



NEDERLANDSE SAMENVATTING
SUMMARY IN DUTCH

TRAUMATISCH HERSENLETSEL BIJ KINDEREN

IMPACT OP HERSENSTRUCTUUR, NEUROCOGNITIE & GEDRAG

Traumatisch hersenletsel (THL) is een omvangrijk probleem binnen de gezondheidszorg. Naar schatting worden jaarlijks 54-60 miljoen mensen slachtoffer van THL (Feigin et al., 2013), waarvan de kosten in Europa alleen al jaarlijks oplopen tot wel 33 miljard euro. THL is ook de belangrijkste oorzaak van sterfte en niet-aangeboren beperkingen bij kinderen en adolescenten (World Health Organization, 2006).

Bestaand onderzoek laat zien dat patiënten met ernstiger vormen van THL een verhoogd risico hebben op wijdverspreide neuroanatomische schade (Blennow, Hardy, & Zetterberg, 2012), neurocognitieve beperkingen (Ruttan, Martin, Liu, Colella, & Green, 2008), psychopathologie (Schachar, Park, & Dennis, 2015) en verminderde academische of professionele bekwaamheid (Vu, Babikian, & Asarnow, 2011; Yasuda, Wehman, Targett, Cifu, & West, 2001). De ernst van THL is een belangrijke voorspeller van het functioneren na het letsel, maar de gebruikelijke classificatie naar licht, middelzwaar en ernstig THL beschrijft de complexiteit van THL onvoldoende om een accurate en betrouwbare prognose op te baseren (Maas, Lingsma, & Roozenbeek, 2015). Recent onderzoek heeft daarbij in toenemende mate duidelijk gemaakt dat neurologische, neurocognitieve en gedragsmatige disfuncties interacteren met het premorbide functioneren en omgevingsinvloeden en daarmee uiteindelijk het functioneren na THL bepalen (zoals beschreven in Catroppa, Anderson, Beauchamp, & Yeates, 2016). In het geval van kinderen kunnen de primaire gevolgen van THL bovendien de ontwikkeling na THL in de weg staan (Anderson, Spencer-Smith, & Wood, 2011).

Dit proefschrift heeft als doel het effect van THL op het neurocognitief functioneren bij kinderen en volwassenen te kwantificeren en te voorspellen (deel I), en neurocognitieve en neuropathologische mechanismen te identificeren die onderliggend zijn aan disfunctie na THL bij kinderen (deel II & III, respectievelijk). Het huidige hoofdstuk vat de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift samen (zie daarvoor ook de opsomming van bevindingen in Appendix 1). Deze bevindingen worden besproken in de brede context van bestaand onderzoek en hun consequenties voor de klinische praktijk. Tot slot wordt een onderzoeksagenda gepresenteerd waarmee een poging wordt gedaan richting te geven aan toekomstig onderzoek naar kinderen met THL.

DEEL I - DE LITERATUURSECTIE

Deel I van dit proefschrift beschrijft de resultaten van literatuuronderzoek, gericht op het kwantificeren van het globaal neurocognitief functioneren na licht tot ernstig THL bij kinderen en volwassenen. Het globaal neurocognitief functioneren wordt daarbij geoperationaliseerd als intelligentie, een veelgebruikt construct in de neuropsychologie. Het construct intelligentie omvat een brede spanne van neurocognitieve functies (Wechsler, 2005), heeft superieure psychometrische eigenschappen (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006) en is een belangrijke voorspeller van schoolprestaties, psychopathologie, professioneel functioneren en kwaliteit van leven na THL bij zowel kinderen als volwassenen (Donders & Warschawsky, 2007; Thaler et al., 2010; Yasuda et al., 2001).

ALGEMEEN NEUROCOGNITIEF FUNCTIONEREN NA THL

De resultaten van deel I laten zien dat patiënten met middelzwaar tot ernstig THL middelgrote tot grote afwijkingen in het globaal neurocognitief functioneren hebben, die bovendien aanhouden in de chronische herstelfase. De geobserveerde chronische impact van ernstig THL op de intelligentie laat zich vertalen tot een gemiddelde daling van 12 IQ-punten. Deze bevindingen zijn in lijn met de bestaande literatuur over de effecten van THL op een reeks van neurocognitieve functies bij zowel kinderen (Babikian & Asarnow, 2009) als volwassenen (Ruttan et al., 2008). Deel I heeft gebruik gemaakt van een zeer grote steekproef om de intelligentiebeperkingen te kwantificeren die geassocieerd zijn met licht, middelzwaar en ernstig THL (in zowel de subacute als chronische herstelfase). Klinisch professionals kunnen gebruik maken van deze kwantificaties voor prognostische doeleinden. Daarbij moet rekening gehouden worden met de sterke variatie die werd waargenomen in het functioneren van patiënten met THL. Deze variatie geeft weer dat naast de ernst en herstelfase van THL, ook andere voorspellers van belang zijn voor het globaal neurocognitief functioneren (zoals demografische variabelen en omgevingsfactoren; zie Catroppa et al., 2016 voor een review).

IMPACT VAN LICHT THL

Analyses gericht op het globaal neurocognitief functioneren van patiënten met licht THL in hoofdstuk 2 en 3 laten tegenstrijdige bevindingen zien. De studie in hoofdstuk 2 geeft geen aanwijzingen voor betekenisvolle afwijkingen in de intelligentie bij patiënten met licht THL, terwijl de studie in hoofdstuk 3 bewijzen presenteert voor kleine afwijkingen in zowel het totaal IQ als het verbaal IQ gedurende de chronische herstelfase van licht THL. De meest voor de hand liggende verklaring voor deze tegenstrijdige bevindingen

ligt in het aantal studies dat beschikbaar was voor meta-analyse. De gerapporteerde effectgrootten waren in hoofdstuk 2 gebaseerd op twee tot vier studies, terwijl dit in hoofdstuk 3 negen tot dertien studies betrof. Als gevolg daarvan is de statistische kracht om intelligentiebeperkingen vast te stellen sterker in hoofdstuk 3 dan in hoofdstuk 2. Samengenomen suggereren deze resultaten dat licht THL mogelijk geassocieerd is met een kleine afwijking in de intelligentie gedurende de chronische herstelfase.

VLOEIBARE VS. GEKRISTALLISEERDE ASPECTEN VAN INTELLIGENTIE

De bevindingen van deel I laten ook zien dat vloeibare aspecten van de intelligentie (performaal IQ: meet functies als psychomotorische snelheid, visuospatiëel functioneren en werkgeheugen) gevoeliger zijn voor de effecten van THL dan gekristalliseerde aspecten van intelligentie (verbaal IQ, meet vaardigheden als verbale kennis en taalbegrip). De gevoeligheid van vloeibare intelligentie ten opzichte van gekristalliseerde intelligentie is eerder aangetoond in een meta-analyse gericht op de impact van THL op neurocognitieve functies van kinderen (Babikian & Asarnow, 2009). Omdat vloeibare intelligentie een cruciale rol speelt in het aanleren van nieuwe kennis en vaardigheden (Primi, Ferrão, & Almeida, 2010), heeft de impact van THL op vloeibare intelligentie mogelijk belangrijke consequenties voor de ontwikkeling van kinderen na THL.

KWETSBAARHEID VAN KINDEREN

In lijn met deze gedachte rapporteert hoofdstuk 3 van dit proefschrift dat de impact van ernstig hersenletsel op het globaal neurocognitief functioneren, op de lange termijn groter is bij kinderen dan bij volwassenen. Het verschil tussen kinderen en volwassenen is niet aanwezig in de acute herstelfase, maar lijkt te ontstaan in de chronische fase. Dit geeft aan dat de directe impact van THL op de langere termijn mogelijk interfereert met de ontwikkeling van kinderen na ernstig THL. Het verschil tussen kinderen en volwassenen is in hoofdstuk 3 wel zichtbaar in het verbaal IQ en niet in het performaal IQ. Omdat kinderen nog in ontwikkeling zijn en volwassenen niet meer, suggereert dit patroon dat de impact van ernstig THL op het performaal IQ een negatieve invloed heeft op de ontwikkeling van verbale vaardigheden (VIQ). Dit mechanisme zou vervolgens kunnen bijdragen aan het *growing into deficit* fenomeen: door een vertraagde ontwikkeling bouwen kinderen een steeds groter wordende ontwikkelingsachterstand op die uiteindelijk leidt tot een beperking in het functioneren (Anderson, Spencer-Smith, et al., 2011).

Samengenomen maken deze bevindingen het belang duidelijk van onderzoek dat zich richt op het ontrafelen van neurocognitieve mechanismen die bijdragen aan disfunctie bij kinderen met THL. Ook brengt deel I in een grote steekproef van patiënten aan het

licht dat de leeftijd waarop THL plaatsvindt een kritische factor is in de impact van THL op het globaal neurocognitief functioneren. Daarmee levert deel I van dit proefschrift overtuigend bewijs voor een verstoorde ontwikkeling van het globaal neurocognitief functioneren na ernstig THL bij kinderen. Omdat (1) het brein nog niet volledig gerijpt is tot rond het 30^e levensjaar (Gogtay et al., 2004) en (2) intelligentie een cruciale rol speelt in het gedragsmatig functioneren, schoolprestaties, arbeidsgeschiktheid en de kwaliteit van leven na THL (Donders & Warschawsky, 2007; Donders, 1994; Yasuda et al., 2001), levert de bewijsvoering voor een verstoorde ontwikkeling na THL een wetenschappelijk argument voor langdurige (zo niet levenslange) klinische follow-up van kinderen met ernstig THL.

INDICATOREN VAN DE ERNST VAN THL

De resultaten van deel I laten ook zien dat indicatoren van de ernst van THL (Glasgow Coma Scale [GCS] score, duur van bewustzijnsverlies [LOC] en post-traumatische amnesie [PTA] score) sterke voorspellers zijn van de intelligentie bij patiënten met THL. Tussen de uitgevoerde onderzoeken worden echter ook grote verschillen opgemerkt in de definitie van deze indicatoren en de gehanteerde meetmethoden, wat in het bijzonder geldt voor de duur van PTA. Deze waarnemingen bevestigen het belang van prospectieve metingen van de ernst van THL met gestandaardiseerde instrumenten.

De resultaten laten ook zien dat de indicatoren van de ernst van THL (GCS score, LOC duur en PTA duur) niet verschillen in hun voorspellende waarde voor de grootte van intelligentiebeperkingen. Dit resultaat zou kunnen betekenen dat deze indicatoren inwisselbaar zijn. Echter, het is ook goed mogelijk dat de indicatoren juist complementair zijn in hun voorspellende waarde voor intelligentie na THL. Zo laat bestaand onderzoek zien dat metingen van de GCS score, LOC duur en PTA duur slechts voor 8 tot 45% met elkaar corresponderen (Knights et al., 1991; Sherer, Struchen, Yablon, Wang, & Nick, 2008), wat mogelijk aangeeft dat deze indicatoren inderdaad gevoelig zijn voor verschillende aspecten van de ernst van THL. In de lijn met deze hypothese, meten de GCS score en LOC duur het niveau en het herstel van bewustzijnsverlies (een lagere-orde neurocognitieve functie), terwijl PTA duur het herstel van oriëntatie en amnesie meet (hogere-orde neurocognitieve functies die sterker gerelateerd zijn aan intelligentie en functioneren in het dagelijks leven; Tittle & Burgess, 2011). De GCS score, LOC duur en PTA duur leveren daarom mogelijk complementaire informatie voor de prognose van intelligentie in patiënten met THL. Deze hypothese dient nader te worden onderzocht in toekomstig onderzoek.

DEEL II - DE NEUROCOGNITIEVE SECTIE

Het tweede gedeelte van dit proefschrift richt zich op het in kaart brengen van neurocognitieve mechanismen die onderliggend zijn aan disfunctie bij kinderen met THL. Hoofdstuk 5 tot en met hoofdstuk 7 presenteren de resultaten van een multicenter cross-sectioneel observationeel onderzoek. Dit onderzoek is uitgevoerd in een cohort van kinderen (6-13 jaar) in de chronische herstelfase van licht tot ernstig THL ($n = 113$; gemiddeld 1.7 jaar sinds THL) en een controlegroep van kinderen met traumatologisch letsel maar zonder hersenletsel (meestal een gebroken arm of been; $n = 53$). Deel II van dit onderzoek laat zien dat afwijkingen in de domeinen aandacht, bekrachtigd leren en sensorische integratie waarschijnlijk bijdragen aan neurocognitieve en gedragsmatige disfunctie bij kinderen met THL.

DE IMPACT VAN LICHT^{RF+} THL

De functionele uitkomsten van licht THL behoren tot de meest in het oog springende resultaten. In de analyses gericht op het effect van licht THL werden kinderen onderscheiden op basis van de aanwezigheid van risicofactoren voor gecompliceerd THL (licht^{RF+} THL) of de afwezigheid daarvan (licht^{RF-} THL). Gecompliceerd THL wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van zichtbare hersenschade op beeldvorming (zoals een CT-scan). Risicofactoren voor gecompliceerd THL zijn bijvoorbeeld bewustzijnsverlies, persisterend braken en een schedelfractuur). De resultaten laten zien dat kinderen met licht^{RF+} THL beperkingen hebben in het neurocognitief en gedragsmatig functioneren (hoofdstuk 8), zelfs als er geen klinische aanwijzingen zijn voor hersenschade. Deze bevindingen spreken de resultaten van twee opeenvolgende systematische reviews, uitgevoerd door de *World Health Organization Task Force on Mild TBI* (Carroll et al., 2004, 2014), tegen. Deze reviews concluderen dat licht THL bij kinderen geassocieerd is met snel en volledig herstel van subjectieve klachten (hoofdpijn, misselijkheid, traagheid, e.d.), waarbij ook geen overtuigend bewijs bestaat voor blijvende neurocognitieve of gedragsmatige defecten. Toch komt het in deel II geobserveerde effect van licht^{RF+} THL op het neurocognitief en gedragsmatig functioneren bij kinderen wel overeen met ander bestaand onderzoek. Zo suggereert een recente systematische review dat binnen de categorie licht THL mogelijk sprake is van variatie in de ernst van het letsel (Levin & Diaz-Arrastia, 2015), waarbij kinderen met een relatief zware vorm van licht THL een verhoogd risico hebben op een functionele beperking. Samen onderschrijven deze bevindingen dat klinisch professionals zouden moeten onderkennen dat kinderen met licht^{RF+} THL een verhoogd risico hebben op neurocognitieve beperkingen en gedragsproblemen, zelfs als er middels beeldvormend onderzoek geen klinisch bewijs wordt gevonden

voor hersenschade. Verder ondersteunt deel II de systematische follow-up van kinderen met licht^{RF+} THL, waarbij sensitieve instrumenten worden gebruikt om te screenen op symptomen van neurocognitieve en gedragsmatige beperkingen. Psycho-educatie zou volgens eerder onderzoek mogelijk een geschikte interventie zijn om de non-specifieke effecten van licht^{RF+} THL op postcontusionele klachten en de ervaren stress te dempen (Ponsford et al., 2001).

AANDACHTSPROCESSEN NA THL

De analyses die zich richtten op het in kaart brengen van neurocognitieve mechanismen die onderliggend zijn aan disfunctie bij kinderen met THL, brachten verschillende mechanismen naar voren die een mogelijke rol spelen in het dagelijks functioneren. Zo beschrijft hoofdstuk 4 de impact van THL op aandachtsprocessen. De bevindingen van dit hoofdstuk geven aan dat THL geen effect heeft op het vermogen om aandachtsprocessen te activeren op basis van een waarschuwingssignaal (*alerting attention*), het vermogen om aandachtsprocessen te richten op een bepaalde plek in de ruimte (*orienting attention*) of het vermogen om flexibel te zijn in het richten van de aandacht op relevante stimuli (*executive attention*). Daarentegen laat hoofdstuk 4 zien dat THL *wel* een negatieve invloed heeft op de consistentie van aandachtsprocessen, wat zich uit in aandachtschommelingen die worden gekenmerkt door korte momenten van afwezigheid, ook *lapses of attention* genoemd. De studie in hoofdstuk 4 is de eerste die direct bewijs levert voor deze *lapses of attention* bij kinderen met THL. De resultaten van hoofdstuk 4 laten verder zien dat *lapses of attention* een verklarende factor is in het effect van THL op de snelheid van informatieverwerking. Deze bevinding is van belang omdat een vertraagde informatieverwerking één van de meest waargenomen gevolgen is in de wereldwijde literatuur op het gebied van THL (Mathias & Wheaton, 2007). Deze bevindingen blijken ook klinisch relevant: kinderen met een hogere mate van *lapses of attention* na THL hebben een zwakkere intelligentie en hun ouders rapporteren een hogere mate van aandachtsproblemen in het dagelijks leven. De resultaten van een mediatie analyse laten verder zien dat een hogere mate van *lapses of attention* een verklarende rol speelt in de waargenomen negatieve relatie tussen intelligentie en aandachtsproblemen (Barriga & Doran, 2002). Hoewel mediatie analyse geen toets voor causaliteit is, kan op basis van deze bevindingen wel worden gespeculeerd dat een toename in *lapses of attention* na THL bij kinderen mogelijk leidt tot een zwakkere intelligentie en meer hyperactief/impulsief gedrag in het dagelijks leven.

LEERPROCESSEN NA THL

Hoofdstuk 5 beschrijft de impact van THL bij kinderen op het leren van feedback op gedrag (bekrachtigd leren) in relatie tot gedragsproblemen. De resultaten leveren geen bewijs voor een effect van licht^{RF-} of licht^{RF+} THL op bekrachtigd leren of het kunnen omgaan met inconsistente feedback op gedrag. Wel laat de studie in hoofdstuk 5 zien dat middelzwaar/ernstig THL een negatief effect heeft op de generalisatie van bekrachtigd leren. Dit betekent dat deze kinderen het moeilijker vinden eerder verkregen feedback te gebruiken om hun gedrag te optimaliseren in een andere context dan waarin deze feedback ontvangen werd. Het defect in de generalisatie van bekrachtigd leren is consistent met eerder elektrofysiologisch bewijs voor een afwijkende verwerking de context waarin feedback wordt ontvangen bij volwassenen met ernstig THL (Larson, 2007). Met het oog op revalidatiebehandeling suggereert deze bevinding dat kinderen met middelzwaar/ernstig THL mogelijk baat hebben bij het context-specifiek (her)aanleren van vaardigheden.

Verder laten de resultaten in hoofdstuk 5 zien dat bij kinderen met een zwakker vermogen tot het generaliseren van bekrachtigd leren na THL ook een hogere mate van externaliserend probleemgedrag wordt geobserveerd door hun ouders. Deze bevindingen suggereren dat de generalisatie van leren mogelijk bijdraagt aan het ontstaan van externaliserende gedragsproblemen na THL bij kinderen. Deze hypothese is in overeenstemming met de betrokkenheid van frontostriatale netwerken bij zowel bekrachtigd leren (Hämmerer & Eppinger, 2012; Maia & Frank, 2011) als het ontstaan van gedragsstoornissen na THL bij kinderen (Max et al., 2012). Wij speculeren daarom dat de vroege beoordeling van bekrachtigd leren na THL mogelijk zou kunnen bijdragen aan het identificeren van kinderen die eventueel kunnen profiteren van revalidatiebehandelingen gericht op het verminderen of voorkomen van probleemgedrag bij kinderen (Brown, Whittingham, & Boyd, 2013). De *Probabilistic Learning Test* laat een goede sensitiviteit en adequate specificiteit zien voor de aanwezigheid van een klinische relevante mate van externaliserende gedragsproblemen. Deze test heeft daarom mogelijk klinische potentie voor de vroege identificatie van kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van gedragsproblematiek na THL.

SENSORISCHE INTEGRATIE NA THL

De studies in hoofdstuk 6 en 7 gebruikten experimentele neurocognitieve taken om sensorische integratie na THL bij kinderen te onderzoeken. Verbindingen tussen hersengebieden die betrokken zijn bij de verwerking van sensorische prikkels zijn essentieel voor de integratie van sensorische informatie. Omdat THL een negatief effect heeft op de integriteit (in dit geval dichtheid) van de witte stofbanen (deze banen bevatten

de verbindingen tussen hersengebieden), veronderstelden we dat de sensorische integratie verstoord raakt door THL. In overeenstemming met deze hypothese, laten de resultaten zien dat licht^{RF+} THL en middelzwaar/ernstig THL een negatief effect hebben op zowel de integratie van visuele informatie (hoofdstuk 6) als op de integratie van sensorische informatie uit verschillende modaliteiten (multisensorische integratie van in dit geval beeld en geluid; hoofdstuk 7). Deze bevindingen zijn consistent met de bestaande literatuur, waarin een afwijkende clustering van visuele stimuli werd waargenomen in een groep volwassenen met niet-aangeboren hersenletsel (Kurylo, Larkin, Waxman, & Bukhari, 2014). Volgens de auteurs is de verstoorde integratie van informatie in de visuele hersenschors, veroorzaakt door beschadiging van de hersenverbindingen, de meest voor de hand liggende oorzaak van hun bevinding.

Een vergelijking van de effecten van THL op aspecten van aandacht (hoofdstuk 4), bekrachtigd leren (hoofdstuk 5) en sensorische integratie (hoofdstukken 6 & 7), suggereert dat sensorische integratie volgens de verwachting inderdaad relatief gevoelig is voor de effecten van THL. De gevonden effecten van THL op sensorische integratie zijn vergelijkbaar met de impact van THL op de snelheid van informatieverwerking (hoofdstuk 5) en *lapses of attention* (hoofdstuk 5), terwijl een vertraagde informatieverwerking één van de meest waargenomen neurocognitieve afwijkingen is na THL (Mathias & Wheaton, 2007). Samengenomen laten deze bevindingen zien dat de efficiëntie van sensorische integratie mogelijk een aanzienlijke rol speelt in de neurocognitieve effecten van THL bij kinderen.

Sensorische integratie is van groot belang voor de constructie van een neurale representatie van onze (multi)sensorische omgeving, en de correctheid van deze neurale representatie is weer een vereiste voor een efficiënte interactie met onze omgeving (Calvert, Hansen, Iversen, & Brammer, 2001). Om deze redenen onderzochten we de relatie tussen sensorische integratie en het globaal neurocognitief functioneren. De resultaten laten zien dat de efficiëntie van zowel visuele integratie als multisensorische integratie een (volledig tot gedeeltelijk) verklarende rol had in het effect van THL op het globaal neurocognitief functioneren. Deze bevinding komt overeen met een recente review van de literatuur waarin wordt bepleit dat verstoringen in de sensorische integratie onderliggend kunnen zijn aan de impact van THL op het neurocognitief functioneren (Alwis, Johnstone, Yan, & Rajan, 2013) en andere studies die aantoonen dat multisensorische integratie voorspellend is voor de ontwikkeling van intelligentie tijdens de kindertijd (Barutchu et al., 2011; Rose, Feldman, & Wallace, 1992; Rose & Feldman, 1998). Samengenomen geven deze bevindingen aan dat beperkingen in de efficiëntie van sensorische integratie mogelijk een relatief prominente rol spelen in de neurocognitieve consequenties van THL.

Vanwege het ontbreken van een gevalideerde neurocognitieve test voor sensorische integratie zijn de consequenties van de beschreven bevindingen voor neuropsychologisch onderzoek in de klinische praktijk beperkt. Echter, klinisch professionals zouden zich wel bewust moeten zijn van het risico op een beperking in de sensorische integratie bij kinderen met THL. Beperkingen in de sensorische integratie kunnen namelijk bijdragen aan een verzwakking van het globaal neurocognitief functioneren (hoofdstuk 6 en 7) en moeilijkheden in dagelijkse taken die de efficiënte integratie van informatiestromen uit verschillende sensorische modaliteiten vereisen (zoals bijvoorbeeld het aankleden; Galvin, Froude, & Imms, 2009). Bij gebrek aan gestandaardiseerde psychometrische tests voor sensorische integratie, kan de sensorische prikkelverwerking mogelijk onderzocht worden met een gevalideerde vragenlijst zoals de *Sensory Profile* (Dunn, 2014).

COMPUTERGESTUURD ONDERZOEK EN GEAVANCEERDE MODELLEN VAN TAAKPRESTATIE

De bevindingen in deel II geven ook aan dat defecten in specifieke neurocognitieve processen mogelijk bijdragen aan disfunctie bij kinderen met THL. Het is van belang dat klinisch professionals die betrokken zijn bij de beoordeling van het neurocognitief functioneren bij kinderen met THL bewust zijn van het feit dat computergestuurd onderzoek mogelijk bijdraagt aan de sensitiviteit en specificiteit van neuropsychologisch onderzoek. (Luciana, 2003). Daarnaast kunnen geavanceerde modellen van taakprestatie bijdragen aan de interpretatie van afwijkende testcores. Zo laat de analyse van individuele reactietijdverdelingen (ex-Gaussian analyse) in hoofdstuk 4 zien dat een toename in *lapses of attention* verklarend is voor het effect van THL op de snelheid van informatieverwerking; één van de meest waargenomen neurocognitieve afwijkingen in patiënten met THL (Mathias & Wheaton, 2007). Deze bevinding geeft aan dat een toename in *lapses of attention* (korte momenten van aandachtsverlies) een centraal defect in de aandachtprocessen van kinderen met THL vertegenwoordigt, en daarnaast waarschijnlijk bijdraagt aan een zwakker globaal neurocognitief functioneren en meer hyperactief/impulsief gedrag in het dagelijks leven. In hoofdstuk 6 en 7 liet het gebruik van het diffusiemodel zien dat de afwijkende prestatie op taken voor (multi)sensorische integratie bij kinderen met THL toe te schrijven was aan een beperking in de efficiëntie van de integratie van sensorische informatie, en niet aan strategie (de ingestelde balans tussen snelheid en nauwkeurigheid) of andere processen zoals visuele inprenting of de voorbereiding en uitvoering van de motorische respons. Samen geven deze bevindingen aan dat het gebruik van verfijnde modellen van taakprestatie kunnen bijdragen aan de specificiteit van neuropsychologisch onderzoek.

DEEL III - DE BEELDVORMENDE SECTIE

Deel III van dit proefschrift is gericht op het ontrafelen van neuropathologische mechanismen die onderliggend zijn aan disfunctie bij kinderen met THL. Deel III beschrijft de resultaten van een MRI follow-up onderzoek bij kinderen met licht^{RF+} THL of middelzwaar/ernstig THL. De resultaten laten zien dat verschillende aspecten van de witte stof in het brein (bundels van verbindingen tussen hersengebieden) zijn aangedaan door THL bij kinderen, en waarschijnlijk betrokken zijn in de neurocognitieve en/of gedragsmatige gevolgen die vaak worden waargenomen in de chronische herstelfase.

DE IMPACT VAN THL OP HERSENSTRUCTUUR

De resultaten van hoofdstuk 9 laten zien dat hersenschade zichtbaar is op CT-scans bij 35% van de kinderen met licht^{RF+} THL en bij 65% van de kinderen met middelzwaar/ernstig THL. Een volumetrische analyse van conventionele (T1-gewogen) MRI beelden laat verder zien dat kinderen met licht^{RF+} THL en kinderen met middelzwaar/ernstig THL een kleiner volume van de witte stof in de hersenen hebben vergeleken met kinderen in de traumatologische controlegroep. Omdat geen effect van THL op het volume van de grijze stof werd waargenomen, wijzen deze bevindingen erop dat witte stof pathologie een centraal aspect is van de neuropathologie die veroorzaakt wordt door THL (Hayes, Bigler, & Verfaellie, 2016; Sharp, Scott, & Leech, 2014). Hoofdstuk 9 is de eerste studie die laat zien dat licht^{RF+} THL een negatief effect heeft op het volume van de witte stof. Deze bevinding is in overeenstemming met de in deel II beschreven impact van licht^{RF+} THL op het neurocognitief en gedragsmatig functioneren. Dit resultaat benadrukt opnieuw dat klinisch professionals rekening zouden moeten houden met de potentiële (neurale en gedragsmatige) effecten van licht^{RF+} THL bij kinderen.

CONVENTIONELE VS. INNOVATIEVE BEELDVORMING

Analyses in hoofdstuk 9 die *diffusion tensor imaging* (DTI) gebruikten om de integriteit van witte stof te bestuderen, laten zien dat middelzwaar/ernstig THL een wijdverspreid schadelijk effect heeft op de integriteit (fractionele anisotropie, FA) van alle van de bestudeerde witte stof banen. Analyses gericht op de relaties tussen beeldvormende parameters en functionele uitkomsten van THL laten zien dat lagere witte stof integriteit gerelateerd is aan een lagere intelligentie, zwakker werkgeheugen, zwakkere inprenting van informatie in het verbaal geheugen en een hogere ouder- en leerkrachtrapportage van internaliserende gedragsproblematiek. Daarentegen is de aanwezigheid van hersenschade op acute CT-scans alleen gerelateerd aan een hogere mate van internaliserende

gedragsproblemen, terwijl het volume van de witte stof geen significante relaties met functionele uitkomsten na THL laat zien. Samengenomen geven deze bevindingen aan dat post-acute DTI een superieure voorspellende waarde heeft voor functionele uitkomsten na THL bij kinderen, in vergelijking met conventionele beeldvormende technieken (i.e. acute CT-scan of post-acute T1 scan). Deze bevindingen staan in het verlengde van bestaand onderzoek, waarin wordt beschreven dat DTI superieure sensitiviteit heeft voor schade aan de witte stof na THL in vergelijking tot conventionele beeldvormende technieken (Mac Donald et al., 2011; Niogi & Mukherjee, 2010), en draagt verder bij aan de bestaande evidentie voor de rol van witte stof schade in de neurocognitieve en gedragsmatige gevolgen van THL bij kinderen (Roberts, Mathias, & Rose, 2016). Samen laten deze bevindingen zien dat klinisch professionals de beperkte voorspellende waarde van conventionele beeldvorming voor de functionele uitkomsten van THL bij kinderen zouden moeten respecteren en (onderzoek gericht op) de implementatie van diffusie-gewogen beeldvorming zouden moeten faciliteren in de klinische praktijk.

WITTE STOF INTEGRITEIT EN FUNCTIONELE UITKOMSTEN

Voxelgewijze regressie analyse tussen witte stof integriteit en het neurocognitief en gedragsmatig functioneren na THL laat zien dat witte stof integriteit (FA) in het corpus callosum consistent gerelateerd is aan het neurocognitief functioneren (intelligentie, werkgeheugen en inprenting in het verbaal geheugen). Deze bevindingen suggereren dat het corpus callosum een centrale rol heeft in een range van neurocognitieve beperkingen na THL bij kinderen. Aan de andere kant is het ook mogelijk dat DTI parameters een hogere gevoeligheid hebben voor de effecten van THL in het corpus callosum dan in andere hersengebieden. In vergelijking tot de meer kriskras georiënteerde zenuwbanen in de intrahemisferische witte stof, herbergt het corpus callosum interhemisferische zenuwbanen met een relatief uniforme oriëntatie (Basser, Pajevic, Pierpaoli, Duda, & Aldroubi, 2000). Deze uniformiteit in de oriëntatie van de zenuwbanen in het corpus callosum gaat waarschijnlijk gepaard met een relatief lage meetonzekerheid van DTI parameters in het corpus callosum. Volgens deze redenering is de relatief hoge sensitiviteit van DTI parameters in het corpus callosum voor de effecten van THL (Aoki & Inokuchi, 2016) en de functionele gevolgen van THL (Roberts et al., 2016), mogelijk het resultaat van intrinsieke fysieke eigenschappen van het corpus callosum, naast de potentiële betrokkenheid van deze structuur in de structurele en functionele gevolgen van THL.

DEFINITIES VAN HET STRUCTURELE CONNECTOOM

De studie in hoofdstuk 10 richt zich op de impact van THL op het structurele connectoom, oftewel het complexe netwerk van verbindingen tussen hersengebieden. Verschillende definities van connectiviteit werden gebruikt om het structurele connectoom te reconstrueren (probabilistische connectiviteit en de integriteit van connectiviteit). De resultaten laten zien dat de gebruikte definitie van connectiviteit een grote invloed heeft op de karakteristieken van het resulterende netwerk. De gebruikte definitie heeft zowel invloed op de sensitiviteit van het netwerk voor interhemisferische connectiviteit (connectiviteit *tussen* hersenhelften) als op de specificiteit van het netwerk voor de neuropathologie van THL. Het gebruik van probabilistische connectiviteit (de kans dat twee hersengebieden een verbinding met elkaar hebben) leidt tot een netwerk van de meest waarschijnlijk bestaande verbindingen (het probabilistisch netwerk). Het probabilistisch netwerk blijkt primair gevoelig voor intrahemisferische verbindingen (connectiviteit *binnen* een hersenhelft). Het gebruik van de integriteit van de witte stof (de 'hoogwaardigheid' van de verbinding, gemeten met FA) leidt tot een netwerk van hoogwaardige verbindingen (het integriteitsnetwerk). Het integriteitsnetwerk blijkt primair gevoelig voor interhemisferische connectiviteit. Hoewel bekend was dat de definitie van connectiviteit in een netwerk de eigenschappen van dat netwerk kan beïnvloeden (Qi, Meesters, Nicolay, Romeny, & Ossenblok, 2015), is de studie in hoofdstuk 10 de eerste die laat zien wat de invloed is van netwerkdefinitie op de representatie van interhemisferische connectiviteit in de reconstructie van het structurele connectoom. Deze bevindingen zijn van groot belang voor vervolgonderzoek, waarin onderzoekers bewust zouden moeten zijn van de invloed van de connectiviteitsmaat op de eigenschappen van het te reconstrueren netwerk.

DE IMPACT VAN THL OP HET STRUCTURELE CONNECTOOM

De analyses in hoofdstuk 10 leveren geen bewijs voor een effect van licht^{RF+} THL op het structurele connectoom. Deze bevinding spreekt de resultaten van hoofdstuk 9 gedeeltelijk tegen, omdat daar juist werd gevonden dat kinderen met licht^{RF+} THL een kleiner volume van de witte stof hebben dan kinderen met traumatologisch controleletsel. Samengenomen suggereren deze bevindingen dat licht^{RF+} THL mogelijk een direct negatieve invloed heeft op het witte stof volume en/of de ontwikkeling van witte stof banen verstoort na het letsel, maar geen invloed heeft op de organisatie van structurele connectiviteit.

In contrast met de waargenomen effecten van licht^{RF+} THL, laten de bevindingen van hoofdstuk 10 zien dat middelzwaar/ernstig THL een impact heeft op de structurele connectiviteit van het connectoom van het kind. In het probabilistisch netwerk hebben

kinderen met middelzwaar/ernstig THL een verhoogde mate van lokale clustering in onderling sterk verbonden clusters. Daarnaast is het probabilistisch netwerk bij deze kinderen meer hiërarchisch georganiseerd, waardoor sterk verbonden hersengebieden ook vaker in verbinding staan met andere sterk verbonden hersengebieden. Vanwege de prominente aanwezigheid van intrahemisferische connectiviteit in het probabilistisch netwerk, zijn deze bevindingen mogelijk ook primair toetschrijven aan interhemisferische verbindingen.

De resultaten voor het integriteitsnetwerk laten zien dat kinderen met middelzwaar/ernstig THL een lagere mate van structurele integratie hebben dan kinderen in de traumatologische controlegroep. Dit betekent dat de gemiddelde afstand tussen twee willekeurige hersengebieden (gedefinieerd in het aantal tussengelegen hersengebieden) groter is. Deze observatie komt overeen met eerdere studies in volwassenen met THL (Caeyenberghs et al., 2012, 2014; Kim et al., 2014) en is consistent met de theorie dat THL de balans tussen lokale clustering en structurele integratie in het structurele connectoom verstoort (Sharp et al., 2014). Gegeven de relatief hoge sensitiviteit van het integriteitsnetwerk voor interhemisferische connectiviteit, is de geobserveerde impact van middelzwaar/ernstig THL op structurele integratie mogelijk voornamelijk van toepassing op interhemisferische verbindingen. De geobserveerde effecten op lokale clustering en structurele integratie in het probabilistisch netwerk en integriteitsnetwerk delen slechts gematigde relaties, wat mogelijk aangeeft dat zij verschillende aspecten van de met THL geassocieerde neuropathologie representeren.

STRUCTURELE CONNECTIVITEIT EN FUNCTIONELE UITKOMSTEN VAN THL

Tot slot onderzochten we in hoofdstuk 10 de relaties tussen de effecten van THL op het connectoom gerelateerd en de functionele uitkomsten van THL bij kinderen. De resultaten laten zien dat een lagere structurele integratie in het connectoom is gerelateerd aan zwakkere intelligentie (in het probabilistisch netwerk) en werkgeheugen (in het probabilistisch netwerk en integriteitsnetwerk). Deze bevindingen laten zien dat een verminderde structurele integratie mogelijk betrokken is bij de neurocognitieve beperkingen die dikwijls geobserveerd worden bij kinderen met THL. Opvallend genoeg leveren de resultaten geen bewijzen voor relaties tussen netwerkparameters en gedragsproblemen. Hievoor ontbreekt een voor de hand liggende verklaring momenteel nog. Mogelijk is het gedragsmatig functioneren na THL bij kinderen niet gerelateerd aan de globale connectiviteit, maar afhankelijk van meer specifieke (bijvoorbeeld, frontostriatale) subnetwerken (Max, Wilde, & Bigler, 2012).

ONDERZOEKSAGENDA

Als sluitstuk op dit proefschrift wordt op basis van de beschreven bevindingen een poging gedaan om richting te geven aan vervolgonderzoek.

GESTANDAARDISEERD NEDERLANDSTALIG INSTRUMENT VOOR PTA DUUR BIJ KINDEREN

Deel I van dit proefschrift laat zien dat de GCS score, LOC duur en PTA duur een sterke voorspellende waarde hebben voor het globaal functioneren in de chronische herstelfase. Tegelijkertijd wordt ook een duidelijke heterogeniteit waargenomen in de definitie van PTA en de gehanteerde methode om PTA duur te meten. Deze bevindingen geven aan dat prospectieve metingen van PTA duur met een gestandaardiseerd instrument, de validiteit en betrouwbaarheid van deze indicator van de ernst van THL mogelijk nog sterk kunnen verbeteren. Meerdere Engelstalige instrumenten zijn gevalideerd en/of gestandaardiseerd voor de meting van PTA duur, zoals de *Galveston Orientation and Amnesia Test* (Levin, O'Donnell, & Grossman, 1979), *Children's Orientation and Amnesia Test* (Ewing-Cobbs, Levin, Fletcher, Miner, & Eisenberg, 1990) *Orientation Group Monitoring System* (Mysiw, Bogner, Arnett, Clinchot, & Corrigan, 1996), *Orientation Log* (Jackson, Novack, & Dowler, 1998), *Westmead PTA Scale* (Ponsford et al., 2004) en *Westmead PTA scale for children* (Rocca, Wallen, & Batchelor, 2008). Voor gebruik in de klinische praktijk is de *Orientation Log* beschikbaar om PTA duur bij Nederlandse volwassenen met THL te meten (Schmand, 2001), maar momenteel is er geen geschikt instrument beschikbaar voor kinderen. Toekomstig onderzoek zou daarom gericht kunnen zijn op het ontwikkelen van een Nederlandstalige versie van een bestaand en gevalideerd instrument voor de meting PTA duur bij kinderen. Internationale richtlijnen voor onderzoek naar THL bij kinderen (*Common Data Elements*) schrijven het gebruik van de *Children's Orientation and Amnesia Test* voor (McCauley et al., 2012) en daarom zou dit instrument een geschikte basis vormen voor het ontwikkelen van een Nederlands instrument.

GEAVANCEERD NEUROCOGNITIEF ONDERZOEK

In wetenschappelijk onderzoek kan geavanceerd testonderzoek – net als in de klinische praktijk – bijdragen aan de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van neurocognitief onderzoek. Computergestuurd onderzoek stelt onderzoekers in staat om specifieke neurocognitieve processen te isoleren en daarbij te controleren voor de potentieel misleidende invloeden van veelvoorkomende comorbide neurocognitieve defecten (zoals vertraagde informatieverwerking of verstoorde visuomotorische integratie). De interpretatie van taakprestatie kan mogelijk verder worden verbeterd door de toepassing

van mathematische methoden die interindividuele dataverdelingen betrekken in de analyse van taakprestatie. Ex-Gaussian analyse heeft bijvoorbeeld haar waarde bewezen in het bestuderen van de consistentie van taakprestatie in verschillende pediatrische populaties (Conklin et al., 2010; de Kieviet, van Elburg, Lafeber, & Oosterlaan, 2012; Leth-Steensen, Elbaz, & Douglas, 2000). Het diffusiemodel is een meer holistisch alternatief om taakprestatie te analyseren, omdat het reactietijden combineert met nauwkeurigheid data. Daarbij wordt de prestatie geanalyseerd aan de hand van de onafhankelijke bijdragen van strategie (ingestelde balans tussen snelheid en nauwkeurigheid), de efficiëntie van het neurocognitieve proces van interesse en andere voorbereidende processen (zoals visuele inprenting en de uitvoering van de motorische respons) aan de taakprestatie. Het diffusiemodel is een aantrekkelijke methode om de problematische interpretatie van effecten op reactietijd vs. nauwkeurigheid op te lossen. Ook is het model verminderd gevoelig voor de ‘verdunning’ van een relevant effect, bijvoorbeeld als de taakprestatie trager én minder nauwkeurig is (Voss, Nagler, & Lerche, 2013).

Naast het gebruik van computergestuurd onderzoek en geavanceerde modellen voor taakprestatie binnen wetenschappelijk onderzoek, kan de implementatie van deze methoden in de klinische praktijk ook het traditioneel neuropsychologisch onderzoek aanvullen. Daarvoor zouden de psychometrische eigenschappen van computergestuurde neurocognitieve tests uitvoerig in kaart moeten worden gebracht en zo nodig moeten worden verbeterd om te voldoen aan de richtlijnen voor klinisch testonderzoek bij individuele patiënten (zie Evers, Lucassen, Meijer, & Sijtsma, 2009 voor de Nederlandse richtlijnen). Andere uitdagingen voor de implementatie van computergestuurd onderzoek in de klinische praktijk zijn de beschikbaarheid van eenvoudig af te nemen tests, die compatibel zijn met een brede spanne aan beschikbare hardware en besturingssystemen en bovendien consistente testresultaten produceren.

De bevindingen in hoofdstuk 6 en 7 suggereren verder dat maten van sensorische integratie relatief gevoelig zijn voor de impact van THL. Omdat de verlaagde efficiëntie van sensorische integratie ook gerelateerd blijkt aan intelligentie bij kinderen met THL, hebben defecten in de sensorische integratie mogelijk een aanzienlijke rol in de neurocognitieve gevolgen van THL bij kinderen. Toekomstig onderzoek zou de hypothese kunnen toetsen die stelt dat de verstoorde connectiviteit na THL onderliggend is aan de afwijkende sensorische integratie bij kinderen met THL (in termen van witte stof integriteit, structurele en functionele connectiviteit). Daarnaast zou onderzoek naar de relatie tussen sensorische integratie en functioneren in het dagelijks leven (zoals ouder- en leerkrachtrapportage middels de *Sensory Profile*; Dunn, 2014), de ecologische validiteit van sensorische integratie kunnen verhelderen. Als toekomstig onderzoek de huidige

aanwijzingen voor de validiteit van sensorische integratie ondersteunt, dan heeft dit domein mogelijk potentie om een plek te krijgen binnen het neurocognitief onderzoek van kinderen met THL in de klinische praktijk.

LONGITUDINALE COHORTSTUDIES

De resultaten van dit proefschrift leggen verschillende neuropathologische en neurocognitieve mechanismen bloot die waarschijnlijk bijdragen aan disfunctie bij kinderen met THL. Deze bevindingen onderschrijven het belang van longitudinaal onderzoek naar de bijdragen van witte stof integriteit, structurele connectiviteit, aandacht, bekrachtigd leren en sensorische integratie aan het initiële herstel en de lange termijn ontwikkeling van neurocognitief en gedragsmatig functioneren na THL bij kinderen. De ecologische validiteit van dergelijke studies kan verder uitgebreid worden door het betrekken van schoolprestaties bij de uitkomstmaten. Daarnaast kan de representativiteit van de steekproef verbeterd worden door cohorten te werven in een multicenter netwerk van trauma level I centra, waar metingen deel uitmaken van *routine outcome monitoring* (Boswell, Constantino, Kraus, Bugatti, & Oswald, 2016) en in lijn zijn met de aanbevelingen voor het gebruik van *Common Data Elements* (McCauley et al., 2012). Verder zou het premorbide functioneren zo nauwkeurig mogelijk moeten worden vastgesteld. Hoewel een premorbide meting van het neurocognitief functioneren zeer ingewikkeld is om systematisch te realiseren voor kinderen met THL in de ziekenhuispopulatie (zo niet onmogelijk), kan het premorbide gedragsmatig functioneren wel onderzocht worden aan de hand van ouder en leerkrachtvragenlijsten die kort na opname in het ziekenhuis worden ingevuld. Het bestaan van gestandaardiseerde leerlingvolgsystemen die vaak zijn geïmplementeerd op basisscholen, geven daarnaast een unieke mogelijkheid om systematisch betrouwbare en herhaalde metingen te verzamelen van schoolprestaties voor en na THL (Glas & Geerlings, 2009). Tot slot is het werven van een traumatologische controlegroep essentieel om te corrigeren voor de effecten van premorbide risicofactoren voor trauma en de psychologische effecten van hospitalisatie op de uitkomstmaten van THL (Max et al., 1998). Longitudinaal onderzoek draagt niet alleen bij aan een beter begrip van de functionele uitkomsten van THL en de lange termijn ontwikkeling van kinderen met THL, maar kan ook in belangrijke mate bijdragen aan de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van de prognose voor kinderen met THL.

MULTIMODALE PROGNOSTISCHE MODELLEN

De neuroanatomische en neurocognitieve afwijkingen bij kinderen met THL die in dit proefschrift staan beschreven, zijn consistent gerelateerd aan de intelligentie en/of het

gedragmatig functioneren (ouder- en/of leerkrachtrapportage van gedragsproblemen). Dit onderschrijft de klinische relevantie van onze bevindingen. Toch is de sterkte van deze relaties in de meeste gevallen bescheiden te noemen (meestal verklaarde een predictiemodel niet meer dan 30% van de variantie in de uitkomstvariabele). Dit is in overeenstemming met de beschikbare literatuur die laat zien dat THL een complexe aandoening is, waarbinnen neurologische, neurocognitieve en gedragsmatige mechanismen interacteren met het premorbide functioneren, de ontwikkeling na THL en omgevingsfactoren en daarmee de functionele uitkomsten van THL beïnvloeden (Catroppa et al., 2016).

Vanwege de complexiteit van THL is het belangrijk om innovatieve prognostische modellen te ontwikkelen, waarbij de domeinen van demografie, premorbide functioneren, ernst van THL, beeldvorming, acuut neurocognitief functioneren en omgevingsvariabelen (bv. functioneren van de familie) worden gebruikt om de lange termijn uitkomsten van THL bij kinderen te voorspellen in termen van neurocognitief, gedragsmatig en schools functioneren. De nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van traditionele prognostische modellen kunnen mogelijk aanzienlijk verbeterd worden door het gebruik van moderne technieken voor de selectie van voorspellende variabelen en de constructie van het prognostisch model. Zo is het *elastic net* (Zou & Hastie, 2005) een krachtige en flexibele methode gebleken om de selectie van variabelen in regressiemodellen te verbeteren (Cleophas & Zwinderman, 2013b). Bestaand onderzoek heeft daarnaast laten zien dat *support vector machine learning* groot potentieel heeft om de classificatie van patiënten te verbeteren in medisch onderzoek (Cleophas & Zwinderman, 2013a) en ook recent in het veld van THL bij volwassenen (Fagerholm, Hellyer, Scott, Leech, & Sharp, 2015).

Hoewel vaak over het hoofd gezien in klinisch onderzoek, is het ook noodzakelijk om prognostische modellen extern te valideren in onafhankelijke steekproeven (Maas et al., 2015). De *CRASH* en *IMPACT* databases hebben de enige extern gevalideerde prognostische modellen voortgebracht voor volwassenen met THL (Roozenbeek, Lingsma, Lecky, & Lu, 2012). Deze modellen kunnen worden toegepast voor de prognose van overlijden en ongunstige functionele uitkomsten van THL op basis van de *Glasgow Coma Scale*. Helaas zijn geen prognostische modellen beschikbaar die zich richten op meer fijnmazige, maar uiterst relevante uitkomstmaten zoals het globaal neurocognitief functioneren, gedragsmatig functioneren, schoolprestaties of arbeidsgeschiktheid. Daarnaast zijn geen extern gevalideerde prognostische modellen beschikbaar voor toepassing bij kinderen met THL, terwijl er overtuigend bewijs is voor verschillende herstelcurven na THL bij volwassenen en kinderen (zie hoofdstuk 3 van dit proefschrift).

DIFFUSION TENSOR IMAGING IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

De bestaande literatuur geeft aan dat DTI een superieure sensitiviteit heeft voor essentiële aspecten van de neuropathologie van THL (bv. diffuus axonaal letsel), in vergelijking tot conventionele beeldvormende methoden (Mac Donald et al., 2011; Niogi & Mukherjee, 2010). Deel III van dit proefschrift ondersteunt deze literatuur door te laten zien dat DTI ook superieure sensitiviteit heeft voor de functionele uitkomsten na THL bij kinderen (Roberts et al., 2016). Echter, de daadwerkelijke implementatie van DTI als een prognostisch instrument wordt momenteel belemmerd door systematische verschillen tussen MRI scanners in de meting van DTI parameters (Fischer et al., 2012). Toekomstig onderzoek zou daarom gericht moeten zijn op het verkleinen van deze verschillen, bijvoorbeeld door scanprotocollen verder te standaardiseren (in termen van voxelgrootte, repetitietijd, echotijd en gradiënten) tussen scanlocaties. Het verkleinen van de bestaande verschillen tussen scanners in DTI parameters kan de weg vrijmaken voor de ontwikkeling van klinische afkappunten met hoge sensitiviteit en specificiteit voor de predictie van functionele uitkomsten na THL.

REFERENTIES

- Alwis, D. S., Johnstone, V., Yan, E., & Rajan, R. (2013). Diffuse traumatic brain injury and the sensory brain. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 40(7), 473–83. doi:10.1111/1440-1681.12100
- Anderson, V. A., Spencer-Smith, M., & Wood, A. (2011). Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*. doi:10.1093/brain/awr103
- Aoki, Y., & Inokuchi, R. (2016). A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 66, 119–126. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.04.021
- Babikian, T., & Asarnow, R. (2009). Neurocognitive outcomes and recovery after pediatric TBI: meta-analytic review of the literature. *Neuropsychology*, 23(3), 283–296. doi:10.1037/a0015268
- Barriga, A., & Doran, J. (2002). Relationships Between Problem Behaviors and Academic Achievement in Adolescents The Unique Role of Attention Problems. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 10(3), 233–240.
- Barutcu, A., Crewther, S. G., Fifer, J., Shivdasani, M. N., Innes-Brown, H., Toohey, S., ... Paolini, A. G. (2011). The relationship between multisensory integration and IQ in children. *Developmental Psychology*, 47(3), 877–85. doi:10.1037/a0021903
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(4), 625–632.
- Blennow, K., Hardy, J., & Zetterberg, H. (2012). The Neuropathology and Neurobiology of Traumatic Brain Injury. *Neuron*, 76(5), 886–899. doi:10.1016/j.neuron.2012.11.021
- Boswell, J. F., Constantino, M. J., Kraus, D. R., Bugatti, M., & Oswald, J. M. (2016). The Expanding Relevance of Routinely Collected Outcome Data for Mental Health Care Decision Making. *Administration and Policy in Mental Health*, 43(4), 482–91. doi:10.1007/s10488-015-0649-6
- Brown, F., Whittingham, K., & Boyd, R. (2013). A systematic review of parenting interventions for traumatic brain injury: Child and parent outcomes. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 28(5), 349–360.
- Caeyenberghs, K., Leemans, A., Heitger, M. H., Leunissen, I., Dhollander, T., Sunaert, S., ... Swinnen, S. P. (2012). Graph analysis of functional brain networks for cognitive control of action in traumatic brain injury. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 4), 1293–307. doi:10.1093/brain/aws048
- Caeyenberghs, K., Leemans, A., Leunissen, I., Gooijers, J., Michiels, K., Sunaert, S., & Swinnen, S. P. (2014). Altered structural networks and executive deficits in traumatic brain injury patients. *Brain Structure & Function*, 219(1), 193–209. doi:10.1007/s00429-012-0494-2
- Calvert, G. a, Hansen, P. C., Iversen, S. D., & Brammer, M. J. (2001). Detection of audio-visual integration sites in humans by application of electrophysiological criteria to the BOLD effect. *NeuroImage*, 14(2), 427–38. doi:10.1006/nimg.2001.0812
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Cancelliere, C., Côté, P., Hincapié, C. A., Kristman, V. L., ... Hartvigsen, J. (2014). Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: cognitive, psychiatric, and mortality outcomes: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(3 Suppl), S152–73. doi:10.1016/j.apmr.2013.08.300
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., ... Pépin, M. (2004). Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the who collaborating centre task force on mild traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 36, 84–105. doi:10.1080/16501960410023859
- Catroppa, C., Anderson, V. A., Beauchamp, M., & Yeates, K. (2016). *New Frontiers in Pediatric Traumatic Brain Injury: An Evidence Base for Clinical Practice*. Taylor & Francis.
- Cleophas, T. J., & Zwinderman, A. H. (2013a). Introduction to Machine Learning Part Two. In *Machine Learning in Medicine* (pp. 1–7). Dordrecht: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-94-007-6886-4_1
- Cleophas, T. J., & Zwinderman, A. H. (2013b). *Machine Learning in Medicine*. Dordrecht: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-94-007-7869-6

- Conklin, H. M., Reddick, W. E., Ashford, J., Ogg, S., Howard, S. C., Morris, E. B., ... Khan, R. B. (2010). Long-term efficacy of methylphenidate in enhancing attention regulation, social skills, and academic abilities of childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(29), 4465–72. doi:10.1200/JCO.2010.28.4026
- de Kieviet, J. F., van Elburg, R. M., Lafeber, H. N., & Oosterlaan, J. (2012). Attention problems of very preterm children compared with age-matched term controls at school-age. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 824–9. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.010
- Donders, J. (1994). Academic placement after traumatic brain injury. *Journal of School Psychology*, 32(1), 53–65. doi:10.1016/0022-4405(94)90028-0
- Donders, J., & Warschawsky, S. (2007). Neurobehavioral outcomes after early versus late childhood traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 22(5), 296–302. doi:10.1097/01.HTR.0000290974.01872.82
- Dunn, W. (2014). *Sensory Profile 2*. Pearson Clinical.
- Evers, A., Lucassen, W., Meijer, R., & Sijtsma, K. (2009). COTAN beoordelingssysteem voor de kwaliteit van tests (geheel herziene versie).
- Ewing-Cobbs, L., Levin, H. S., Fletcher, J. M., Miner, M. E., & Eisenberg, H. M. (1990). The children's orientation and amnesia test: Relationship to severity of acute head injury and to recovery of memory. *Neurosurgery*, 27(5), 683–691.
- Fagerholm, E. D., Hellyer, P. J., Scott, G., Leech, R., & Sharp, D. J. (2015). Disconnection of network hubs and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 6), 1696–709. doi:10.1093/brain/aww075
- Feigin, V. L., Theadom, A., Barker-Collo, S., Starkey, N. J., McPherson, K., Kahan, M., ... Ameratunga, S. (2013). Incidence of traumatic brain injury in New Zealand: a population-based study. *Lancet Neurology*, 12(1), 53–64. doi:10.1016/S1474-4422(12)70262-4
- Fischer, F. U., Scheurich, A., Wegrzyn, M., Schermuly, I., Bokde, A. L. W., Klöppel, S., ... Fellgiebel, A. (2012). Automated tractography of the cingulate bundle in Alzheimer's disease: A multicenter DTI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 36(1), 84–91. doi:10.1002/jmri.23621
- Galvin, J., Froude, E. H., & Imms, C. (2009). Sensory Processing Abilities of Children Who Have Sustained Traumatic Brain Injuries. *American Journal of Occupational Therapy*, 63(6), 701–709. doi:10.5014/ajot.63.6.701
- Glas, C. A. W., & Geerlings, H. (2009). Psychometric aspects of pupil monitoring systems. *Studies in Educational Evaluation*, 35(2), 83–88. doi:10.1016/j.stueduc.2009.10.006
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–9. doi:10.1073/pnas.0402680101
- Hämmerer, D., & Eppinger, B. (2012). Dopaminergic and prefrontal contributions to reward-based learning and outcome monitoring during child development and aging. *Developmental Psychology*, 48(3), 862.
- Hayes, J. P., Bigler, E. D., & Verfaellie, M. (2016). Traumatic Brain Injury as a Disorder of Brain Connectivity. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 22(2), 120–37. doi:10.1017/S1355617715000740
- Jackson, W. T., Novack, T. A., & Dowler, R. N. (1998). Effective serial measurement of cognitive orientation in rehabilitation: The Orientation Log. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79(6), 718–720. doi:10.1016/S0003-9993(98)90051-X
- Kim, J., Parker, D., Whyte, J., Hart, T., Pluta, J., Ingalhalikar, M., ... Verma, R. (2014). Disrupted structural connectome is associated with both psychometric and real-world neuropsychological impairment in diffuse traumatic brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(9), 887–96. doi:10.1017/S1355617714000812
- Knights, R. M., Ivan, L. P., Ventureyra, E. C. G., Bentivoglio, C., Stoddart, C., Winogron, W., & Bawden, H. N. (1991). The effects of head injury in children on neuropsychological and behavioural functioning. *Brain Injury*, 5(4), 339–351.

- Kurylo, D. D., Larkin, G. B., Waxman, R., & Bukhari, F. (2014). Speed of perceptual grouping in acquired brain injury. *Experimental Brain Research*, 232(9), 2899–905. doi:10.1007/s00221-014-3970-5
- Larson, M. (2007). Reward context sensitivity impairment following severe TBI: an event-related potential investigation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(04), 2007.
- Leth-Steensen, C., Elbaz, Z. K., & Douglas, V. (2000). Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychologica*, 10(4), 167–190.
- Levin, H. S., & Diaz-Arrastia, R. (2015). Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 14(5), 506–517.
- Levin, H. S., O'Donnell, V. M., & Grossman, R. G. (1979). The Galveston Orientation and Amnesia Test: a practical scale to assess cognition after head injury. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 167(11), 675–684.
- Luciana, M. (2003). Practitioner Review: Computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(5), 649–663. doi:10.1111/1469-7610.00152
- Maas, A. I. R., Lingsma, H. F., & Roozenbeek, B. (2015). Predicting outcome after traumatic brain injury. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 128, pp. 455–474). doi:10.1016/B978-0-444-63521-1.00029-7
- Mac Donald, C. L., Johnson, A. M., Cooper, D., Nelson, E. C., Werner, N. J., Shimony, J. S., ... Brody, D. L. (2011). Detection of blast-related traumatic brain injury in U.S. military personnel. *The New England Journal of Medicine*, 364(22), 2091–100. doi:10.1056/NEJMoa1008069
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nature Neuroscience*, 14(2), 154–62. doi:10.1038/nn.2723
- Mathias, J., & Wheaton, P. (2007). Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 21(2), 212–223.
- Max, J. E., Wilde, E. A., Bigler, E. D., Thompson, W. K., MacLeod, M., Vasquez, A. C., ... Levin, H. S. (2012). Neuroimaging correlates of novel psychiatric disorders after pediatric traumatic brain injury. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1208–17. doi:10.1016/j.jaac.2012.08.026
- Max, J., Koelle, S., & Smith Jr., W. (1998). Psychiatric disorders in children and adolescents after severe traumatic brain injury: a controlled study. *Child & Adolescent Psychiatry*, 37(8), 932–840.
- Max, J., Wilde, E., & Bigler, E. (2012). Neuroimaging correlates of novel psychiatric disorders after pediatric traumatic brain injury. *Child & Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1208–1217.
- McCauley, S. R., Wilde, E. A., Anderson, V. A., Bedell, G., Beers, S. R., Campbell, T. F., ... Yeates, K. O. (2012). Recommendations for the Use of Common Outcome measures in pediatric traumatic brain injury research. *Journal of Neurotrauma*, 29(4), 678–705.
- Mysiwi, W. J., Bogner, J. A., Arnett, J. A., Clinchot, D. M., & Corrigan, J. D. (1996). The orientation group monitoring system for measuring duration of posttraumatic amnesia and assessing therapeutic interventions. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 11(6), 1–8. doi:10.1097/00001199-199612000-00003
- Niogi, S., & Mukherjee, P. (2010). Diffusion tensor imaging of mild traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 25(4), 241–255.
- Ponsford, J., Willmott, C., Rothwell, A., Cameron, P., Ayton, G., Nelms, R., ... Ng, K. (2001). Impact of early intervention on outcome after mild traumatic brain injury in children. *Pediatrics*, 108(6), 1297–303.
- Ponsford, J., Willmott, C., Rothwell, A., Kelly, A.-M., Nelms, R., & Ng, K. T. (2004). Use of the Westmead PTA scale to monitor recovery of memory after mild head injury. *Brain Injury*, 18(6), 603–14. doi:10.1080/02699050310001646152
- Primi, R., Ferrão, M. E., & Almeida, L. S. (2010). Fluid intelligence as a predictor of learning: A longitudinal multilevel approach applied to math. *Learning and Individual Differences*, 20(5), 446–451. doi:10.1016/j.lindif.2010.05.001
- Qi, S., Meesters, S., Nicolay, K., Romeny, B. M., & Ossenblok, P. (2015). The influence of construction methodology on structural brain network measures: a review. *Journal of Neuroscience Methods*, 253, 170–182. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.06.016

- Roberts, R. M., Mathias, J. L., & Rose, S. E. (2016). Relationship Between Diffusion Tensor Imaging (DTI) Findings and Cognition Following Pediatric TBI: A Meta-Analytic Review. *Developmental Neuropsychology*, 1–25. doi:10.1080/87565641.2016.1186167
- Rocca, A., Wallen, M., & Batchelor, J. (2008). The Westmead Post-Traumatic Amnesia Scale for Children (WPTAS-C) aged 4 and 5 years old. *Brain Impairment*, 9(1), 14–21. doi:http://dx.doi.org/10.1375/brim.9.1.14
- Roozenbeek, B., Lingsma, H., Lecky, F., & Lu, J. (2012). Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the IMPACT and CRASH prognostic models. *Critical Care*, 40(5), 1609–1617.
- Rose, S., & Feldman, J. (1998). Continuity in tactual-visual cross-modal transfer: Infancy to 11 years. *Developmental Psychology*, 34(3), 435.
- Rose, S., Feldman, J., & Wallace, I. (1992). Infant information processing in relation to six-year cognitive outcomes. *Child Development*, 63(5), 1126–1141.
- Ruttan, L., Martin, K., Liu, A., Colella, B., & Green, R. E. (2008). Long-term cognitive outcome in moderate to severe traumatic brain injury: a meta-analysis examining timed and untimed tests at 1 and 4.5 or more years after injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(12 Suppl), S69–76. doi:10.1016/j.apmr.2008.07.007
- Schachar, R. J., Park, L. S., & Dennis, M. (2015). Mental Health Implications of Traumatic Brain Injury (TBI) in Children and Youth. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie Canadienne de Psychiatrie de L'enfant et de L'adolescent*, 24(2), 100–8.
- Schmand, B. (2001). Posttraumatische amnesie: wat is het en hoe meet je het? *Neuropraxis*, 5(2), 42–46. doi:10.1007/BF03070981
- Sharp, D. J., Scott, G., & Leech, R. (2014). Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nature Reviews. Neurology*, 10(3), 156–66. doi:10.1038/nrneurol.2014.15
- Sherer, M., Struchen, M. A., Yablon, S. A., Wang, Y., & Nick, T. G. (2008). Comparison of indices of traumatic brain injury severity: Glasgow Coma Scale, length of coma and post-traumatic amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(6), 678–85. doi:10.1136/jnnp.2006.111187
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (3rd ed., Vol. 3). Oxford New York (NY): Oxford Univ Press.
- Thaler, N. S., Bello, D. T., Randall, C., Goldstein, G., Mayfield, J., & Allen, D. N. (2010). IQ profiles are associated with differences in behavioral functioning following pediatric traumatic brain injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(8), 781–90. doi:10.1093/arclin/acq073
- Tittle, A., & Burgess, G. H. (2011). Relative contribution of attention and memory toward disorientation or post-traumatic amnesia in an acute brain injury sample. *Brain Injury*, 25(10), 933–42. doi:10.3109/02699052.2011.597042
- Voss, A., Nagler, M., & Lerche, V. (2013). Diffusion models in experimental psychology: A practical introduction. *Experimental Psychology*, 60(6), 385–402.
- Vu, J. A., Babikian, T., & Asarnow, R. F. (2011). Academic and Language outcomes in Children after Traumatic Brain Injury A Meta Analysis. *Exceptional Children*, 77(3), 263–281.
- Wechsler, D. (2005). *WISC-IIIINL: Wechsler Intelligence Scale for Children. Derde editie NL. Handleiding en Verantwoording. The Psychological Corporation*. London: Hartcourt Assessment.
- World Health Organization. (2006). *Neurological disorders: public health challenges*. World Health Organization. R
- Yasuda, S., Wehman, P., Targett, P., Cifu, D., & West, M. (2001). Return to Work for Persons with Traumatic Brain Injury. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 80, 852–864.
- Zou, H., & Hastie, T. (2005). Regularization and variable selection via the elastic-net. *Journal of the Royal Statistical Society*, 67, 301–320. doi:10.1111/j.1467-9868.2005.00503.x