

<http://hdl.handle.net/1765/105797>



Dutch summary

Introductie

Kinderen die in de neonatale periode zeer ernstig ziek zijn geweest, hebben op latere leeftijd een verhoogd risico op neuropsychologische problemen en schoolproblemen. Het specifieke neuropsychologische profiel en de onderliggende neurobiologie is echter onbekend. Daarbij zijn behandelingsmethoden om de neuropsychologische uitkomsten van deze kinderen te verbeteren nog altijd niet bestudeerd. Dit is daarom onderzocht bij kinderen die zijn behandeld met neonatale extracorporale membraan oxygenatie (ECMO) en bij kinderen met een congenitale hernia diafragmatica (CDH; congenital diaphragmatic hernia) die niet zijn behandeld met ECMO.

Cognitie en het brein

In **hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling van het IQ na behandeling met neonatale ECMO beschreven op de leeftijden van 2, 5 en 8 jaar. We laten zien dat het IQ van deze kinderen stabiel en gemiddeld is. Ondanks dit gemiddelde IQ hebben kinderen die zijn behandeld met ECMO in vergelijking met leeftijdsgenoten vaker extra hulp nodig op het regulier basisonderwijs. Specifieke neuropsychologische problemen liggen hier mogelijk aan ten grondslag. We laten zien dat kinderen die extra hulp nodig hebben op school vaker problemen hebben met de volgehouden aandacht. Deze problemen zijn niet gerelateerd aan het IQ. Ook zien we dat kinderen met CDH die zijn behandeld met ECMO het hoogste risico hebben op deze neuropsychologische langetermijnproblemen.

In **hoofdstuk 3** gebruiken we uitgebreid neuropsychologisch onderzoek om het neuropsychologisch profiel na behandeling met neonatale ECMO en/of CDH te onderzoeken op 8-jarige leeftijd. Hoewel deze kinderen een gemiddeld IQ hebben, zien we in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten significante afwijkingen in de volgehouden aandacht, en in het verbaal- en visueel-ruimtelijke, korte- en langetermijngeheugen. We zien dat kinderen met CDH die zijn behandeld met ECMO over het algemeen een lager IQ hebben dan kinderen met CDH die niet zijn behandeld met ECMO en dan kinderen die zijn behandeld met ECMO na andere diagnoses. Onze resultaten laten zien dat een hogere maximale vasoactieve-inotropische score (maximum dosering vasoactieve medicatie tijdens de ziekenhuisopname) specifiek geassocieerd is met problemen in het verbaal- en visueel-ruimtelijk langetermijngeheugen op 8-jarige leeftijd. Deze bevindingen duiden mogelijk op een relatie tussen cerebrale hypoperfusie tijdens de eerste levensmaanden en het geheugen op latere leeftijd.

In **hoofdstuk 4** beschrijven we neuropsychologische uitkomsten bij 17-jarige adolescenten die zijn behandeld met neonatale ECMO. We tonen aan dat de adolescenten problemen hebben die vergelijkbaar zijn met de geconstateerde problemen van de 8-jarige kinderen. Adolescenten die zijn behandeld met neonatale ECMO hebben een

significant slechter verbaal- en visueel-ruimtelijk korte- en langetermijngeheugen dan gezonde leeftijdsgenoten. Volgehouden aandacht is niet onderzocht op deze leeftijd. Deze resultaten suggereren dat de geheugenproblemen na behandeling met neonatale ECMO ook in de pubertijd nog aanwezig zijn.

In **hoofdstuk 5** gebruiken we Diffusion Tensor Imaging en structurele MRI om de microstructuur van de witte stof en het hippocampaal volume bij kinderen na behandeling met neonatale ECMO te vergelijken met gezonde leeftijdsgenoten (8-15 jaar). We laten zowel globale als specifieke afwijkingen zien in de microstructuur van witte stof bij kinderen die zijn behandeld met ECMO, in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten. Daarnaast zien we dat het hippocampusvolume kleiner is bij kinderen die zijn behandeld met ECMO dan bij gezonde kinderen. Een kleiner hippocampaal volume is eveneens geassocieerd met een verminderd verbaal geheugen bij kinderen die zijn behandeld met ECMO. Deze resultaten dragen bij aan het definiëren van de onderliggende neurobiologie van neuropsychologische problemen na behandeling met ECMO.

In **hoofdstuk 6** onderzoeken we of de neuropsychologische problemen na neonatale ECMO geassocieerd zijn met de veranderingen in het brein die zijn beschreven in hoofdstuk 5. In een ander cohort van kinderen die zijn behandeld met neonatale ECMO en/of CDH (8-12 jaar), vinden we dat globale afwijkingen in de microstructuur van witte stof geassocieerd zijn met problemen in de volgehouden aandacht. Specifieke afwijkingen in het parahippocampale deel van de cingulum zijn geassocieerd met slechter visueel-ruimtelijk langetermijngeheugen, terwijl een kleiner hippocampaal volume geassocieerd is met problemen in het verbaal langetermijngeheugen. De associaties tussen het brein en cognitie zijn onafhankelijk van de onderliggende diagnose of het type ECMO-canulatie dat gebruikt is. Opmerkelijk is dat onze bevindingen overeenkomen met bevindingen bij kinderen die om andere redenen in de neonatale periode op de Intensive Care hebben gelegen, zoals kinderen met een aangeboren hartafwijking of met hypoxie in de neonatale periode.

Kunnen we het beschadigde brein trainen?

In **hoofdstuk 7** beschrijven we het neuropsychologisch functioneren direct en één jaar na Cogmed werkgeheugentraining. Dit onderzoeken we met een gerandomiseerde, gecontroleerde trial onder 8- tot 12-jarige kinderen die zijn behandeld met neonatale ECMO en/of CDH. We vergelijken kinderen die zijn getraind met Cogmed met kinderen die niet deze training hebben gehad, zowel direct als een jaar na de training. De Cogmed-kinderen laten verbeteringen zien in zowel verbaal- als visueel-ruimtelijk werkgeheugen direct na de training in vergelijking met de niet-getrainde kinderen. Deze verbeteringen verdwijnen echter na een jaar. De Cogmed-groep laat wel blijvende ver-

beteringen zien in het visueel-ruimtelijk langetermijngeheugen een jaar na de training, in vergelijking met niet-getrainde kinderen. Omdat deze populatie een verhoogd risico heeft op dit soort geheugenproblematiek, is Cogmed werkgeheugentraining mogelijk een waardevolle interventie voor kinderen met problemen in het visueel-ruimtelijk langetermijngeheugen.

In **hoofdstuk 8** wordt het effect van de Cogmed werkgeheugentraining op de microstructuur van witte stof onderzocht door middel van Diffusion Tensor Imaging in 8- tot 12-jarige kinderen die zijn behandeld met neonatale ECMO en/of CDH. In vergelijking met de ongetrainde groep zien we direct na Cogmed zowel globale als specifieke veranderingen in de microstructuur van de witte stof. De specifieke veranderingen zijn geassocieerd met verbeteringen in het verbaal werkgeheugen direct na Cogmed. De globale veranderingen zijn niet geassocieerd met cognitieve verbeteringen direct of een jaar na Cogmed. Onze resultaten laten desalniettemin zien dat er neuroplasticiteit bestaat bij kinderen die zijn behandeld met ECMO en/of CDH. Studies die zowel direct als een jaar na Cogmed het neuropsychologisch functioneren en het brein onderzoeken zijn nodig om beter te begrijpen hoe Cogmed precies werkt.

Het kwetsbare brein

In **hoofdstuk 9** beschrijven we de resultaten van een literatuurstudie naar het geheugen en de hippocampus van kinderen die prematuur geboren zijn, kinderen die een aangeboren hartafwijking hebben, kinderen die behandeld zijn met neonatale ECMO, en kinderen met CDH. Op basis van deze resultaten veronderstellen wij dat er mogelijk een 'common neurodevelopmental pathway' bestaat na een periode van zeer ernstig ziek zijn in de eerste levensmaanden: vroege afwijkingen in de hippocampus leiden tot geheugenproblemen, onafhankelijk van de onderliggende diagnose of zwangerschapsduur. Deze gedeelde hippocampale gevoeligheid is mogelijk gerelateerd aan algemene factoren die horen bij zeer ernstig ziek zijn, zoals hypoxie, neuroinflammatie, stress, blootstelling aan sedativa en analgetica, of een complexe interactie tussen die factoren. De klinische implicaties en perspectieven voor toekomstige studies gebaseerd op deze bevindingen worden besproken.

In **hoofdstuk 10** worden de uitkomsten besproken van een literatuurstudie naar het effect van veelgebruikte analgetica en sedativa op het brein en de neuropsychologische ontwikkeling bij kinderen die zeer ernstig ziek zijn geweest. Kinderen die worden behandeld op de neonatale of kinder-intensive care unit krijgen zeer hoge doseringen van deze medicamenten, die mogelijk de neurocognitieve ontwikkeling negatief beïnvloeden. Hoewel de resultaten in studies met mensen minder duidelijk zijn dan in dierstudies, hebben analgetica en sedativa mogelijk een negatief effect op het brein

en op het cognitief functioneren van deze kinderen. Met name de hippocampus en het geheugen lijken gevoelig voor sedativa zoals propofol of midazolam. Een evenwichtige aanpak, waarin zowel de gewilde als de ongewilde effecten van deze middelen worden geanalyseerd, is nodig. Hierin dienen de effecten op de neurocognitieve ontwikkeling meegenomen te worden.

In **hoofdstuk 11** worden de belangrijkste bevindingen besproken en in perspectief geplaatst op basis van de bestaande literatuur. Ook worden er aanbevelingen gedaan voor toekomstige studies om zo de uitkomsten van kinderen die in de neonatale periode zeer ernstig ziek zijn geweest te verbeteren. Onze resultaten laten zien dat kinderen die zijn behandeld met ECMO en/of CDH een verhoogd risico hebben op geheugen- en aandachtsproblemen, terwijl ze een normaal IQ hebben. Omdat dit soort neuropsychologische functies zich pas op latere leeftijd ontwikkelt, is het van groot belang dat deze kinderen herhaald gezien worden op de lange termijn. We laten zien dat specifieke afwijkingen in het brein, zoals een kleiner hippocampaal volume, geassocieerd zijn met neuropsychologische problemen die deze kinderen hebben. Het in kaart brengen van het hippocampaal volume in de eerste levensjaren via MRI, een non-invasieve techniek, zou mogelijk kunnen bijdragen aan vroegere identificatie van kinderen met een verhoogd risico op geheugenproblemen. Longitudinale studies waarin de neurocognitieve ontwikkeling onderzocht wordt met zowel MRI als neuropsychologisch onderzoek, en waarbij een vergelijking wordt gemaakt met gezonde kinderen, is daarom essentieel. Een belangrijke volgende stap is het bestuderen van de exacte pathofysiologische mechanismen die aan de neurocognitieve problemen bij deze kinderen ten grondslag liggen. Deze kennis zal mogelijk leiden tot verbetering van de uitkomsten doordat behandelmethoden kunnen worden aangepast of specifieke neuroprotectieve middelen kunnen worden toegepast. Interventies gericht op het verbeteren van neuropsychologische problemen zijn echter ook van belang. Verder onderzoek naar de effectiviteit van multimodale interventies, zoals de combinatie van een cognitieve en lichamelijke training, is nodig bij deze kinderen. In de huidige praktijk is het noodzakelijk dat kinderen en ouders psychoeducatie, compensatietechnieken en handvatten wordt aangeboden. Dit zou een standaard onderdeel moeten zijn van de zorg voor kinderen die in de neonatale periode zeer ernstig ziek zijn geweest.