in Childhood. Fetal And Neonatal Edition*, *108*(3), 295–301. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324418>
- Halpin, S., McCusker, C., Fogarty, L., White, J., Cavalière, E., Boylan, G., & Murray, D. (2022). Long-term neuropsychological and behavioral outcome of mild and moderate hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*, *165*, 105541. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105541>
- Hayes, B. C., Doherty, E., Grehan, A., Madigan, C., McGarvey, C., Mulvany, S., Matthews, T. G., & King, M. D. (2017). Neurodevelopmental outcome in survivors of hypoxic ischemic encephalopathy without cerebral palsy. *European Journal Of Pediatrics*, *177*(1), 19–32. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3028-3>

- Hendriks, M. P. H., Van Der Heijden, P. T., Van Dijk, M., Ruiter, S., & Van Der Vlugt, H. (2019). De Wechsler intelligentietest voor kinderen 5e editie: WISC-V. *Neuropraxis*, 23(3), 63–71. <https://doi.org/10.1007/s12474-019-00224-4>
- Kromm, G. H., Patankar, H., Nagalotimath, S., Wong, H., & Austin, T. (2024). Socioemotional and Psychological Outcomes of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review. *Pediatrics*, 153(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063399>
- Lowe, J., Bann, C. M., Dempsey, A. G., Fuller, J., Taylor, H. G., Gustafson, K. E., Watson, V. E., Vohr, B. R., Das, A., Shankaran, S., Yolton, K., Ball, M. B., & Hintz, S. R. (2023). Do Bayley-III Composite Scores at 18-22 Months Corrected Age Predict Full-Scale IQ at 6-7 Years in Children Born Extremely Preterm? *The Journal Of Pediatrics*, 263, 113700. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113700>
- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Library*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003311.pub3>
- Marlow, N. (2005). Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Archives Of Disease in Childhood. Fetal And Neonatal Edition*, 90(5), F380–F387. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.067520>
- Muratori, F., Narzisi, A., Tancredi, R., Cosenza, A., Calugi, S., Saviozzi, I., Santocchi, E., & Calderoni, S. (2011). The CBCL 1.5–5 and the identification of preschoolers with autism in Italy. *Epidemiology And Psychiatric Sciences*, 20(4), 329–338. <https://doi.org/10.1017/s204579601100045x>
- Neonatale Follow up (z.d.). LNF: *Landelijke Neonatale Follow up*. Neonatale Follow up. Geraadp leegd op 12 mei 2024, van <https://www.neonatalefollowup.nl/>
- Roberts, G., Anderson, P. J., & Doyle, L. W. (2009). The stability of the diagnosis of developmental disability between ages 2 and 8 in a geographic cohort of very preterm children born in 1997. *Archives Of Disease in Childhood*, 95(10), 786–790. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.160283>
- Robertson, C., & Finer, N. (1985). TERM INFANTS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY: OUTCOME AT 3.5 YEARS. *Developmental Medicine And Child Neurology/Developmental Medicine & Child Neurology*, 27(4), 473–484. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1985.tb04571.x>

- Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., Fajardo, C., Leijser, L. M., Wusthoff, C., & Mohammad, K. (2020). Sarnat Grading Scale for Neonatal Encephalopathy after 45 Years: An Update Proposal. *Pediatric Neurology*, *113*, 75–79. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.014>
- Schreglmann, M., Ground, A., Vollmer, B., & Johnson, M. J. (2019). Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta Pædiatrica*, *109*(1), 20–30. <https://doi.org/10.1111/apa.14821>
- Schneider, W., Niklas, F., & Schmiedeler, S. (2014). Intellectual development from early childhood to early adulthood: The impact of early IQ differences on stability and change over time. *Learning And Individual Differences*, *32*, 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2014.02.001>
- Steenis, L. J. P., Verhoeven, M., Hessen, D. J., & Van Baar, A. L. (2014). First steps in developing the Dutch version of the Bayley III: Is the original Bayley III and its item sequence also adequate for Dutch children? *European Journal Of Developmental Psychology*, *11*(4), 494–511. <https://doi.org/10.1080/17405629.2013.869207>
- Van Dam, C., De Meyer, R., & Praktikon B.V. (2010). *Praktijkgestuurd veranderingsonderzoek Orthopedagogisch Centrum Brabant Resultaten september 2008 - september 2009*. [https://www.praktikon.nl/\\_uploaded/publicaties/Van-Dam-C-De-Meyer-R-2010-Praktijkgestuurd-veranderingsonderzoek-Rapport-Orthopedisch-Centrum-Brabant-2008-2009.pdf](https://www.praktikon.nl/_uploaded/publicaties/Van-Dam-C-De-Meyer-R-2010-Praktijkgestuurd-veranderingsonderzoek-Rapport-Orthopedisch-Centrum-Brabant-2008-2009.pdf)
- Van Handel, M., Swaab, H., De Vries, L. S., & Jongmans, M. J. (2009). Behavioral Outcome in Children with a History of Neonatal Encephalopathy following Perinatal Asphyxia. *Journal Of Pediatric Psychology*, *35*(3), 286–295. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp049>
- Vannucci, R. C. (1990). Experimental Biology of Cerebral Hypoxia-Ischemia: Relation to Perinatal Brain Damage. *Pediatric Research*, *27*(4), 317–326. <https://doi.org/10.1203/00006450-199004000-00001>
- Wassink, G., Davidson, J. O., Dhillon, S. K., Zhou, K., Bennet, L., Thoresen, M., & Gunn, A. J. (2019). Therapeutic hypothermia in neonatal Hypoxic-Ischemic encephalopathy. *Current Neurology And Neuroscience Reports*, *19*(1). <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0916-0>

Wechsler, D. (2011). *WPPSI-III-NL Nederlandstalige bewerking. Technische handleiding*. (3<sup>e</sup> druk). Pearson. Amsterdam. Nederlandse vertaling: Jos Hendriksen en Petra Hurks. (pp. 1; 26; 140).

Wechsler, D. (2020). Wechsler preschool and primary scale of intelligence-fourth edition. Nederlandstalige bewerking. Amsterdam: Pearson Benelux B.V.

World Health Organization: WHO. (2024, 14 maart). *Newborn mortality*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality#:~:text=Premature%20birth%2C%20birth%20complications%20\(birth,leading%20causes%20of%20neonatal%20deaths](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality#:~:text=Premature%20birth%2C%20birth%20complications%20(birth,leading%20causes%20of%20neonatal%20deaths).