



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic brain injury

Liau, L.

Citation

Liau, L. (2009, March 19). *Magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic brain injury*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13690>

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/1887/13690>

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

Summary in Dutch (samenvatting in het Nederlands)

Het **hoofddoel** van dit proefschrift was om de diagnostische en voorspellende waarde van MRI bevindingen van hypoxisch-ischemische hersen schade te bestuderen bij neonaten en jonge kinderen. Hierbij hebben we ons met name gericht op T1-, T2- en diffusie-gewogen opnamen, omdat deze technieken op grote schaal worden toegepast.

De afzonderlijke **doelstellingen** van dit proefschrift waren:

- 1) Het ontwikkelen van een goed MRI-protocol voor neonaten met hypoxisch-ischemische encephalopathie,
- 2) Het ontwikkelen van criteria om (subtile) veranderingen ten gevolge van hypoxisch-ischemische hersenschade te onderscheiden van myelinisatie en late veranderingen ten gevolge van periventriculaire leukomalacie te onderscheiden van normale terminal zones,
- 3) Het bestuderen van de voorspellende waarde van MRI voor de uitkomst en het vergelijken van de voorspellende waarde van MRI ten opzichte van andere diagnostische methoden (EEG en schedelechografie) bij neonaten en jonge kinderen met hypoxisch-ischemische encephalopathie en
- 4) Het bestuderen van de waarde van schedelechografie ten opzichte van MRI in het visualiseren van hypoxisch-ischemische witte stof schade bij prematuren.

In **Hoofdstuk 2** werd het aandeel van individuele MRI pulse sequenties (T1-, T2-gewogen opnamen, FLAIR, contrast-gewogen opnamen en diffusie-gewogen opnamen) bestudeerd voor de detectie van hypoxisch-ischemische hersenschade na perinatale asphyxie. Ook werd de invloed van de duur van het tijdsinterval tussen het hypoxisch-ischemische incident en het tijdstip van beeldvorming onderzocht op het aandeel van de onderzochte sequenties. De afzonderlijke pulse sequenties, verricht binnen tien dagen na de geboorte in 40 à term geboren neonaten, werden retrospectief geanalyseerd door twee onderzoekers die dit onafhankelijk van elkaar onderzochten. Analyse werd verricht voor de gehele groep en vervolgens afzonderlijk voor de jongere (MRI $\leq$ 4 dagen) en oudere groep (MRI $>$ 4 dagen na de geboorte). Interobserver agreement werd berekend voor de diverse individuele pulse sequenties. Vervolgens werd de beoordeling van de onderzoekers vergeleken met de consensus reading van de complete MRI onderzoeken die als gouden standaard werd beschouwd. Als laatste werd bestudeerd welke combinatie van pulse sequenties het beste hypoxisch-ischemische hersenschade aantoonde. Ten opzichte van de gouden standaard scoorden T1-gewogen opnamen zowel in de jongere als in de oudere groep het beste voor de detectie van lesies in de basale kernen, thalamus, het achterste been van de capsula interna (posterior limb of the internal capsule (PLIC)) en voor puntvormige witte stof lesies. Voor de detectie van infarcten scoorden diffusie-gewogen opnamen het beste in beide leeftijdsgroepen. Voor de detectie van niet-puntvormige meer diffuse witte stoflesies scoorden T2-gewogen opnamen goed in beide groepen. De combinatie van T1-, T2- en diffusie-gewogen opnamen was de beste voor de detectie van hypoxisch-ischemische

hersenslesies in de vroege neonatale periode bij à term geboren kinderen met hypoxisch-ischemische hersenschade. Dit was niet verschillend voor de jongere en oudere groep. De toevoeging van FLAIR en/of contrast-gewogen opnamen aan deze combinatie van T1-, T2- en diffusie-gewogen opnamen voegde niets toe aan een betere detectie van hypoxisch-ischemische hersenschade.

In **Hoofdstuk 3** opperden we de hypothese dat, door het vergelijken van signaal intensiteiten van bepaalde hersenstructuren op T1-gewogen opnamen, we een onderscheid zouden kunnen maken tussen signaal veranderingen ten gevolge van myelinisatie en van hypoxisch-ischemische hersenschade. T1-gewogen opnamen, verkregen bij 57 kinderen geboren na een zwangerschapsduur ≥ 35 weken, werden retrospectief onderzocht. De kinderen werden verdeeld in een patiënten groep met perinatale hypoxisch-ischemische encephalopathie graad 2 of 3 ($n=23$) (171) en een controle groep bestaande uit kinderen bij wie om andere redenen dan hypoxisch-ischemische encephalopathie een MRI vlak na de geboorte was verricht ($n=34$). In elk individu werd een signaal intensiteitsscore toegewezen aan 19 hersenstructuren, welke was gebaseerd op paarsgewijze vergelijkingen met de andere 18 structuren. Twee vergelijkingen (PLIC versus corona radiata en posterolaterale putamen versus sensorimotore cortex) waren het beste om een onderscheid te maken tussen patiënten en controles en om de aan- of afwezigheid te voorspellen van hypoxisch-ischemische encephalopathie. De vergelijking posterolaterale putamen versus PLIC was het beste om kinderen met hypoxisch-ischemische encephalopathie van de controle groep te onderscheiden (likelihood ratio= 31.54, $p<0.0001$): een hogere of gelijke signaal intensiteit van het posterolaterale putamen ten opzichte van de PLIC werd significant vaker gezien bij kinderen uit de hypoxisch-ischemische encephalopathie groep dan bij kinderen uit de controle groep. De vergelijking sensorimotore cortex versus corona radiata had het meest additionele onderscheidend vermogen ($p< 0.0001$). Derhalve concluderen we dat bij (bijna) voldragen jonge kinderen veranderingen van signaal intensiteit ten gevolge van hypoxie-ischemie onderscheiden kan worden van veranderingen door normale myelinisatie door de signaal intensiteit van twee paar hersenstructuren te vergelijken op T1-gewogen opnamen. Als de signaal intensiteit van het posterolaterale putamen gelijk aan of hoger is dan van de PLIC is aanwezigheid van hypoxisch-ischemische hersenschade erg waarschijnlijk. Als de signaal intensiteit van de PLIC hoger is dan van het posterolaterale putamen en bovendien de signaal intensiteit van de corona radiata hoger dan van de perirolandische cortex is afwezigheid van hypoxisch-ischemische hersenschade erg waarschijnlijk.

In **Hoofdstuk 4** werd de diagnostische waarde onderzocht van enkele morfologische kenmerken op MRI om te differentiëren tussen 'terminal zones' (een normale variatie veroorzaakt door trage myelinisatie van zenuwbanen in de associatieve gebieden van de inferoposterieure parietale cortex en de posterieure temporale cortex) en hypoxisch-ischemische witte stof schade. 75 MRI onderzoeken, verricht in individuen to 20 jaar oud (spreiding 0.65-16.01 jaar) met verhoogde signaal intensiteit op T2-gewogen opnamen in de peritrigonale gebieden, werden retrospectief geselecteerd. Verschillen in aspect, lokatie, uitbreiding, vorm

en begrenzingen van het gebied met veranderingen in signaal intensiteit in de peritrigonale gebieden in individuen met perioden van hypoxie-ischemie gedurende de perinatale periode (n=28) werden vergeleken met controles bestaande uit individuen zonder perioden van hypoxie-ischemie in de perinatale periode of daarna (n=47). De aanwezigheid van Virchow Robin ruimten, hypoxisch-ischemische lesies en locale atrofie werden ook beoordeeld. Zeer hoge signaal intensiteit in het peritrigonale gebied op FLAIR (Odds ratio 25, betrouwbaarheidsinterval 5-142.9) en de aanwezigheid van locale atrofie (Odds ratio 14.3, betrouwbaarheidsinterval 1.4-166.7) waren de beste criteria om te differentiëren tussen beide groepen en derhalve om 'terminal zones' te onderscheiden van pathologische signaal intensiteits veranderingen in de peritrigonale gebieden.

In **Hoofdstuk 5** werd bestudeerd of vergelijken van signaal intensiteiten, zoals beschreven in Hoofdstuk 3, de mogelijkheid verschaft om de uitkomst te voorspellen. 57 Kinderen met neonatale hypoxisch-ischemische encephalopathie graad 2 of 3 (171) en controles, bestaande uit kinderen bij wie om andere redenen dan hypoxisch-ischemische encephalopathie een MRI vlak na de geboorte was verricht, werden retrospectief verdeeld in vier uitkomst groepen. Uitkomst werd gegradueerd in vier klassen (normaal, licht afwijkend, ernstig afwijkend op de leeftijd van vijf jaar en overleden). Voor statistische analyse werden de 'ernstig afwijkend' en 'overleden' categorie tesamen genomen als ongunstige uitkomst, de 'normale' en 'licht afwijkende' categorie als gunstige uitkomst. Onderzocht werd welke vergelijking van signaal intensiteit op MRI het beste de ontwikkeling voorspelde. De voorspellende waardes van die vergelijking voor de ontwikkeling werden berekend voor de gehele groep (hypoxisch-ischemische encephalopathie graad 2 of 3 en controles) en voor de kinderen met alleen hypoxisch-ischemische encephalopathie graad 2, een groep met een zeer wisselende, moeilijk te voorspellen uitkomst. De vergelijking PLIC versus posterolaterale putamen scoorde het beste voor de voorspelling van de ontwikkeling (likelihood ratio test=37.05, $p=0.001$); voor ongunstige uitkomst een positieve voorspellende waarde van 69% en een negatieve voorspellende waarde van 98%. De kans op een ongunstige uitkomst was 69% als de signaal intensiteit in posterolaterale putamen $\geq$ PLIC (positieve voorspellende waarde), de kans op een gunstige uitkomst 98% als de signaal intensiteit in PLIC $>$ posterolaterale putamen (negatieve voorspellende waarde). De kans op een gunstige uitkomst bij een gunstige neonatale classificatie (graad 1 of 2 volgens Sarnat) was 100%. Bij kinderen met hypoxisch-ischemische encephalopathie graad 2 alleen was de kans op een ongunstige uitkomst 45% (positieve voorspellende waarde) en de negatieve voorspellende waarde '0' %. Met gebruik van de vergelijking signaal intensiteit in posterolaterale putamen $\geq$ PLIC in deze groep, was de positieve voorspellende waarde voor een ongunstige uitkomst 67% en de negatieve voorspellende waarde 88%. Deze studie toont aan dat vergelijking van signaal intensiteit in bepaalde hersenstructuren op T1-gewogen opnamen een bruikbare methode is om de uitkomst te voorspellen in (bijna) voldragen jonge kinderen met hypoxisch-ischemische encephalopathie. In kinderen met hypoxisch-ischemische encephalopathie graad 2 wordt de voorspelling verbeterd indien gebruik gemaakt wordt van deze signaal intensiteits vergelijking op T1-gewogen opnamen.

In **Hoofdstuk 6** onderzochten we de voorspellende waarde voor uitkomst van diffusie-gewogen opnamen en apparent diffusion coefficient (ADC) metingen in 24 à term geboren neonaten die een MRI onderzoek ondergingen binnen tien dagen na de geboorte wegens perinatale asphyxie. De MRI onderzoeken werden retrospectief onderzocht op de aanwezigheid van hypoxisch-ischemische hersenschade. ADC metingen werden verricht in 30 gestandaardiseerde hersengebieden. Aanvullend werden ADC metingen verricht in hersengebieden die er visueel afwijkend uitzagen op de diffusie-gewogen opnamen. Uitkomst werd geclassificeerd in vier klassen (normaal, licht afwijkend, ernstig afwijkend en overleden). Voor statistische analyse werden de 'ernstig afwijkend' en 'overleden' categorie tezamen genomen als ongunstige uitkomst, de 'normaal' en 'licht afwijkend' categorie als gunstige uitkomst. Daarnaast werden alle categorieën met uitzondering van de 'normaal' categorie tezamen geclassificeerd als afwijkend. We vonden 1) geen verschil in uitkomst (spreiding 2.08- 5.75 jaar, gemiddeld 3.75) tussen kinderen zonder en met visuele afwijkingen op de diffusie-gewogen opnamen en 2) geen voorspellende waarde voor uitkomst van de ADC waarden in visueel afwijkende hersengebieden op diffusie-gewogen opnamen. Van de ADC waarden verricht in ogenschijnlijk *normaal* hersenweefsel (geen visuele afwijkingen op conventionele MRI, diffusie-gewogen opnamen en ADC opnamen) correleerden de ADC waarden in de witte stof van de basale ganglia en de hersenstam met uitkomst (p respectievelijk 0.03 en 0.006 voor afwijkende; p respectievelijk 0.01 en 0.03 voor ongunstige uitkomst). Er was een negatieve correlatie met afwijkende en ongunstige uitkomst. Dat wil zeggen een lage ADC waarde in de witte stof van de basale ganglia of hersenstam correleerde met afwijkende/ongunstige uitkomst en een hogere ADC waarde met normale/gunstige uitkomst. Dit was onafhankelijk van patronen van hypoxisch-ischemische hersenschade op conventionele MRI en diffusie-gewogen opnamen.

In **Hoofdstuk 7** werd de voorspellende waarde van electroencephalographie (EEG) en beeldvorming (schedelechografie en MRI) bestudeerd voor de uitkomst op de leeftijd van twee jaar in 23 (bijna) à term geboren neonaten en jonge kinderen met hypoxisch-ischemische hersenschade. EEG, schedelechografie en MRI werden retrospectief onderzocht. Uitkomst werd geclassificeerd in vier klassen (normaal, licht afwijkend, ernstig afwijkend op de leeftijd van twee jaar en overleden). Voor statistische analyse werden de 'ernstig afwijkend' en 'overleden' categorie tezamen genomen als ongunstige uitkomst. Een afwijkend EEG achtergrond patroon bleek zeer voorspellend voor een ongunstige uitkomst (positieve voorspellende waarde 0.88 en negatieve voorspellende waarde 0.86). De voorspellende waarde nam toe indien een afwijkend EEG achtergrond patroon aanwezig was samen met diffuse witte en diepe en/of corticale grijze stof veranderingen bij echografie of MRI (voor echo een positieve voorspellende waarde van 1 en voor MRI een positieve voorspellende waarde van 1). Afwijkende beeldvorming alleen was ook zeer voorspellend voor ongunstige uitkomst, met name afwijkende signaal intensiteit van de PLIC en diffuse schade van de corticale grijze stof (voor echo een positieve voorspellende waarde van 1 en een negatieve voorspellende waarde van 0.50, voor MRI een positieve voorspellende waarde van 1 en een negatieve voorspellende waarde van 0.67). MRI detecteerde diepe grijze stof veranderingen vaker dan echografie. Ernstige afwijkingen bij beeldvorming waren altijd geassocieerd met een afwijkend EEG achtergrond patroon.

In **Hoofdstuk 8** werd de predictieve waarde van witte stof afwijkingen bij sequentiele schedelechografie op jonge leeftijd voor witte stof afwijkingen op MRI in 40 prematuur geboren kinderen onderzocht. Ook werden de voorspellende waarde van sequentiele schedelechografie en MRI voor uitkomst op de gecorrigeerde leeftijd van twee jaar onderzocht. Gemiddelde postnatale leeftijd en gecorrigeerde zwangerschapsduur ten tijde van MRI waren respectievelijk 34.4 (4-111) dagen en 33.2 (27.3-45.1) weken. Het gemiddelde aantal echografie onderzoeken per kind gedurende opname was zeven (3-16). Afwijkende echografie was voorspellend voor witte stof afwijkingen op MRI. Ernstig afwijkende witte stof op echografie en/of MRI was voorspellend voor ongunstige uitkomst (negatieve voorspellende waarde 1) en normale-licht afwijkende witte stof op echografie en/of MRI voorspellend voor gunstige uitkomst (positieve voorspellende waarde 0.88, negatieve voorspellende waarde 0.64). Matig afwijkende witte stof op echografie en/of MRI was geassocieerd met variabele uitkomst. Aanvullende MRI verricht op verschillende leeftijden in zeer premature kinderen heeft een beperkte toegevoegde waarde op sequentiele echografie bij het voorspellen van de uitkomst op de gecorrigeerde leeftijd van twee jaar.

Conclusie

Om neonaten en jonge kinderen met hypoxisch-ischemische hersenschade te identificeren en hun uitkomst zo goed als mogelijk te voorspellen is een combinatie van diagnostische modaliteiten nodig. Voor diagnostiek van hypoxisch-ischemische hersenschade en voor voorspelling van de uitkomst in neonaten en jonge kinderen zijn klinisch onderzoek van het kind, beeldvorming (schedelechografie en MRI) en EEG complementair.

Afzonderlijke conclusies

- 1) Bij neonaten met perinatale asfyxie is de combinatie van T1-, T2- en diffusie-gewogen opnamen optimaal om hypoxisch-ischemische hersenschade af te beelden.
- 2) Bij (bijna) à terme neonaten en jonge kinderen is door vergelijking van signaal intensiteiten op T1-gewogen opnamen tussen de PLIC en posterolaterale putamen en tussen de corona radiata en peri-Rolandische cortex detectie van hypoxisch-ischemische hersenschade mogelijk.
- 3) Bij jonge personen is het onderscheid tussen 'terminal zones' en periventriculaire witte stof schade mogelijk. Als de signaal intensiteit in de peritrigonale gebieden erg hoog is op FLAIR en als lokale atrofie aanwezig is is de aanwezigheid van witte stof schade erg waarschijnlijk.
- 4) De signaal intensiteitsvergelijkingen uit hoofdstuk 2 kunnen worden gebruikt voor de voorspelling van de uitkomst bij jonge kinderen met hypoxisch-ischemische hersenschade. Als op T1-gewogen opnamen de signaal intensiteit van het posterolaterale putamen gelijk aan of hoger is dan van de PLIC dan is de kans op een afwijkende uitkomst groot. Als de signaal intensiteit van de PLIC hoger is dan van het posterolaterale putamen dan is de ontwikkeling vrijwel zeker normaal. In kinderen met hypoxisch-ischemische encephalopathie graad 2 wordt de voorspelling verbeterd indien gebruik gemaakt wordt van deze signaal intensiteits vergelijking op T1-gewogen opnamen.
- 5) Bij neonaten met hypoxisch-ischemische hersenschade zijn lage ADC waarden in de basale ganglia en hersenstam voorspellend voor afwijkende uitkomst.
- 6) Bij (bijna) voldragen jonge kinderen met hypoxisch-ischemische hersenschade is een afwijkende EEG achtergrondsactiviteit zeer voorspellend en beter voorspellend dan afwijkende beeldvorming voor afwijkende uitkomst op de leeftijd van twee jaar. Als een afwijkend EEG achtergrond bestaat samen met afwijkende signaal intensiteit in de PLIC en met diffuse corticale afwijkingen, dan neemt de voorspellende waarde nog verder toe.
- 7) In prematuren voorspelt sequentiele schedelechografie op jonge leeftijd betrouwbaar witte stofafwijkingen op MRI. Ernstig afwijkende witte stof bij echografie en/of MRI is in hoge mate voorspellend voor afwijkende uitkomst op de gecorrigeerde leeftijd van twee jaar en normale/mild afwijkende witte stof voor gunstige uitkomst. Matig afwijkende witte stof bij echografie en/of MRI is geassocieerd met variabele uitkomst.