

Vroege MRI en neurologische uitkomst van hypoxisch-ischemische witte stofbeschadiging bij neonaten

Samenvatting

Op 16 mei 2001 promoveerde Mw. Drs. L.T.L. Sie op haar promotie-onderzoek getiteld: 'Early MRI and outcome in perinatal hypoxic-ischemic white matter injury' aan de Vrije Universiteit van Amsterdam onder begeleiding van promotoren Prof. Dr. M.S. van der Knaap en Prof. Dr. H.N. Lafeber en co-promotor Prof. Dr. J. Valk. Hieronder volgt een samenvatting van de voornaamste bevindingen en conclusies uit haar onderzoek.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;6:489-491)

Inleiding

Door belangrijke technische vooruitgang in de neonatale intensive care kan tegenwoordig circa 85% van de neonaten met een geboortegewicht van < 1500 g en/of een postconceptionele leeftijd van < 32 weken overleven. Ongeveer 5 tot 15% van de overlevenden ontwikkelen ernstige neurologische handicaps, zoals cerebrale spasticiteit, mentale retardatie, cerebrale visusstoornissen en epilepsie. Daarnaast heeft 25 tot 50% van de kinderen minder prominente handicaps die motoriek, cognitie en gedrag betreffen. Veel te vroeg geboren kinderen hebben daardoor leerproblemen. Periventriculaire leukomalacie (PVL) wordt beschouwd als de belangrijkste vorm van hypoxisch-ischemisch hersenletsel bij prematuur geboren, hoewel ook à terme geboren neonaten PVL kunnen ontwikkelen.

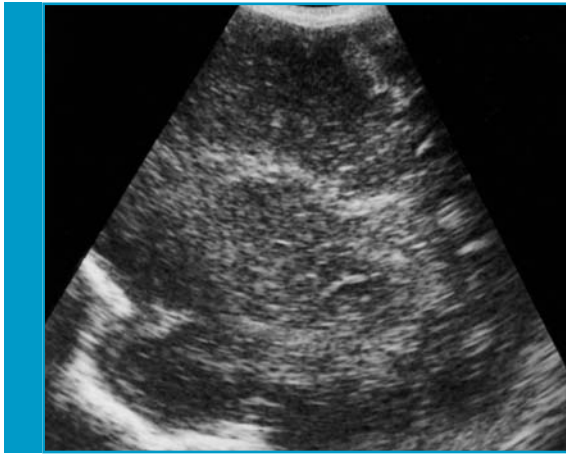
De term PVL verwijst naar witte (leuco) stof necrose (malacie) in de periventriculaire regio. Hierbij zijn vooral de motorische, akoestische en visuele banen aangedaan. De laatste 20 jaar zijn nieuwe neuroradiologische technieken geïntroduceerd die het mogelijk hebben gemaakt om PVL in een vroeg stadium aan te tonen. Schedelechografie is tot nu toe de belangrijkste techniek. In de eerste weken zijn bilaterale periventriculaire densiteiten zichtbaar. Pas na 3 tot 4 weken ontstaan bij een klein percentage van de kinderen met densiteiten cysteuze veranderingen. Met name de cysteuze PVL heeft een slechte neuro-

logische prognose. De klinische betekenis van de aanwezigheid van niet-cysteuze densiteiten is minder duidelijk. Circa 10% van de kinderen ontwikkelt (minder ernstige) neurologische symptomen. Tot dusver zijn geen prospectieve vervolgstudies beschikbaar over de voorspellende waarde van neonatale MRI ('magnetic resonance imaging') bij pasgeborenen met periventriculaire echodensiteiten ten aanzien van neurologische uitkomst.

Dit proefschrift beschrijft vroege en late MRI kenmerken van hypoxisch-ischemische witte stofschaad bij neonaten en de neurologische gevolgen hiervan. Voor dit onderzoek werden tussen februari 1995 en november 1997 vijftig neonaten met periventriculaire densiteiten op schedelechografie geselecteerd op de afdeling neonatale intensive care van het Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam. De kinderen werden op de polikliniek vervolgd tot de (gecorrigeerde) leeftijd van 18 maanden. Daarnaast werd een retrospectieve studie verricht naar de relatieve frequentie van verschillende late MRI patronen van bilateraal hypoxisch-ischemisch hersenletsel in een populatie kinderen die de afgelopen 10 jaar op de afdeling neonatologie opgenomen zijn geweest.

Normale myelinisatie van de hersenen van te vroeg en à terme geboren neonaten

MRI kenmerken van normale cerebrale rijping van pasgeborenen zijn beschreven. De signaalintensiteit van 24 verschillende grijze en witte stofstructuren werd vergeleken met de signaalintensiteit van de nucleus caudatus en gerelateerd aan de postconceptionele leeftijd, welke ten tijde van het MRI-onderzoek uiteen liep van 30,3 tot 46 weken. Tussen 30 en 34 weken was er myeline aanwezig in verschillende structuren van de hersenstam, het diencephalon en het cerebellum. Er was slechts weinig myeline aanwezig in de structuren van de cerebrale hemisferen (de pericentrale cortex en de hippocampus). Tussen 34 en 46 weken werd een geringe vooruitgang in het myelinisatieproces waargenomen: er verscheen myeline in het achterste been van de capsula interna en in het centrale

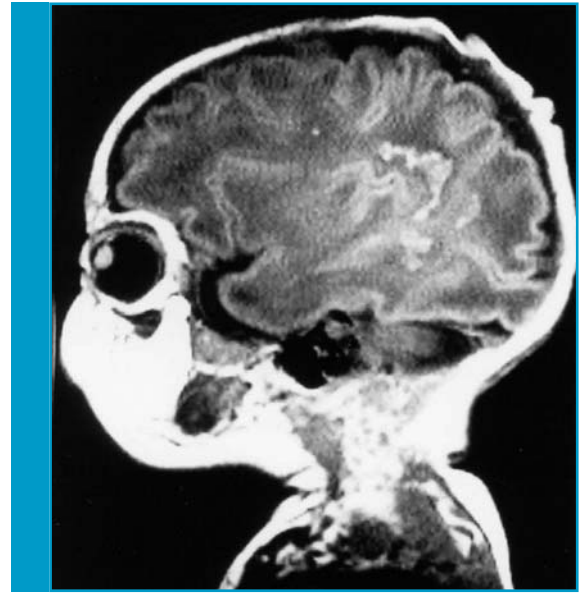


Figuur 1. Sagittale schedelechografie bij een neonaat met een postconceptionele leeftijd van 35 5/7 week toont periventriculaire echodensiteiten met een inhomogeen aspect in de frontoparietale regio.

gedeelte van de corona radiata, en het werd beter zichtbaar in de pericentrale cortex. Het is mogelijk om met deze techniek de normale cerebrale rijping bij (premature) neonaten te beoordelen.

Vroege MRI bevindingen bij neonaten met periventriculaire echodensiteiten

Een schedelechografisch en MRI scoringsysteem werd geïntroduceerd om de aanvullende diagnostische waarde van vroege MRI te bepalen ten opzichte van schedelechografie alleen. Het grote voordeel van neonatale MRI bleek de betere differentiatie van de laesies te zijn in een vroeger stadium dan schedelechografie. MRI gaf de belangrijkste informatie in de groep kinderen met niet-cysteuze densiteiten. In de gevallen waarin schedelechografie alleen periventriculaire densiteiten toonde, varieerden de MRI laesies van subtiele signaalintensiteitsveranderingen tot uitgebreide witte stofafwijkingen, vaak in combinatie met meerdere periventriculaire en subcorticale bloedinkjes (Figuur 1 en 2). De aanwezigheid van cysten op de schedelechografie werd altijd bevestigd met MRI, hoewel MRI vaak meer en uitgebreidere cysten toonde. De neonatale MRI bevindingen bleken de uiteindelijke schedelechografische diagnose in een vroeger stadium te voorspellen. Neonatale MRI scores werden vergeleken met late MRI bevindingen en neurologische uitkomst bij 18 maanden. De gewogen Cohen's kappa werd gebruikt om overeenstemming vast te stellen tussen



Figuur 2. T1-gewogen sagittale MRI toont meerdere kleine (hoog signaal) bloedinkjes in de periventriculaire witte stof. Deze MRI is op dezelfde dag genomen als de sagittale schedelechografie van Figuur 1.

de neonatale en late MRI scores. De predictieve waarde van neonatale MRI in relatie tot neurologische uitkomst bij 18 maanden werd berekend. Er was een redelijke goede tot goede overeenkomst tussen de neonatale en late MRI scores. Neonatale MRI scores gaven een goede voorspelling van de drie neurologische uitkomstmaten (psychomotorische retardatie, cerebrale spasticiteit en cerebrale visusstoornissen). Bij kinderen met een normale of minimaal afwijkende neonatale MRI werden geen of minimale late MRI afwijkingen gevonden. De psychomotorische ontwikkeling was (vrijwel) normaal bij 18 maanden. Puntbloedingen of grotere gelokaliseerde laesies op de neonatale MRI ontwikkelden zich tot focale gliotische laesies met vergelijkbare grootte en lokalisatie op de late MRI. Circa 20% van deze kinderen met meerdere puntlaesies ontwikkelden spasticiteit met of zonder psychomotorische retardatie. In een kleine groep kinderen werden diffuse hemisferale parenchym beschadigingen gevonden op de neonatale MRI, welke zich op de late MRI ontwikkelden tot uitgebreide gliotische veranderingen van de witte stof of een multicysteuze leukomalacie. Deze uitgebreide witte stofbeschadiging was gecorreleerd met een slechte neurologische uitkomst met spasticiteit, visusstoornissen, retardatie en epilepsie.

Late MRI patronen van perinataal hypoxisch-ischemisch hersenletsel

De relatieve frequentie van verschillende late MRI patronen van hypoxisch-ischemisch hersenletsel werd beoordeeld in een populatie kinderen die opgenomen was geweest op de afdeling neonatologie. De relatie tussen deze MRI patronen, type en ook tijdstip van optreden van hypoxie-ischemie werd bestudeerd. Retrospectief zijn de MRI's verricht tussen medio '89 en medio '96 beoordeeld van alle 2587 kinderen met een maximale leeftijd van 10 jaar op het moment van de MRI. MRI beelden met aanwijzingen voor bilateraal hypoxisch-ischemisch hersenletsel werd gevonden bij 104 kinderen. Deze 104 MRI's en de neonatale klinische gegevens werden bestudeerd.

Drie MRI patronen van hypoxisch-ischemisch hersenletsel werden onderscheiden. PVL was het meest voorkomende type hersenletsel (70%), gevolgd door laesies in de basale kernen en thalamus (20%) en multicysteuze encephalopathie (10%). In deze studie werd statistisch significant bewijs geleverd dat de patronen van hersenletsel niet direct gerelateerd zijn aan de postconceptionele leeftijd, maar primair verklaard kunnen worden door het type hypoxie-ischemie. Langerdurende of herhaalde partiële hypoxische momenten zijn geassocieerd met PVL, terwijl acute ernstige asfyxie geassocieerd is met laesies in de basale kernen en thalamus. De relatie tussen patronen van hersenletsel en postconceptionele leeftijd bleek van secundair belang. De multicysteuze encephalopathie is een aparte entiteit. De ontwikkeling van deze zeer ernstige encephalopathie komt onverwacht en kan niet eenvoudig verklaard worden door de voorafgaande meestal milde asfyxie. Het meest voorkomende beloop is die met een partiële hypoxie-ischemie in combinatie met

een (sub)acuut incident, na 24 tot 48 uren gevolgd door diffuus hersenoedeem.

Conclusie en toekomstperspectieven

Neonatale MRI heeft veel bijgedragen aan onze kennis van normale en abnormale cerebrale rijpingsprocessen en aan de diagnostiek van specifieke patronen van hypoxisch-ischemisch hersenletsel. Het is een betrouwbare techniek gebleken om uitspraken te kunnen doen over de neurologische prognose bij neonaten met hypoxisch-ischemisch hersenletsel. De vervolgperiode is echter relatief kort en het is noodzakelijk om vervolgonderzoek op langere termijn te verrichten. De ontwikkeling van nieuwe MRI technieken gaat razendsnel. Meest indrukwekkende stap voorwaarts is de recente introductie van de diffusie gewogen beeldvorming in de neonatologie. Het is mogelijk dat in de nabije toekomst kinderen met deze techniek geselecteerd worden, die in aanmerking komen voor potentiële behandelingen die de ernst en uitbreiding van het hersenletsel kunnen reduceren.

Correspondentie-adres promovenda:

**Mw. Dr. L.T.L. Sie, neuroloog/
kinderneuroloog**

Deventer Ziekenhuis
H.J.P. Fesevurstraat 7
7415 CM Deventer
Tel.: 0570 - 646666
E-mail: SieL@dz.nl