



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Imaging the preterm infant's brain

Leijser, L.M.

Citation

Leijser, L. M. (2009, October 14). *Imaging the preterm infant's brain*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14051>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14051>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 15

Samenvatting



Deel I

In Nederland worden ieder jaar ongeveer 14.000 kinderen te vroeg (prematuur) geboren, dat wil zeggen bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken. Ongeveer 2.500 van deze kinderen worden veel te vroeg (zeer prematuur) geboren, bij een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. Belangrijke vooruitgangen in de zorg en behandeling van pasgeborenen gedurende de afgelopen decennia hebben geleid tot een hogere overlevingskans en gunstigere uitkomst van zeer premature pasgeborenen. Desondanks hebben zeer premature pasgeborenen nog steeds een verhoogde kans op schade aan de hersenen en problemen met de motorische en mentale ontwikkeling.

Beeldvorming van de hersenen tijdens de neonatale periode (t.w. de eerste weken na geboorte) is een essentieel onderdeel van de zorg voor zeer premature pasgeborenen. De twee technieken die hiervoor worden gebruikt, zijn schedelechografie en 'magnetic resonance imaging' (MRI). Herhaalde schedelechografie tijdens de neonatale periode is een goede methode voor het in beeld brengen en vervolgen van de hersenen, en eventuele schade daarin, bij zeer premature pasgeborenen. MRI geeft echter meer gedetailleerde informatie over de groei en ontwikkeling van de hersenen en eventuele hersenschade, maar is, in tegenstelling tot echografie, ongeschikt voor herhaalde beeldvorming. De technieken en protocollen voor het vervaardigen van schedelecho- en MRI-onderzoeken bij premature pasgeborenen zijn de afgelopen jaren sterk verbeterd.

Ondanks het feit dat bepaalde vormen van hersenschade, zoals bloedingen en cysteuze lesies in de witte stof (de verbindingsbanen), steeds minder vaak voorkomen, is de incidentie van hersenschade bij zeer premature pasgeborenen niet gedaald. Tegenwoordig worden vaker meer subtiele en diffuse veranderingen in de witte stof en afwijkende groei en ontwikkeling van de witte stof en diepe en corticale grijze stof (de hersenkernen en de hersenschors) gezien. Het belang van deze laatste vormen van veranderingen in de hersenen wordt steeds meer onderkend.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was het bestuderen en beschrijven van de bevindingen, waaronder zowel normale rijpingsprocessen als pathologische veranderingen, bij beeldvorming van de hersenen van zeer premature pasgeborenen met behulp van moderne, kwalitatief hoogstaande echo- en MRI-technieken.

In **Deel II** werden de huidige technieken voor beeldvorming van de hersenen bij pasgeborenen uitvoerig besproken.

In **Hoofdstuk 2** werd de waarde van moderne, kwalitatief hoogstaande schedelechografie bij zowel premature als voldragen (à terme) pasgeborenen besproken en werd ingegaan op technische aspecten, protocollen, optimale timing, betrouwbaarheid en veiligheid. De mogelijkheden om schedelecho-onderzoeken te optimaliseren, onder andere door het gebruik van verschillende akoestische vensters en echotransducers en het aanpassen van de echofrequenties en focuspunten, werden uitvoerig besproken in **Hoofdstuk 3**.

In **Hoofdstuk 4** werden onze ervaringen met het maken van MRI van de hersenen bij pasgeborenen besproken en werden belangrijke aspecten van de gehele MRI-procedure, zoals veiligheid, voorbereiding, vervoer van en naar de MRI-ruimte en bewaking van vitale functies, beschreven. Daarnaast werden technische aspecten, sequenties, indicaties, optimale timing en geoptimaliseerde protocollen besproken.

Deel III gaf een overzicht van de bevindingen, en de mogelijke risicofactoren voor deze bevindingen, bij beeldvorming van de hersenen van zeer premature pasgeborenen met behulp van moderne, kwalitatief hoogstaande technieken.

In **Hoofdstuk 5** hebben we de incidentie en evolutie van bevindingen in de hersenen in een aaneengesloten cohort van 133 zeer premature pasgeborenen bestudeerd met behulp van frequent herhaalde echografie tijdens de neonatale periode en MRI met een sterk magnetisch veld (3 Tesla) rond de uitgerekende (à terme) leeftijd. De betrouwbaarheid van echo en MRI voor het aantonen van de bevindingen werd vergeleken. We hebben aangetoond dat echodensiteiten in de witte stof rond de laterale ventrikels (periventriculaire witte stof; 80%) en bloedingen in de laterale ventrikels (intraventriculaire bloedingen; 30%) tegenwoordig het meest frequent voorkomen op echo tijdens de vroege neonatale periode, terwijl rond de à terme leeftijd verwijding van de laterale ventrikels (43% op echo, 61% op MRI), verwijding van de extracerebrale ruimten (76% op echo, 81% op MRI) en verminderde complexiteit van de gyratie (vouwing van de hersenschors; 35% op echo, 8% op MRI) de meest frequente bevindingen zijn. Andere frequente bevindingen op MRI rond de à terme leeftijd zijn puntvormige witte stof lesions (24%) en diffuus verhoogd signaal in de witte

stof op T_2 -gewogen opnamen (DEHSI; 79%). Echografie lijkt minder betrouwbaar voor het aantonen van subtiele en diffuse veranderingen in de witte stof. MRI toont echter geen lenticulostriatale vasculopathie (LSV) en verkalkingen en is minder betrouwbaar dan echo voor het aantonen van cysten in de germinale matrix en plexus choroïdeus. In **Hoofdstuk 6** hebben we de relatie onderzocht tussen frequente en klinisch relevante bevindingen in de hersenen van zeer premature pasgeborenen en een aantal perinatale klinische factoren, welke eerder geassocieerd bleken met hersenschade. Daarnaast zijn we nagegaan of de risicofactoren voor hersenschade in de afgelopen decennia zijn veranderd. Een aantal potentiële en onafhankelijke risicofactoren werd gevonden voor de meest frequente en/of klinisch relevante bevindingen op echo tijdens de vroege neonatale periode; mannelijk geslacht voor echodensiteiten in de periventriculaire witte stof ($p=0.01$) en intraventriculaire bloedingen ($p=0.04$), kortere zwangerschapsduur voor post-hemorragische ventrikel verwijding ($p=0.00$) en postnatale behandeling met corticosteroiden voor cysteuze witte stof lesies ($p=0.02$). Ondanks belangrijke vooruitgangen in de zorg van pasgeborenen en veranderingen in de aard van witte stof schade, zijn deze risicofactoren grotendeels hetzelfde gebleven ten opzichte van een aantal decennia geleden. Er werden geen risicofactoren gevonden voor de veranderingen in de hersenen die frequent gezien werden op MRI rond de $\geq$ terme leeftijd, zoals subtiele en/of diffuse witte stof schade, ernstige ventrikel verwijding en verminderde complexiteit van de gyratie.

Deel IV was gericht op beeldvorming van de witte stof.

Het doel van **Hoofdstuk 7** was om vast te stellen of bilaterale, symmetrische echodense gebieden in de frontale en pariëtale periventriculaire witte stof, die regelmatig gezien worden op schedelecho's van klinisch stabiele premature pasgeborenen en die minder echorijk zijn dan de plexus choroïdeus en niet overgaan in duidelijke afwijkingen, een uiting zijn van normale rijpingsprocessen in de hersenen van pasgeborenen of van schade. Vierenveertig sets van op dezelfde dag gemaakte schedelecho- en T_2 -gewogen MRI-onderzoeken (3 Tesla), afkomstig van 26 premature en 8 $\geq$ terme pasgeborenen zonder hersenschade, werden beoordeeld op aanwezigheid van echodense gebieden in de periventriculaire witte stof op echo en van hiermee correlerende gebieden op MRI. De echodense gebieden werden frequenter en duidelijker gezien bij premature

pasgeborenen dan bij à terme pasgeborenen en op echo's gemaakt tijdens de vroege premature periode dan rond de à terme leeftijd. De echodense gebieden waren sterk gecorreleerd aan gebieden met veranderd signaal in de witte stof op MRI, welke beschouwd worden als rijpingsprocessen. Met deze studie hebben we aannemelijk gemaakt dat de bilaterale, symmetrische en subtiële echodense gebieden in de frontale en pariëtale periventriculaire witte stof op echo van zeer premature pasgeborenen tijdens de vroege neonatale periode (normale) rijpingsprocessen in de nog onrijpe witte stof weerspiegelen. Echter, in sommige gevallen kunnen ze ook een uiting zijn van vertraagde of zelfs afwijkende rijping van de witte stof.

Eerdere studies en de studie in hoofdstuk 5 hebben beschreven dat schedelechografie mogelijk geen goede techniek is voor het aantonen van subtiële en diffuse veranderingen in de witte stof, welke tegenwoordig frequent gezien worden op MRI-onderzoeken van zeer premature pasgeborenen. In de retrospectieve studie in **Hoofdstuk 8** hebben we de waarde van herhaalde echografie tijdens de neonatale periode en MRI (1.5 Tesla) in de eerste 3 maanden na geboorte voor het aantonen van veranderingen in de witte stof en het naar aanleiding daarvan voorspellen van de neurologische ontwikkeling bestudeerd bij premature pasgeborenen. De bevindingen in de witte stof op echo en MRI van 40 zeer premature pasgeborenen werden vergeleken en bij 32 van deze kinderen werden de echo- en MRI-bevindingen gerelateerd aan de ontwikkeling op de gecorrigeerde leeftijd van 2 jaar. De echo- en MRI-bevindingen werden geclassificeerd als normaal/mild afwijkend, matig-ernstig afwijkend of ernstig afwijkend. Herhaalde echografie was voorspellend voor veranderingen in de witte stof zoals gezien op MRI. Ernstig afwijkende bevindingen in de witte stof op echo en/of MRI waren voorspellend voor een afwijkende neurologische ontwikkeling en normale/mild afwijkende bevindingen voor een gunstige neurologische ontwikkeling. Matig-ernstig afwijkende bevindingen in de witte stof op echo en/of MRI waren geassocieerd met uiteenlopende ontwikkeling. Het maken van een vroege MRI, naast herhaalde schedelecho's, had alleen meerwaarde voor het nog gedetailleerder aantonen van witte stof veranderingen en het voorspellen van de ontwikkeling van prematuren met ernstig afwijkende bevindingen op echo. Deze studie heeft dus aangetoond dat bij zeer premature pasgeborenen herhaalde, kwalitatief hoogstaande echografie tijdens de neonatale periode niet alleen voorspellend is voor ernstige witte stof veranderingen,

maar ook voor milde tot matig-ernstige veranderingen zoals gezien op MRI gemaakt voor de à terme leeftijd.

MRI van de hersenen wordt tegenwoordig bij premature pasgeborenen bij voorkeur gemaakt rond de à terme leeftijd, met name omdat het dan een zeer goede voorspellende waarde lijkt te hebben voor de neurologische ontwikkeling. Daarnaast werd in de bovengenoemde studie alleen gekeken naar aanwezigheid van veranderingen in de witte stof en niet naar andere veranderingen in de hersenen, zoals verwijding van de ventrikels, die mogelijk het gevolg zijn van witte stof schade. Met het oog hierop hebben we een prospectieve studie naar witte stof schade verricht in ons grote, aaneengesloten cohort van zeer premature pasgeborenen (**Hoofdstuk 9**). In het kader van deze studie hebben we een nieuw classificatiesysteem ontwikkeld voor het graderen van witte stof schade zoals gezien op frequent herhaalde, kwalitatief hoogstaande echografie bij zeer premature pasgeborenen tijdens de neonatale periode. Deze classificatie omvatte zowel witte stof veranderingen als veranderingen in de hersenen die mogelijk het gevolg zijn van witte stof schade (t.w. afwijkingen in grootte en vorm van de laterale ventrikels). De betrouwbaarheid van de echo-classificatie werd getest, waarbij een classificatiesysteem voor het graderen van witte stof schade op MRI (3 Tesla) gemaakt rond de à terme leeftijd gebruikt werd als referentie. Bij 110 zeer premature pasgeborenen werden herhaalde echo-onderzoeken tijdens opname en een echo- en MRI-onderzoek rond de à terme leeftijd gemaakt. De echo's gemaakt tijdens opname werden beoordeeld op aanwezigheid van witte stof veranderingen en de echo's en MRI's rond de à terme leeftijd op aanwezigheid van witte stof veranderingen en afwijkingen van de laterale ventrikels. Voor iedere prematuur werden de echo's tijdens de gehele neonatale periode en de MRI rond de à terme leeftijd geclassificeerd als normaal/mild afwijkend, matig-ernstig afwijkend of ernstig afwijkend. De positief voorspellende waarde van de echo-classificatie voor de MRI-classificatie was hoog in geval van ernstig afwijkende witte stof (0.79), maar lager in geval van normaal/mild afwijkende (0.50) en matig-ernstig afwijkende (0.65) witte stof. De ernst en uitgebreidheid van de witte stof veranderingen werden in enkele gevallen onderschat op echo, maar in andere gevallen juist overschat. Bij prematuren met ernstig afwijkende witte stof toonde MRI de plaats en uitgebreidheid van de veranderingen in meer detail. De echo rond de à terme leeftijd leverde ten opzichte van de MRI geen extra informatie op. Deze studie

bevestigde dat bij zeer premature pasgeborenen herhaalde echografie tijdens de neonatale periode een betrouwbare methode is voor het aantonen van ernstige witte stof afwijkingen, maar minder betrouwbaar voor milde tot matig-ernstige witte stof afwijkingen. We concludeerden hieruit dat bij zeer premature pasgeborenen MRI rond de à terme leeftijd nodig is voor het betrouwbaar aantonen van witte stof schade en/of de exacte plaats en uitgebreidheid van schade. Indien deze MRI wordt verricht, is echografie op dezelfde leeftijd niet waardevol.

Deel V was gericht op beeldvorming van de diepe grijze stof (t.w. basale kernen en thalami (BKT)).

In de retrospectieve studie in premature pasgeborenen (zwangerschapsduur < 35 weken) in **Hoofdstuk 10** hebben we de incidentie, klinische consequenties en oorzaak van bilateraal, subtiel en diffuus verhoogde echogeniciteit in het BKT gebied (EG-BKT), regelmatig gezien op schedelecho's van zeer premature pasgeborenen en foetussen en met nog grotendeels onbekende oorzaak en klinische betekenis, bestudeerd. Tevens wilden we vaststellen of dit echofenomeen een uiting is van een normaal rijpingsproces in de nog onrijpe hersenen van prematuren of van schade. Herhaalde schedelecho-onderzoeken van 359 premature pasgeborenen, van wie 143 geboren bij een zwangerschapsduur van < 32 weken, werden beoordeeld op aanwezigheid van EG-BKT en van andere veranderingen. Beschikbare MRI's (1.5 Tesla), gemaakt tijdens de neonatale periode, werden beoordeeld op aanwezigheid van veranderingen in de BKT. De bevindingen in de BKT op echo en MRI werden vergeleken. Daarnaast werd in de subgroep van zeer premature pasgeborenen, deelnemend aan een lopend en gestandaardiseerd follow-up programma, EG-BKT gerelateerd aan klinische gegevens tijdens de neonatale periode en aan de neurologische ontwikkeling rond de à terme leeftijd en de gecorrigeerde leeftijd van 1 jaar. EG-BKT werd gezien bij 11% (39/259) van de premature pasgeborenen en zelfs bij 26% (37/143) van de zeer premature pasgeborenen. De prematuren met EG-BKT waren significant jonger en kleiner bij geboorte en hadden een meer gecompliceerd klinisch beloop tijdens de neonatale periode dan de prematuren zonder dit echofenomeen. EG-BKT ging altijd gepaard met andere veranderingen in de hersenen op echo. MRI, beschikbaar van 12 prematuren met EG-BKT, toonde veranderingen in de BKT bij 5 prematuren. De neurologische

ontwikkeling rond de à terme leeftijd was minder gunstig voor de zeer premature pasgeborenen met EG-BKT dan voor die zonder EG-BKT, maar vergelijkbaar voor beide groepen op 1-jarige leeftijd. Deze studie heeft dus aangetoond dat EG-BKT voornamelijk voorkomt bij de kleinste en ziekste zeer premature pasgeborenen, met een adequate neurologische ontwikkeling bij 1 jaar. EG-BKT gaat slechts sporadisch gepaard met veranderingen in de BKT op MRI. Deze resultaten suggereren dat EG-BKT een bevinding is die gerelateerd is aan prematuriteit en waarschijnlijk een normaal rijpingsproces in de nog onrijpe diepe grijze stof weerspiegelt.

Mede doordat slechts voor een klein deel van de premature pasgeborenen MRI beschikbaar was en EG-BKT altijd gepaard ging met andere veranderingen op echo, konden de oorzaak en klinische consequenties van EG-BKT niet achterhaald worden met de bovengenoemde, retrospectieve studie. Daarnaast waren tot dusver studies naar beeldvorming van de BKT bij premature pasgeborenen schaars. Om deze redenen hebben wij in de prospectieve studie in **Hoofdstuk 11** de bevindingen bij beeldvorming van de diepe grijze stof met behulp van herhaalde echo's tijdens de neonatale periode en MRI (3 Tesla) rond de à terme leeftijd systematisch beschreven voor ons grote cohort van zeer premature pasgeborenen. Tevens hebben we de relatie tussen EG-BKT en kwantitatieve metingen (t.w. diffusie waarden en volumes) van de BKT en tussen kwantitatieve metingen en de leeftijd van de prematuur bij geboorte en op de dag van de MRI en witte stof schade bestudeerd. De diffusie waarden werden verkregen van diffusie-gewogen MRI opnamen en de volumes werden berekend middels manuele segmentatie. De herhaalde echo's, gemaakt bij 130 zeer premature pasgeborenen tijdens de neonatale periode, werden beoordeeld op aanwezigheid van EG-BKT. De MRI, gemaakt bij 110 prematuren, werd beoordeeld op aanwezigheid van veranderingen in myelinisatie en signaal van de BKT en witte stof schade. Bilaterale, diffuse en subtiele EG-BKT werd gezien op de echo's van vrijwel alle zeer premature pasgeborenen (92%), met name de kleinste en jongste prematuren. De echogeniciteit van de BKT vervaagde geleidelijk met het vorderen van de leeftijd en werd niet meer gezien na 1 maand na de à terme leeftijd. EG-BKT ging niet gepaard met veranderingen in signaal, myelinisatie, diffusie waarden en volumes van de BKT op MRI. Geen van de 130 prematuren had lokale veranderingen in de BKT op echo en slechts 1 kind had BKT veranderingen op MRI. De kwantitatieve metingen van de BKT waren gecorreleerd aan de

postconceptionele leeftijd op de dag van de MRI, maar niet aan de zwangerschapsduur bij geboorte. Witte stof schade op MRI was negatief gecorreleerd aan de BKT volumes, maar was niet gecorreleerd aan de diffusie waarden. Deze studie toont nogmaals aan dat bilaterale, diffuse en subtiele EG-BKT een frequente bevinding is bij zeer premature pasgeborenen, die gerelateerd is aan prematuriteit. Vergelijkbaar met de echodense gebieden in de periventriculaire witte stof (hoofdstuk 7), weerspiegelt het waarschijnlijk een normaal rijpingsproces in de nog onrijpe hersenen. Indien het echter nog na de à terme leeftijd aanwezig is, is het mogelijk een uiting van vertraagde of zelfs afwijkende rijping. Lokale lesies in de BKT zijn zeldzaam bij zeer premature pasgeborenen en dienen als afwijkend beschouwd te worden. Bij zeer premature pasgeborenen gaan de groei en ontwikkeling van de BKT door rond de à terme leeftijd, maar witte stof schade heeft een negatief effect op de groei van de BKT.

Een andere echo-bevinding die we frequent zagen in de diepe grijze stof van zeer premature pasgeborenen was LSV. Tot dusver waren de oorzaak en klinische consequenties van LSV nog grotendeels onbekend en waren studies naar LSV in grote, ongeselecteerde groepen zeer premature pasgeborenen schaars. In **Hoofdstuk 12** hebben we de incidentie, evolutie, oorzaak en klinische consequenties van LSV, zoals gezien op herhaalde echo's tijdens de neonatale periode, prospectief onderzocht in ons cohort van zeer premature pasgeborenen. De echo's, gemaakt tijdens opname en rond de à terme leeftijd, werden beoordeeld op aanwezigheid van LSV en van andere veranderingen. De MRI's, gemaakt bij bijna alle prematuren rond de à terme leeftijd, werden beoordeeld op aanwezigheid van veranderingen in signaal en myelinisatie van de BKT. LSV werd onderverdeeld in 'early-onset' (gezien binnen 7 dagen na geboorte) en 'late-onset' (gezien na de eerste 7 dagen na geboorte). Voor alle prematuren werd een aantal relevante perinatale klinische factoren (zoals congenitale infecties) verzameld. De relatie tussen LSV en andere veranderingen op echo, veranderingen op MRI en klinische factoren werd bestudeerd. LSV werd gezien bij 20% (22/111) van de prematuren; 'early-onset' bij 5 en 'late-onset' bij 17 prematuren. Het was meestal pas na enkele weken na geboorte zichtbaar en bleef gedurende een aantal maanden aanwezig. LSV ging niet gepaard met andere veranderingen op echo of BKT veranderingen op MRI. De prematuren met 'late-onset' LSV waren jonger en kleiner bij geboorte dan die met 'early-onset' LSV. De postconceptionele leeftijd op de dag dat

LSV voor het eerst gezien werd (meestal tussen 30 en 31 weken), was vergelijkbaar voor de prematuren met 'early-onset' en 'late-onset' LSV. LSV was niet geassocieerd met perinatale klinische factoren, maar zeer premature pasgeborenen met LSV hadden minder vaak hypotensie dan die zonder LSV. Deze studie heeft aangetoond dat LSV een frequente bevinding is op schedelecho's van zeer premature pasgeborenen. Op MRI zijn geen veranderingen aantoonbaar die correleren met LSV. De postconceptionele leeftijd lijkt een belangrijkere rol te spelen bij het zichtbaar worden van LSV dan de zwangerschapsduur bij geboorte en de postnatale leeftijd. Als LSV gezien wordt bij klinisch stabiele premature pasgeborenen, is het waarschijnlijk een goedaardig en voorbijgaand fenomeen.

Concluderend zijn moderne, kwalitatief hoogstaande echografie en MRI uitstekende technieken voor het in beeld brengen van de hersenen van premature pasgeborenen. Echografie toont rijpingsprocessen in de nog onrijpe witte en diepe grijze stof van zeer premature pasgeborenen. MRI rond de à terme leeftijd blijft echter nodig voor het aantonen van milde tot matig-ernstige witte stof schade en draagt bij aan het vaststellen van de exacte plaats en uitgebreidheid van hersenschade. Daarnaast toont MRI, in tegenstelling tot echo, myelinisatie en brengt andere rijpingsprocessen meer gedetailleerd in beeld. Aangezien MRI meer belastend is en herhaalde MRI-onderzoeken niet wenselijk zijn, zijn frequent herhaalde schedelecho-onderzoeken tijdens de neonatale periode nodig voor het bepalen van het moment en de oorzaak van schade, het vervolgen van hersenrijping en de evolutie van veranderingen en het in beeld brengen van voorbijgaande (witte stof) veranderingen. Herhaalde echografie tijdens de neonatale periode in combinatie met een MRI rond de à terme leeftijd zijn daarom gewenst bij alle zeer premature pasgeborenen.

