

De landelijke aanbeveling:

Neonatale Neuro-imaging

Deze aanbeveling werd ontwikkeld door: L.M. Leijser, G. Meijler en S.M. Mulder-de Tollenaer (Isala Zwolle) in samenwerking met alle 10 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties), en deels op kennis waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt.

Onze speciale dank gaat uit naar Prof. Dr. L.S. de Vries voor haar rol als expert opinion.

Doelgroep

Deze aanbeveling is bedoeld voor: alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor premature en à terme neonaten.

En gaat over: beeldvorming van de hersenen bij premature en zieke à terme neonaten.

De wijze van uitvoering valt buiten het bestek van dit protocol.¹⁻¹⁰

Afkortingen

CT	Computed Tomography
CZS	Centraal zenuwstelsel
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
ECMO	Extra Corporele Membraan Oxygenatie
HIE	Hypoxisch-ischemische encefalopathie
LSV	Lenticulostriatale vasculopathie
MRA	Magnetic Resonance Angiography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRV	Magnetic Resonance Venography
NEC	Necrotiserende enterocolitis
NICU	Neonatale Intensive Care Unit
PHVD	Post-hemorragische ventrikel dilatatie
P/IVH	Peri- en intraventriculaire bloeding
PLIC	Posterior limb of internal capsule
PVE	Periventriculaire echodensiteiten (ook wel 'flares' genoemd)
PVHI	Periventriculaire hemorrhagische infarcering (ook wel veneus infarct genoemd)
PVL	Periventriculaire leukomalacie
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
TEA	Term equivalent age
TTTS	Twin-to-twin transfusiesyndroom

Diagnostiek

Doel neonatale neuro-imaging:

- Beoordeling van de hersengroei en -ontwikkeling
- Beoordeling van de aanwezigheid van hersenafwijkingen
- Inschatten van het moment van ontstaan van hersenschade
- Inschatten van de neurologische prognose
- Hulp bij besluitvorming intensive care behandeling
- Optimalisatie van behandeling en ondersteuning

Modaliteiten:

De modaliteiten die met name gebruikt worden zijn schedelechografie en MRI. Het gebruik van CT is beperkt.

Voor- en nadelen modaliteiten:

I Schedelechografie

Voordelen:

- Bedside, patiëntvriendelijk en veilig
- Betrouwbaar voor detectie van ernstige hemorrhagische hersenschade (m.n. P/IVH bij prematuren) en ernstige witte stof schade
- Doppler techniek (visualisatie flow)
- Bepaalde afwijkingen (germinolytische cysten, calcificaties) beter of uitsluitend (LSV) vast te stellen met echo
- Frequent en herhaald onderzoek mogelijk; Hierdoor geschikt voor vervolgen van hersenschade, -groei en -ontwikkeling en om inzicht te verkrijgen in het tijdstip van ontstaan van schade

Nadelen:

- (Afwijkingen aan) convexiteit moeilijk te visualiseren
- (Afwijkingen in) achterste schedelgroeve uitsluitend betrouwbaar te visualiseren bij gebruik van alternatieve acoustische vensters (achterste en mastoïd fontanel)^{2, 5}
- Minder betrouwbaar voor detectie van kleine lesies en subtiele (diffuse) witte stof schade
- Myelinisatie niet in beeld gebracht

II MRI

Voordelen:

- Relatief veilig (geen stralenbelasting)⁷⁻¹⁰
- Goede beoordeling van gehele brein (incl. convexiteit en achterste schedelgroeve)
- Gedetailleerde informatie over hersenrijping (incl. myelinisatie)
- Betrouwbare informatie over lokalisatie en uitgebreidheid schade
- Betrouwbaar voor detectie van kleine lesies en subtiele (diffuse) witte stof schade
- Speciale technieken: DWI (cytotoxisch oedeem), DTI (motorische en sensorische banen), MRA (arteriële vaten), MRV (veneuze systeem), SWI (bloedingen), contrast (abces, tumor)

Nadelen:

- Meer belastend voor neonaat (transport +/- sedatie)
- Bepaalde afwijkingen (LSV, calcificaties, germinolytische cysten) niet (goed) vast te stellen
- Minder geschikt voor instabiele patiënten i.v.m. transport

III CT

Voordelen:

- Botstructuren te beoordelen (fracturen)
- Relatief betere beschikbaarheid dan MRI

Nadelen:

- Relatief onveilig (stralenbelasting)
- Geringe weefseldifferentiatie door hoge watergehalte in het neonatale brein
- Matig tot slecht contrast
- Matige tot slechte resolutie
- Bloeding na ongeveer een week niet meer te zien (wordt iso-intens).

Klinische indicaties:

I Schedelechografie

- Problemen in de zwangerschap
 - trauma moeder
 - TTTS
 - Intrauteriene interventies
 - overlijden co-twin
 - antenatale infectie
 - antenataal bekende CZS afwijkingen
- Risico op hersenafwijkingen
 - prematuren (< 32 weken)
 - ernstige dysmaturen ($\leq P_{2,3}$)*
 - geboortegewicht < 1500 gram
 - syndromale/aangeboren afwijkingen
 - status na resuscitatie
 - HIE
 - meningitis / encephalitis
 - metabole stoornissen
 - symptomatische hypoglycemie
 - (ernstige of langdurige hypoglycemie)**
 - hyperbilirubinemie boven wisselgrens
 - onbegrepen forse hemoglobine daling
 - na chirurgische ingreep
 - voor aanbieden ECMO
 - na ECMO
 - klinische verslechtering (shock, NEC, etc.)
- Neurologische symptomen
 - convulsie(s)
 - hypertonie / hypotonie
 - abnormaal bewegingspatroon
 - verlaagd / verhoogd bewustzijn
 - onverklaarde centrale apnoe's
 - onverklaarde onrust
 - wijkende schedelnaden
 - microcephalie (<P_{2,3})
 - macrocephalie (>P₉₇)

* Naar keuze van het centrum

**Er zijn geen afkapwaarden bekend

II MRI

- Neurologische symptomen onvoldoende verklaard door andere diagnostiek
- Convulsies*
- Symptomatische hypoglycemie
- Hyperbilirubinemie waarvoor wisseltransfusie en één van volgende:
 - neurologische symptomen
 - afwijkende echo
- HIE graad II of III
- IVH met ernstige PHVD en/of PVHI
- (Verdenking op) congenitale CZS afwijkingen
- (Verdenking op) sinustrombose
- Afwijkingen achterste schedelgroeve
- Parenchym schade
 - PVL \geq II
 - intraparenchymateuze bloeding
 - stroke
 - inhomogene PVE*
- Symptomatische extracerebrale bloeding

* Naar keuze van het centrum

III CT

- Verdenking op calcificaties aan convexiteit
- Subdurale en subarachnoïdale bloedingen waarvoor acute interventie overwogen wordt en indien MRI niet acuut beschikbaar is
- Verdenking schedelfractuur

Organisatie van zorg

Timing:

Er is uitgegaan van een model waarbij hersenschade tijdig gedetecteerd en de groei, ontwikkeling en rijping van het neonatale brein goed vervolgd kunnen worden.

I Schedelechografie

In principe wordt bij alle neonaten (seriëel) echo-onderzoek verricht via de voorste fontanel. Bij dit onderzoek kan op indicatie ook een dopplermeting verricht worden ter beoordeling van de cerebrale arteriële en/of veneuze flow.

De achterste schedelgroeve (inclusief het cerebellum), de achterhoornen van de laterale ventrikels en de occipitale witte stof kunnen met echo-onderzoek verricht via de mastoid en achterste fontanel beter in beeld worden gebracht.

Derhalve verdient het aanbeveling om bij alle neonaten minimaal éénmaal een echo via de mastoid (+/- achterste) fontanel te verrichten.

A terme neonaten:

De timing van echo-cerebrum bij à terme neonaten is afhankelijk van de indicatie:

- Bij klinische of neurologische symptomen: z.s.m.
- Bij (verdenking) congenitale CZS afwijkingen: 1^e dag na geboorte
- Herhalen op indicatie

Premature neonaten:

	Amenorroeduur (weken)				
	24 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	26 ⁺⁰ -27 ⁺⁶	28 ⁺⁰ -29 ⁺⁶	30 ⁺⁰ -31 ⁺⁶	≥ 32
1 ^e Week					
Dag 1	X	X	X	X	Op indicatie
Dag 3	X	X	X		
Dag 7	X	X	X	X	
2 ^e Week	X	X	X	X	
Hierna om de week*	X	X			
Ontslag NICU**	X	X	X	X	
Ontslag naar huis en/of TEA	X	X	Op indicatie**	Op indicatie**	

- * *bij stabiele neonat zonder echografische afwijkingen evt. minder frequent*
- ** *naar keuze van het centrum*

Dit schema dient geïntensiveerd te worden in de volgende gevallen:

- Onbegrepen forse Hb daling
- Gediagnosticeerde afwijkingen waaronder:
 - P/IVH: minimaal om de dag tot stabilisatie
 - PHVD: minimaal om de dag tot stabilisatie¹¹⁻¹⁴
 - PVHI: minimaal één keer per week tot stabilisatie
 - inhomogene PVE: minimaal één keer per week tot stabilisatie
 - cerebellaire bloeding: minimaal om de dag tot stabilisatie
- Klinische verslechtering (apnoe's, shock, sepsis, NEC, reanimatie, etc.): z.s.m., daarna wekelijks tot 2 weken na ziekte episode / incident
- Operatieve ingreep
- HIE: bij opname, dag 2-3, daarna wekelijks tot ontslag
- (Verdenking) op CZS infectie: bij opname / ziek worden, daarna minimaal om de dag tot afname kans complicaties (i.e. hydrocefalus, abcesvorming, encephalitis)
- (Verdenking) op metabole stoornis: bij opname, daarna op indicatie
- (Verdenking) op congenitale CZS afwijking: bij opname, daarna op indicatie

II MRI

De timing van MRI bij zowel à terme als premature neonaten is afhankelijk van de indicatie.

A terme neonaten:

- Acute neurologische symptomatologie: z.s.m.
- HIE: 4-7 dagen na incident; bij hypothermie behandeling: na opwarmfase
- Verdenking overige parenchymische schade : 3-7 dagen na insult
- Overige indicaties / CZS afwijkingen: timing minder cruciaal

Premature neonaten (ongeacht amenorroeduur):

- Acute neurologische symptomatologie met onbekende oorzaak: z.s.m.
- Overige indicaties: bij voorkeur rond à terme datum. Dit enerzijds omdat rond deze leeftijd de hersenrijping (incl. myelinisatie van sommige witte stof banen waaronder PLIC) betrouwbaar beoordeeld kan worden (van belang voor neurologische prognose) en anderzijds omdat de procedure op jongere leeftijd meer belastend is.

III CT

De timing van CT is voor alle neonaten afhankelijk van de indicatie en daarmee doorgaans z.s.m.

Literatuur

- 1) Van Wezel-Meijler G, de Vries LS. Cranial Ultrasound - Optimizing Utility in the NICU. *Curr Pediatr Rev.* 2014; 10: 16-27
- 2) Ecury-Goossen GM, Camfferman FA, Leijser LM, Govaert P, Dudink J. State-of-the-art cranial ultrasound imaging in neonates. *JoVE* 2014, in press
- 3) Meijler G. Chapter 1-8. Neonatal Cranial Ultrasonography. Springer, Berlin, 2012
- 4) Govaert P, De Vries LS. An Atlas of Neonatal Brain Sonography, 2nd edition. Mc Keith Press, 2010
- 5) Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. *Early Hum Dev.* 2009; 85: 93-99
- 6) van Wezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol.* 2010; 34: 28-38
- 7) van Wezel-Meijler G, Leijser LM, de Bruïne FT, Steggerda SJ, van der Grond J, Walther FJ. Magnetic resonance imaging of the brain in newborn infants: practical aspects. *Early Hum Dev.* 2009; 85: 85-92
- 8) Rutherford MA. MRI of the neonatal brain. W.B. Saunders, Edinburgh, 2002
- 9) Arthur R. Magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatr Radiol.* 2006; 36: 593-607
- 10) Plaisier A, Raets MM, van der Starre C, et al. Safety of routine early MRI in preterm infants. *Pediatr Radiol.* 2012; 42: 1205-1211
- 11) Brouwer MJ, de Vries LS, Groenendaal F, et al. New reference values for the neonatal cerebral ventricles. *Radiology* 2012; 262: 224-233
- 12) Volpe JJ. Chapter 11: Intracranial Hemorrhage (page 517-588). In: Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 5th edition. Saunders, Philadelphia, 2008
- 13) Davies MW, Swaminathan M, Chuang SL, Betheras FR. Reference ranges for the linear dimensions of the intracranial ventricles in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82: F218-223
- 14) Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child.* 1981; 56: 900-904
- 15) de Vries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Imaging the premature brain: ultrasound or MRI?

Neuroradiology. 2013; 55: 13-22

- 16) Plaisier A, Govaert P, Lequin MH, Dudink J. Optimal timing of cerebral MRI in preterm infants to predict long-term neurodevelopmental outcome: a systematic review. *Am J Neuroradiol.* 2014; 35: 841-847
- 17) de Bruïne FT, van den Berg-Huysmans AA, Leijser LM, Rijken M, Steggerda SJ, van der Grond J, van Wezel-Meijler G. Clinical implications of MR imaging findings in the white matter in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Radiology.* 2011 Dec;261(3):899-906.
- 18) van Wezel-Meijler G, de Bruïne FT, Steggerda SJ, et al. Ultrasound detection of white matter injury in very preterm neonates: practical implications. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53: 29-34
- 19) Leijser LM, de Bruïne FT, van der Grond J, Steggerda SJ, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Is sequential cranial ultrasound reliable for detection of white matter injury in very preterm infants? *Neuroradiology* 2010; 52: 397-406
- 20) Miller SP, Cozzio CC, Goldstein RB, et al. Comparing the diagnosis of white matter injury in premature newborns with serial MR imaging and transfontanel ultrasonography findings. *Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 1661-1669
- 21) de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992; 49: 1-6
- 22) Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F252-256
- 23) de Vries LS, Verboon-Macielek MA, Cowan FM, Groenendaal F. The role of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of infections of the central nervous system. *Early Hum Dev.* 2006; 82: 819-825
- 24) Leijser LM, de Vries LS, Rutherford MA, et al. Cranial ultrasound in metabolic disorders presenting in the neonatal period: characteristic features and comparison with MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2007; 28: 1223-1231
- 25) Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 65-74
- 26) Weeke LC, Groenendaal F, Toet MC, Benders MJNL, Nivelstein RAJ, van Rooij LGM, de Vries LS. The aetiology of neonatal seizures and the diagnostic contribution of neonatal cerebral magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol* 2015;57(3):248-56