

## N3 aanbeveling revisie 2021 therapeutische hypothermie na perinatale asfyxie

De aanbeveling werd ontwikkeld door: dr. Floris Groenendaal (Universitair Medisch Centrum Utrecht) in samenwerking met alle 9 Nederlandse NICU's en de Vlaams-Nederlandse werkgroep Neonatale Neurologie met het doel meer eenheid van behandelingen tussen de NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), en deels op kennis waarover neonatologen/experts van de NICU's consensus hebben bereikt. Deze herziene versie bevat aanvullingen geaccordeerd per maart 2021.

10 **NICU-verpleegkundige:** Agnes van den Hoogen

### Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor zorgverleners (artsen, physician assistants, verpleegkundig specialisten en verpleegkundigen) op de NICU's die betrokken zijn bij de zorg voor pasgeborenen met therapeutische hypothermie als behandeling na perinatale asfyxie.

Betreft: beleid en behandeling van hypothermie bij pasgeborenen

### Disclaimer

Landelijke Neonatologie Aanbevelingen mogen worden gebruikt door regionale ziekenhuizen onder de expliciete voorwaarde dat deze aanbevelingen zijn ontwikkeld vóór en dóór de NICU's. De werkgroep aanbevelingen sluit elke aansprakelijkheid uit wanneer informatie uit de aanbeveling niet correct, onvolledig of niet tijdig overkomt, evenals indien er schade ontstaat ten gevolge van de aanbevelingen en voor schade die ontstaat op moment dat de ontvanger de inhoud van de aanbevelingen zelfstandig hanteert binnen de eigen instelling of deze aan derden verstrekt.

### Samenvatting

Perinatale asfyxie bij (bijna) voldragen pasgeborenen gevolgd door matige/ernstige hypoxisch-ischemische encefalopathie (H.I.E.) volgens Sarnat heeft zonder therapeutische hypothermie een ongunstige uitkomst (overlijden of handicaps) bij ca. 60-65% van de kinderen. Milde, gecontroleerde hypothermie (afkoeling van het hoofd of de centrale lichaamstemperatuur tot 33-34°C) heeft een gunstig effect op de overleving en lange-termijn uitkomst, indien dit binnen 6 uur na de asfyxie wordt gestart. De kans op een ongunstige uitkomst wordt gereduceerd (number-to-treat 7). In deze N3 aanbeveling worden criteria voor behandeling en uitvoering van de behandeling toegelicht.

## Afkortingen

	aEEG	Amplitude geïntegreerd, continu EEG
5	BE	Base Excess
	BS	Burst-suppression
	CLV	Continuous Low Voltage
	CNV	Continuous Normal Voltage
	DNV	Discontinuous Normal Voltage
10	EEG	Elektro-encefalografie
	FT	Flat Trace
	H.I.E.	Hypoxisch-ischemische encefalopathie
	LNF	Landelijke werkgroep neonatale follow-up
	MRI	Magnetische Resonantie Imaging
15	MRS	Magnetische Resonantie Spectroscopie
	NICU	Neonatale Intensive Care Unit
	PPHN	Persisterende Pulmonale Hypertensie van de Neonaat

## 20 Definities

In dit document worden de volgende definities gehanteerd:

(Perinatale) asfyxie: tekort aan zuurstof gedurende een periode van meer dan 10 minuten, waardoor organen in het lichaam schade kunnen oplopen. De duur van meer dan 10 minuten is gebaseerd op dierexperimentele studies bij schapen en primaten.

25 Hypothermie: het opzettelijk koelen van de pasgeborene om hersenschade tegen te gaan.

Hypoxisch-ischemische encefalopathie (H.I.E.): cerebrale dysfunctie ten gevolge van onvoldoende oxygenatie met of zonder een afname van perfusie.

## 30 Epidemiologie

Perinatale asfyxie gevolgd door matige/ernstige hypoxisch-ischemische encefalopathie (H.I.E.) volgens Sarnat heeft een incidentie van 1-2/1000 pasgeborenen<sup>1</sup>. Uit de literatuur blijkt een ongunstige uitkomst (overlijden of handicaps) bij 45-65%<sup>2</sup>.

35 Milde, gecontroleerde hypothermie (afkoeling van het hoofd of de centrale lichaamstemperatuur tot 33-34°C) heeft een gunstig effect op de overleving en lange-termijn uitkomst, indien dit binnen 6 uur na de asfyxie wordt gestart<sup>2</sup>. Het therapeutisch effect bij starten na 6 uur na asfyxie is veel geringer, maar wordt gesuggereerd in één studie<sup>3</sup>.

40

## Inclusie

Voorwaarden (aan elk van de punten 1 t/m 5 moet voldaan zijn)

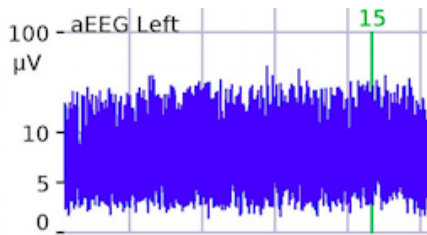
1. **Leeftijd** Het optimale moment voor koeling na asfyxie is < 6 uur na optreden, en eerder starten is beter<sup>4,5</sup>.  
5 Alles moet dus in het werk gesteld worden om zo ruim mogelijk binnen het optimale behandelvenster van 6 uur na asfyxie te blijven. Als door overmacht (bijv. door logistiek, of pas na enkele uren klinisch manifeste encefalopathie) deze tijdslijmiet wordt overschreden kan in incidentele gevallen tot enkele uren na het optimale behandelvenster van 6 uur alsnog worden gestart met koeling.  
10 Daarbij moet met het behandelteam en ouders worden overwogen dat slechts één studie een beperkt therapeutisch effect van 'late koeling' laat zien en dat er onzekerheid is over de maat van dit effect<sup>4</sup>.
2. **Zwangerschapduur**  $\geq 35+0$  weken<sup>2</sup>
3. **Gewicht** >1800 gram
- 15 4. **Perinatale asfyxie** gedefinieerd als **minimaal 1** van de volgende criteria:
  - Apgarscore op 5 minuten  $\leq 5$
  - Reanimatie (zie voor definities LNR/Perined)
  - Beademing (na reanimatie) gedurende  $\geq 10$  minuten na de geboorte
  - pH < 7.0 (navelstrengbloed of tot 1 uur na geboorte arteriëel, veneus of capillair)  
20
  - BE < -16 mmol/L (navelstrengbloed of tot 1 uur na geboorte arteriëel, veneus of capillair)
  - Lactaat > 10.0 mmol/L (navelstrengbloed of tot 1 uur na geboorte arteriëel, veneus of capillair)
- 25 5. **Encefalopathie** Encefalopathie kan worden vastgesteld op basis van een hoge Thompsonscore of aEEG afwijkingen. Elders wordt ook wel gebruik gemaakt van een aangepaste Sarnat score. Dit wordt in Nederland niet gedaan.
  - **Thompson score**  $\geq 7$  op 1 uur na de reanimatie (zie verder)<sup>6</sup>.  
30 De Thompsonscore is t.o.v. de vorige versie van de aanbeveling uit 2014 verlaagd van >7 naar  $\geq 7$  op basis van de ervaring van een cohort patiënten in het Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMC Utrecht die bij een Thompsonscore van 7 werden behandeld. Van de 24 in het WKZ behandelde patiënten ontwikkelde meer dan 60% convulsies na opname, en vertoonde matig-ernstige encefalopathie.  
35 Bij een Thompsonscore van 5 na 1 uur en oplopend in het volgend uur kan doorverwijzing naar een perinataal centrum overwogen worden voor klinische observatie en aEEG registratie. Dit tijdstip is om meerdere redenen belangrijk. Er kan overleg gepleegd worden met het perinatale centrum, rekening houdend met de aanrijtijd van ambulances in sommige regio's, en er kunnen afspraken gemaakt worden over vervolg observaties (verslechtering of snelle normalisatie). Daarnaast geeft vroeg starten met koeling betere resultaten<sup>4,5,7</sup>.  
40

- **Of afwijkend aEEG<sup>8</sup>** (zie onderstaande criteria)  
Studies tonen een betere voorspellende waarde van aEEG versus Thompsonscore ten aanzien van de uitkomst<sup>9</sup>. Wanneer ófwel de Thompsonscore ófwel het aEEG aan de criteria voldoen, wordt gestart met therapeutische hypothermie.

5

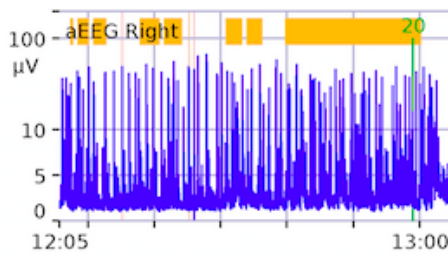
### Criteria afwijkend aEEG

Discontinuu normaal voltage (DNV) met een ondergrens van 5  $\mu$ V of lager,



Of

- 10 Burst-Suppressie (BS): periodes van zeer lage voltage met pieken van hoge amplitude



Of

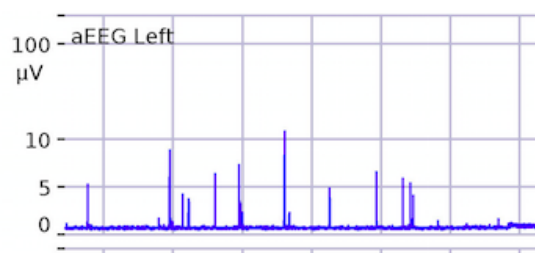
Continu Laag Voltage (CLV): continu zeer laag gevoltageerde basisactiviteit rond of onder 5  $\mu$ V

15



Of

Flat Trace (FT): zeer lage voltage, deels iso-elektrisch met activiteit onder de 5  $\mu$ V.



Of

Klinische of subklinische **convulsies**

Thompson Score

Verschijsel	Score 0	1	2	3
<b>Tonus</b>	normaal	hypertonie	hypotonie	slap
<b>Bewustzijn</b>	normaal	hyperalert	lethargisch	comateus
<b>Convulsies</b>	geen	< 3/dag	> 2/dag	
<b>Houding</b>	normaal	gebalde vuisten, fietsbewegingen	sterke distale flexie	decerebratie houding
<b>Moro reflex</b>	normaal	afgezwakt	afwezig	
<b>Grijpreflex</b>	normaal	zwak	afwezig	
<b>Zuigreflex</b>	normaal	zwak	afwezig, evt. bijten	
<b>Ademhaling</b>	normaal	hyperventilatie	korte apnoes	beademing (apneu)
<b>Fontanel</b>	normaal	vol, niet gespannen	gespannen	
<b>Totale score</b>				

- 5 Kinderen die binnen 1 uur na de asfyxie een Thompsonscore van  $\geq 7$  hebben en snel (binnen een uur) dalen naar een score  $< 7$  hoeven niet gekoeld te worden, aangezien zij dan geen matig-ernstige encefalopathie meer hebben mits het aEEG (indien verricht) normaal is. Wanneer de Thompsonscore na 1 uur  $\geq 7$  is, en er besloten is tot therapeutische hypothermie, zal dit gecontinueerd worden, ook indien het aEEG bij
- 10 opname op de NICU (meestal enkele uren later) een DNV-patroon met een ondergrens van meer dan 5  $\mu\text{V}$  of CNV-patroon laat zien.

Sedativa voor intubatie kunnen zowel de Thompsonscore als het aEEG negatief beïnvloeden. Op dit moment zijn er geen richtlijnen hoe dit te beoordelen. Wanneer kinderen na sedativa aan de criteria voldoen, zal met hypothermie gestart worden.

15

### **Exclusie**

Gewicht  $< 1800$  gram

Lethale congenitale afwijkingen

N.B.1. PPHN is geen contra-indicatie voor therapeutische hypothermie mits adequate behandeling kan plaatsvinden<sup>2</sup>. Dit is relevant tijdens transport.

N.B.2. Een ductus afhankelijke hartafwijking is geen contra-indicatie voor therapeutische hypothermie<sup>10</sup>.

## 5 Therapie

Start hypothermie zo snel mogelijk en bij voorkeur binnen 6 uur na de geboorte/asfyxie. Er zijn aanwijzingen dat eerder starten met hypothermie een gunstiger effect heeft<sup>7</sup>.

## Verwijzing en transport<sup>11</sup>

10 Tijdens de opvang moet hyperthermie (temperatuur >37,5°C) voorkomen worden. Bij een reanimatie worden de warmtelamp en reanimatietafel na 10 minuten uitgezet. Er wordt geen muts op het hoofd gedaan. Wanneer er besloten is tot behandeling met hypothermie, kan in de fase voor actief koelen *passieve* hypothermie toegepast worden. Inmiddels is commerciële apparatuur voor gecontroleerde therapeutische  
15 hypothermie tijdens transport ontwikkeld.

### **Temperatuurcontrole is belangrijk om doorschieten van de temperatuur te voorkomen.**

Een centrale temperatuur tussen de 34°C en 35°C wordt nagestreefd. Tijdens transport vanuit een ander ziekenhuis wordt ook de (rectale) temperatuur gemeten. De  
20 couveusetemperatuur wordt aangepast op geleide van de rectale of oesofagiale temperatuur.

Gezien de intensiteit van de behandeling kan hypothermie in Nederland alleen plaatsvinden op een Neonatale Intensive Care Unit.

## 25 Methode

Indien totale lichaamskoeling wordt toegepast, wordt gestreefd naar een rectale temperatuur:

33.5 °C. De rectale sensor wordt ca. 6 cm ingebracht. De temperatuur kan ook oesofagiaal gemeten worden (positie sensor: afstand neusgat, langs het oor tot  
30 onderkant sternum, minus 2 cm).

Geadviseerd wordt het hoofd niet te omwikkelen bij gebruik van totale lichaamskoeling en af te schermen van het koelmatras, gezien de kans op wisselende temperatuur van het hoofd door fluctuaties in temperatuur van het koelmatras.

De behandelduur is 72 uur. Dierexperimentele studies bij schapen ondersteunen dat  
35 een koelingsperiode van 72 uur optimaal is. Na 72 uur start de opwarmfase. Er wordt opgewarmd met 0,4 °C per uur tot 36,5 °C. Na de opwarmfase wordt de patiënt aansluitend nog 12-24 uur op een temperatuur van 36,5 °C gehouden.

Ook indien het aEEG tijdens hypothermie normaliseert, is dit geen reden de hypothermie eerder te staken<sup>5</sup>.

5 Bij convulsies gedurende het opwarmen wordt het opwarmen tenminste 2 uur gestopt alvorens het opwarmen te hervatten. Aansluitend moet het opwarmen hervat worden op halve snelheid, dus 0,2 °C per uur.

### Voeding tijdens hypothermie

'Minimal enteral feeding', bij voorkeur met moedermelk.

### 10 Medicatie tijdens hypothermie

Adequate pijnstilling en sedatie, bijv. met morfine. Dit is ook geïndiceerd bij spontaan ademende neonaten, aangezien uit experimenteel onderzoek is gebleken dat stress en/of bibberen ('shivering') de gunstige effecten van hypothermie teniet kan doen<sup>12</sup>. Een hoge hartactie kan wijzen op onvoldoende sedatie (zie ook landelijke richtlijn Pijn en Stress Management).

15 Behandeling van convulsies met de gebruikelijke medicatie (NVK-richtlijn Neonatale epileptische aanvallen, diagnostiek en behandeling).

Voor een aantal geneesmiddelen (antibiotica, lidocaïne, morfine) moet de dosering aangepast worden<sup>13-17</sup>. Zie hiervoor [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl) bij het betreffende geneesmiddel.

### Voorzorgen

- Inbrengen van een (dubbellumen) centraal veneuze lijn en een arteriële lijn is aan te bevelen (zie ook landelijke aanbeveling "Indicaties voor centraal veneuze en arteriële katheters op de NICU"). Dit mag echter niet het starten van het koelen vertragen.
- Aansluiten van een aEEG apparaat of EEG gedurende de gehele periode van hypothermie, en tenminste 24 uur na opwarmen.
- Hypotensie behandelen (gemiddelde bloeddruk > zwangerschapsduur in weken houden). Zie ook het "Werkprotocol Neonatale Hemodynamiek" en de landelijke aanbeveling "Neonatale Shock en Hypotensie van de Werkgroep Neonatale Hemodynamiek".
- Doel van ondersteuning is het voorkomen van cerebrale hypoperfusie door potentieel afwezig zijn van cerebrale autoregulatie. 'Near-infrared spectroscopy' (NIRS) en hemodynamische echocardiografie kunnen hulpmiddelen zijn om de hemodynamische toestand te evalueren.
- Behandeling van hypotensie en shock (zie ook het "Werkprotocol Neonatale Hemodynamiek" en de landelijke aanbeveling "Neonatale Shock en Hypotensie van de Werkgroep Neonatale Hemodynamiek"):



- Vaatvulling 10 ml/kg of zo nodig meer indien klinische of anamnesticke tekenen van ondervulling (bijvoorbeeld na abruptio placentae)
  - Dobutamine en adrenaline (in lage tot matige dosering) hebben de voorkeur boven dopamine wegens risico op pulmonale hypertensie<sup>18</sup>
  - Milrinone heeft een lage klaring tijdens hypothermie en vormt een risico op ernstige hypotensie door vasodilatatie
  - Hydrocortison is geïndiceerd in geval van refractaire hypotensie, zeker indien andere tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie
- SaO<sub>2</sub> ≥0,92 houden (zie Landelijke aanbeveling saturatiegrenzen)
  - PaCO<sub>2</sub> geanalyseerd bij 37°C: 45-58 mmHg (6,0 - 7,7 kPa) houden, (de waarde in een Point-of-Care apparaat bij 37°C geanalyseerd en vervolgens vermenigvuldigd met factor 0,8 geeft de *in vivo* waarde bij 33,5°C – als voorbeeld: een PaCO<sub>2</sub> van 50 mmHg gemeten bij 37°C reflecteert een *in vivo* waarde bij 33,5°C van ca. 40 mmHg)<sup>19</sup>
  - PaO<sub>2</sub> geanalyseerd bij 37°C: 60-100 mmHg (8,0 - 13,3 kPa) houden, (bij 37°C geanalyseerd met factor 0,8 vermenigvuldigen)
  - Glucose streefwaarden >3,5 mmol/l en <8 mmol/l
  - Wisselliging en huidinspectie zijn belangrijk om de kans op subcutane vetnecrose te verminderen

### Complicaties

- Bradycardie is een obligaat verschijnsel (daling 14 slagen per minuut per graad Celsius temperatuurverlaging)
- Trombocytopenie (<150 x 10<sup>9</sup> /L)

Niet bewezen, maar wel (relatief) frequent beschreven bij hypothermie zijn<sup>2,20</sup>

- Hypokaliaemie
- Coagulopathie
- PPHN
- Subcutane vetnecrose

### Vervolg en organisatie van zorg

Tijdens hypothermie vindt aEEG registratie plaats. De positief predictieve waarde van het aEEG ten aanzien van een slechte uitkomst is gedurende de eerste 24 uur niet hoog, bij 36-48 uur wel<sup>21</sup>. Een volledig EEG detecteert meer convulsies dan een één- of tweekanaals aEEG, en zou op 48-60 uur gemaakt kunnen worden<sup>22</sup>.

Tijdens opname wordt regelmatig schedelechografie (inclusief Doppleronderzoek) verricht. Een echo gemaakt bij de start van de koeling kan meer inzicht geven in het tijdstip van ontstaan van de asfyxie. Bij acute asfyxie is hypoxisch-ischemische schade nog niet zichtbaar op een echo van de hersenen. Een ernstig afwijkende echo binnen



6 uur kan er op wijzen dat schade al voor de geboorte is ontstaan of duiden op een andere oorzaak van encefalopathie.

MRI (T1, T2 en diffusie gewogen onderzoek) en proton MRS onderzoek van de hersenen bij voorkeur verrichten tussen de 4<sup>e</sup> en 6<sup>e</sup> levensdag<sup>23</sup>.

- 5 Onderzoek van de psychomotore ontwikkeling conform de aanbeveling van de landelijke werkgroep neonatale follow-up (LNF).

### **Prognose na therapeutische hypothermie**

- 10 Zie voor de prognose de Landelijke aanbeveling 'Prognose na neonatale hypothermie in verband met perinatale asfyxie'

## Literatuur

1. Groenendaal F, Hukkelhoven CW, de Vries LS, van Bel F. [Neuroprotection using hypothermia after perinatal asphyxia in full-term neonates]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152:2210-2212.
- 5 2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
3. Laptook AR, Shankaran S, Tyson JE, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age on Death or Disability Among Newborns With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(16):1550-1560. DOI: 10.1001/jama.2017.14972.
- 10 4. Groenendaal F. Time to start hypothermia after perinatal asphyxia: does it matter? *BMJ Paediatr Open*. 2019:e000494.
5. Davies A, Wassink G, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Can we further optimize therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Neural Regen Res* 2019;14(10):1678-1683. DOI: 10.4103/1673-5374.257512.
- 15 6. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997;86:757-761.
- 20 7. Thoresen M, Tooley J, Liu X, et al. Time Is Brain: Starting Therapeutic Hypothermia within Three Hours after Birth Improves Motor Outcome in Asphyxiated Newborns. *Neonatology* 2013;104:228-233.
8. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG at 3 and 6 hours after birth in fullterm neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Childhood Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F19-F23.
- 25 9. Weeke LC, Vilan A, Toet MC, van Haastert IC, de Vries LS, Groenendaal F. A Comparison of the Thompson Encephalopathy Score and Amplitude-Integrated Electroencephalography in Infants with Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *Neonatology* 2017;112(1):24-29. DOI: 10.1159/000455819.
- 30 10. Boos V, Tietze A, Berger F, Buhner C. Therapeutic Hypothermia After Perinatal Asphyxia in Infants With Severe, Ductal-Dependent Congenital Heart Disease. *Pediatr Crit Care Med* 2019. DOI: 10.1097/pcc.0000000000001878.
11. Groenendaal F, Brouwer AJ. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Hum Dev* 2009;85:73-76.
- 35 12. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Research* 2001;50:405-411.

13. van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:277-294.
- 5 14. Bijleveld YA, de Haan TR, van der Lee JH, et al. Altered gentamicin pharmacokinetics in term neonates undergoing controlled hypothermia. *Br J Clin Pharmacol* 2016. DOI: 10.1111/bcp.12883.
15. de Haan TR, Bijleveld YA, van der Lee JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of medication in asphyxiated newborns during controlled hypothermia. The PharmaCool multicenter study. *BMC Pediatr* 2012;12:45.
- 10 16. van den Broek MP, Rademaker CM, van Straaten HL, et al. Anticonvulsant treatment of asphyxiated newborns under hypothermia with lidocaine: efficacy, safety and dosing. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F341-5.
- 15 17. van den Broek MP, van Straaten HL, Huitema AD, et al. Anticonvulsant effectiveness and hemodynamic safety of midazolam in full-term infants treated with hypothermia. *Neonatology* 2015;107(2):150-6. DOI: 10.1159/000368180.
18. Dempsey E, Rabe H. The Use of Cardiotonic Drugs in Neonates. *Clin Perinatol* 2019;46(2):273-290. DOI: 10.1016/j.clp.2019.02.010.
19. Groenendaal F, De Vooght KMK, Van Bel F. Blood gas values during hypothermia in asphyxiated full term neonates. *Pediatrics* 2009;123:170-172.
- 20 20. Diederens CMJ, van Bel F, Groenendaal F. Complications During Therapeutic Hypothermia After Perinatal Asphyxia: A Comparison with Trial Data. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2018. DOI: 10.1089/ther.2017.0046.
- 25 21. Thoresen M, Hellstrom-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants With Asphyxia. *Pediatrics* 2010;126:e131-9.
22. Hellstrom-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23(3):175-182. DOI: 10.1016/j.siny.2018.02.003.
- 30 23. Alderliesten T, de Vries LS, Staats L, et al. MRI and spectroscopy in (near) term neonates with perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(2):F147-f152. DOI: 10.1136/archdischild-2016-310514.