

# Diffusion tensor imaging for the detection of hypoxic-ischemic injury in newborns

**Citation for published version (APA):**

Pul, van, C. (2005). Diffusion tensor imaging for the detection of hypoxic-ischemic injury in newborns. *Medisch Journaal van het Maxima Medisch Centrum*, 34(1), 39-41.

**Document status and date:**

Published: 01/01/2005

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of Record (includes final page, issue and volume numbers)

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting van het proefschrift

# Diffusion Tensor Imaging for the detection of hypoxic-ischemic injury in newborns

dr. ir. C. van Pul, klinisch fysicus i.o.

### Detecteren van hersenschade bij pasgeborenen

Hersenschade bij pasgeborenen kan worden veroorzaakt door een periode waarin een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen (hypoxische ischemie) is opgetreden. Dit kan zijn ontstaan als gevolg van complicaties tijdens de bevalling, bijvoorbeeld door het disfunctioneren van de placenta. Het patroon en de uitgebreidheid van de hersenschade bepalen de (neurologische) gevolgen voor de ontwikkeling van de pasgeborene. Het detecteren van deze schade in een vroeg stadium is essentieel voor de ontwikkeling van strategieën om permanente hersenschade te beperken en voor de prognose van de neurologische ontwikkeling.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) wordt op het moment beschouwd als de meest bruikbare techniek om de uitgebreidheid van de schade te visualiseren<sup>1</sup>. Recentelijk heeft Diffusion Weighted Imaging (DWI) aandacht gekregen, aangezien het met deze techniek mogelijk lijkt om ischemische schade vroegtijdig te detecteren<sup>2</sup>. Het contrast in DWI wordt bepaald door de diffusie van watermoleculen in een weefsel. Ischemie resulteert in zichtbare veranderingen in DWI beelden minimaal twee tot drie uren voordat veranderingen zichtbaar worden op conventionele MRI beelden<sup>2</sup>.

De weefselstructuur bepaalt de diffusierichting van de watermoleculen. Door diffusie te meten in minimaal zes richtingen kan informatie over de voorkeursrichting van de diffunderende watermoleculen worden verkregen. Deze methode wordt Diffusion Tensor Imaging (DTI) genoemd. De diffusie-informatie kan worden gebruikt om de witte stof banen in de hersenen te visualiseren.

### Doel van het onderzoek

Het onderzoek beschreven in het proefschrift heeft zich geconcentreerd op de toepassing van Diffusion Tensor Imaging (DTI) voor de detectie van hypoxisch-ischemische hersenschade bij pasgeborenen. In het eerste deel worden de ontwikkeling, implementatie

en visualisatie van de DTI techniek besproken. Vervolgens zijn de haalbaarheid en de toegevoegde waarde van DTI voor het detecteren van hersenschade bij pasgeborenen onderzocht.

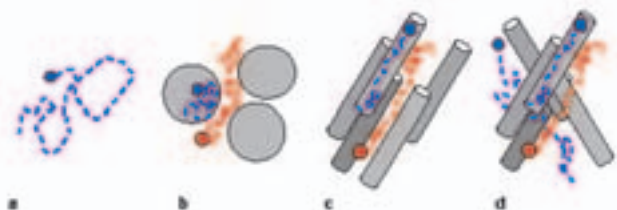
### Diffusie

Moleculen zijn voortdurend in beweging (Brownse beweging) en verplaatsen zich door de ruimte door botsingen met andere moleculen. Dit wordt diffusie genoemd. De mate van diffusie kan worden uitgedrukt in een diffusiecoëfficiënt. Een watermolecuul in een omgeving van watermoleculen kan alleen maar botsen met de andere watermoleculen, dit wordt vrije diffusie genoemd (figuur 1a). Als een watermolecuul in een weefsel diffundeert, botst het niet alleen met andere watermoleculen, maar ook met celonderdelen, celmembranen, andere (macro-) moleculen, etc. Daarom wordt in deze situatie gesproken over gehinderde diffusie. Als het molecuul in alle richtingen evenveel wordt gehinderd, wordt het (gehinderde) isotrope diffusie genoemd (figuur 1b). Als het in één richting meer wordt gehinderd dan in een andere richting wordt van anisotrope diffusie gesproken (figuur 1c). In deze situatie is er een voorkeur voor diffusie in één richting; deze voorkeursrichting geeft dan richtingsinformatie over de onderliggende weefselstructuur, zoals bijvoorbeeld witte stof structuren in de hersenen. Als twee witte stof structuren kruisen (figuur 1d), dan is er niet meer één duidelijke voorkeursrichting te onderscheiden; er is dan sprake van planaire diffusie in een vlak.

### Diffusion Weighted Imaging en ADC-map

Door de MRI opname gevoelig te maken voor diffusie kan de diffusiecoëfficiënt worden berekend in ieder voxel (3D pixel). Omdat deze diffusiecoëfficiënt ook informatie over het weefsel bevat, wordt het de schijnbare diffusiecoëfficiënt, 'Apparent Diffusion Coefficient' (ADC), genoemd.

De ADC is gevoelig voor pathofysiologische veranderingen, zoals bijvoorbeeld celzwellen. Ischemie resulteert in een verlaging van de ADC tot ca. 50% van de initiële waarde. Deze ADC verlaging treedt op na een beroerte bij volwassenen minimaal twee tot drie uren voordat veranderingen zichtbaar worden op conventionele MRI beelden<sup>2</sup>. Ook bij pasgeborenen wordt in de eerste dagen na het optreden van hypoxisch-ischemische hersenschade een sterke verlaging van de ADC waargenomen, zoals getoond in figuur 2. Deze pasgeborene heeft een groot infarct in de linker hemi-



Figuur 1. Vrije diffusie (a). Isotrope gehinderde diffusie (b). Anisotrope gehinderde diffusie in parallelle bundels (c). Anisotrope gehinderde diffusie in kruisende bundels (d).

sfeer, zichtbaar op de conventionele beelden (T1- en T2-gewogen opnames, respectievelijk figuur 2a en 2b). Het infarct is duidelijk herkenbaar aan het verhoogde signaal op het DWI beeld (figuur 2c). De bijbehorende kwantitatieve ADC-map laat in hetzelfde gebied een verlaagde diffusie zien (figuur 2d).

### Diffusion Tensor Imaging en visualisatie

Door diffusie te meten in minimaal zes richtingen kan de richtingsinformatie in ieder voxel worden verkregen door de diffusietensor (een wiskundige matrix notatie) te berekenen, vandaar de naam Diffusion Tensor Imaging (DTI).

Verschillende methoden om de complexe DTI informatie te visualiseren zijn gebruikt en/of ontwikkeld in dit onderzoek, waaronder het anisotropie indexbeeld en fibertracking. Een anisotropie index geeft een verhouding aan tussen de mate van diffusie in de verschillende richtingen. Hoe hoger deze index, hoe sterker de voorkeur voor diffusie in één richting. Deze anisotropie index is vooral hoog in de witte stof banen in de hersenen. Fibertracking is een 3D visualisatietechniek die de onderliggende weefselstructuur (zoals gedefinieerd door de diffusie tensor) reconstrueert<sup>3</sup>: in ieder voxel van een 3D opname wordt de voorkeursrichting bepaald. Als aangrenzende voxels een gelijke voorkeursrichting hebben kunnen deze worden verbonden door gebruik te maken van een algoritme. Een software programma dat deze visualisatie mogelijk maakt is ontwikkeld in samenwerking met de Image Analysis groep van de Technische Universiteit Eindhoven. Deze techniek kan worden gebruikt om de witte stof banen in de hersenen te visualiseren in 3D.

Een voorbeeld van fibertracking is getoond in figuur 3 in een pasgeborene die een MRI scan had waar (gelukkig) geen afwijkingen op te zien waren. Een paar witte stof banen, zoals beschreven in de bekende anatomie atlanten<sup>4</sup>, zijn duidelijk herkenbaar: de corona

radiata (CR), het cingulum (Ci), de fornix (FX) en het corpus callosum (CC).

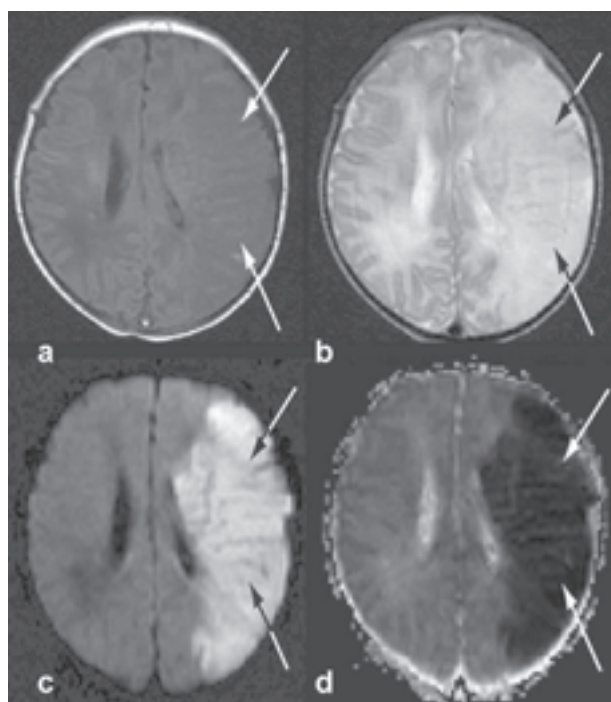
Het kwantificeren en visualiseren van DTI wordt bemoeilijkt door verschillende factoren, waaronder ruis en artefacten. Bovendien is de DTI techniek gebaseerd op een aantal aannames over de onderliggende weefselstructuur, waarvan de geldigheid in detail besproken wordt in het proefschrift. Ondanks alle beperkingen is DTI de eerste beschikbare methode om niet-invasief de diffusie te meten in vivo. De richtingsinformatie weerspiegelt voornamelijk de onderliggende (micro) weefselstructuur.

### DTI implementatie in de klinische praktijk

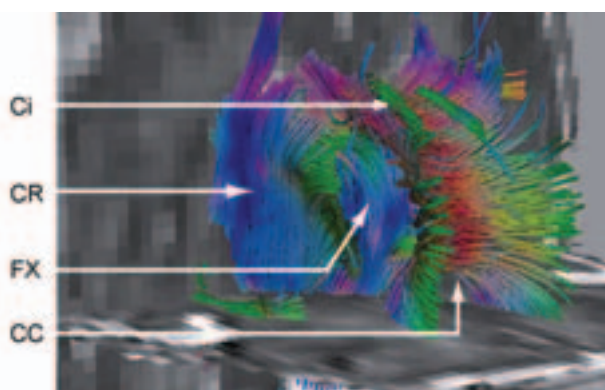
Om DTI in de klinische praktijk te kunnen gebruiken is een snelle afbeeldingstechniek noodzakelijk. We hebben twee technieken vergeleken: de ultrasnelle single-shot DWI-EPI (18 'plakken' (opnames) in 1 minuut) en de veel langzamere multi-shot DWI-EPI (18 plakken in 5 minuten). Beide technieken hebben last van artefacten<sup>5</sup>: singleshot EPI vertoont vaak distorsie en zogenaamde N/2-ghosting artefacten, terwijl de multi-shot EPI gevoelig is voor bewegingsartefacten (figuur 4). Artefacten kunnen leiden tot misinterpretatie van de beelden, omdat zij kunnen resulteren in lokale ADC afwijkingen. Dit maakt de meting onbruikbaar voor kwantitatieve ADC evaluatie. Wij hebben geobserveerd dat de patronen van voorkomen van artefacten verschillen tussen pasgeborenen en volwassenen. Pasgeborenen bewegen vaker dan volwassenen tijdens het scannen, wat resulteert in meer bewegingsartefacten in de multi-shot techniek. Daar staat tegenover dat distorsie in de single-shot opnames minder storend is bij pasgeborenen. Echter het meest opvallend is dat in de hersenen van pasgeborenen minder N/2-ghosting artefacten worden waargenomen in de single-shot beelden. Dit zou kunnen worden veroorzaakt door verschillen in beweging van het hersenvocht en geleidbaarheid tussen pasgeborenen en volwassenen. Daarom wordt de voorkeur gegeven aan single-shot EPI voor het afbeelden van diffusie in de hersenen van pasgeborenen.

### Veranderingen in diffusie na ischemie

De veranderingen na ischemie worden gekarakteriseerd door een grote afname van diffusie (figuur 2). Deze signaalveranderingen hangen echter af van de tijd tussen het optreden van symptomen en het maken van de MRI opname. Bij volwassenen en in dierexpe-



Figuur 2. Conventionele T1- (a) en T2-gewogen opname (b) van een pasgeborene met een groot infarct in de linker hemisfeer (aangegeven met de pijlen). Diffusie-gewogen opname (c) en bijbehorende kwantitatieve ADC-map (d) van dezelfde pasgeborene.

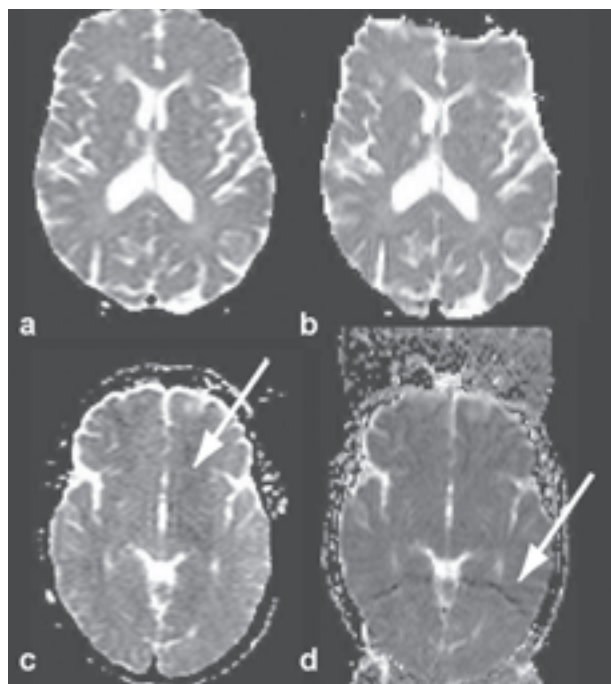


Figuur 3. Fiber tracking in een pasgeborene, gezien vanuit een gezichtspunt schuin van voren. CR = corona radiata, Ci = cingulum, FX = fornix (FX) en CC = corpus callosum.

rimentele modellen is dit tijdsverloop al beter bekend<sup>2</sup>, maar voor pasgeborenen zijn nog maar weinig gegevens beschikbaar. In onze studie blijkt dat bij pasgeborenen de diffusie verlaagd blijft in de eerste tien dagen na optreden van de hypoxisch-ischemische schade. Daar staat tegenover dat de anisotropie, die direct na ischemie verhoogd is, in de volgende tien dagen weer afneemt naar normaal. De anisotropie veranderingen worden bepaald door veranderingen in diffusie loodrecht op de witte stof banen, wat veroorzaakt zou kunnen worden door veranderingen in membraan- en myeline-integriteit. De extra informatie die de diffusierichtingsinformatie geeft over het weefsel kan worden gebruikt om de pathologie en de ontwikkeling van weefselschade in de tijd te bestuderen.

### Fibertracking bij pasgeborenen

Bij pasgeborenen zijn de hersenen minder ver ontwikkeld dan bij volwassenen<sup>1</sup>. Een aantal witte stof banen is nauwelijks gemyeliniseerd. Hierdoor is de voorkeursrichting van de diffunderende watermoleculen moeilijker te bepalen dan bij volwassenen. Toch kan fibertracking ook bij pasgeborenen worden gebruikt om de witte stof banen in de hersenen te visualiseren. Wij hebben hiervoor een nieuwe methode ontwikkeld. In de meeste studies wordt fibertracking gestart in een gebied van interesse dat door de gebruiker wordt gedefinieerd. Dit vereist voorkennis over de structuur in de dataset. Aangezien bij pasgeborenen niet bekend is welke structuren kunnen worden gevisualiseerd met fibertracking, hebben wij een gebruikersonafhankelijke ‘volume tracing’ methode geïntroduceerd<sup>6</sup>. Met deze techniek kunnen een aantal witte stof banen al bij geboorte worden gevisualiseerd, waaronder de corona radiata, het corpus callosum en de fornix (figuur 3).



**Figuur 4.** Typische artefacten in de ADC-map bij het gebruik van snelle imaging technieken. Patiënt 1: geen artefact in de multi-shot opname (a) en distorsie artefact frontaal in de single-shot opname (b). Patiënt 2: bewegingsartefact in de multi-shot opname dat in de ADC-map als zwarte band verschijnt (c, pijl) en zogenaamd ‘N/2-ghosting artefact’ in de single-shot opname, een herhaling van het originele beeld met een lagere intensiteit (d, pijl).

Bovendien worden bij pasgeborenen met hypoxisch-ischemische hersenschade veranderde patronen van witte stof banen gezien in vergelijking met de patronen bij pasgeborenen met een normale MRI. Vooral de witte stof banen van de corona radiata zijn aangetast, wat overeenkomt met het vaker voorkomen van (ernstige) motorische problemen bij deze pasgeborenen<sup>7</sup>. Verder onderzoek is nodig om te bepalen of de gedetecteerde pathologie van de witte stof baan correleert met de neurologische en motorische ontwikkeling van het kind.

### Dierexperimenteel model en computer simulaties

Om de DTI informatie beter te kunnen bestuderen is een dierexperimenteel model ontwikkeld om verschillende veranderingen in een weefsel en het effect daarvan op de diffusie parameters te onderzoeken. De precieze oorzaak voor de ADC-daling na ischemie tot ca 50% van zijn initiële waarde is nog altijd niet bekend. Verschillende theorieën zijn hiervoor opgesteld, waarbij de theorie dat door celzwellling de diffusie sterk wordt gehinderd een van de meest gangbare is. Het model om de ADC-daling na ischemie te onderzoeken bestaat uit hippocampusplakjes van een pasgeboren rat, welke in leven worden gehouden in een perfusiesysteem dat de plakjes van zuurstof en voedingsstoffen voorziet. Deze plakjes kunnen worden blootgesteld aan osmotische veranderingen, die celzwellling induceren, en zuurstof- en glucosedeprievatie, die ischemie simuleren. Veranderingen in de diffusie eigenschappen van deze plakjes ten gevolge van de perturbaties zijn gemeten met een 4,7 Tesla experimentele opstelling in het MR laboratorium van de Technische Universiteit Eindhoven.

Wij hebben aangetoond dat de ADC veranderingen ten gevolge van osmotische perturbaties kleiner zijn dan de ADC veranderingen na zuurstof- en glucosedeprievatie. Daarom concluderen we dat de forse ADC verlagings na ischemia niet volledig kan worden verklaard door celzwellling. Dit betekent dat in ischemisch weefsel additionele veranderingen plaatsvinden die een significante bijdrage aan de ADC verlagings leveren. Wij beschouwen veranderingen in de intracellulaire diffusiecoëfficiënt als de meest waarschijnlijke verklaring. Dit hebben we verder onderzocht m.b.v. computersimulaties, waarbij kan worden geconcludeerd dat celzwellling alleen niet de grote ADC verlagings kan veroorzaken en dat veranderingen in de intracellulaire diffusiecoëfficiënt een belangrijke ADC verlagings tot gevolg hebben.

### Conclusie

Diffusion Tensor Imaging is mogelijk in de hersenen van pasgeborenen, ondanks alle beperkingen van de techniek en de lagere myelinisatiegraad van de hersenen. De techniek lijkt nuttig te zijn om hypoxisch-ischemische schade in pasgeborenen te detecteren en om veranderingen in de hersenen door rijping van de witte stof te volgen, waarvoor fibertracking een bruikbare methode is.

Mocht U na lezen van deze korte samenvatting meer over dit onderwerp willen weten dan kunt U contact opnemen met Carola van Pul, e-mail: C.vanPul@mmc.nl

Literatuur zie pagina 38.