

Craniosynostose

Intrinsieke en extrinsieke breinafwijkingen, een radiologisch onderzoek

Promotie-onderzoek Dr. C.A. De Planque

Samenvatting

Nine de Planque deed van 2018-2021 onderzoek naar de hersenafwijkingen bij kinderen met het syndroom van Crouzon en de wigschedel. Voor LAPOSA hield zij op 23 januari een presentatie over haar onderzoek, maakte ze een poster en is er onderstaande samenvatting.

Voor de volledige onderzoeken en het proefschrift zie: [Craniosynostosis: primary and secondary brain anomalies: A radiologic investigation — Erasmus University Rotterdam \(eur.nl\)](#)

Voor patiënten met craniosynostose is er een risico op het ontwikkelen van emotionele, gedrags- en cognitieve beperkingen. Hoewel het belangrijkste doel van de chirurgische behandeling is om het risico op het ontwikkelen van intracraniële druk te verminderen, blijft het onbekend wat de toegevoegde waarde van chirurgie is met betrekking tot de neurocognitieve uitkomst. Wordt de hersenontwikkeling bij kinderen met craniosynostose geleid door intrinsieke pre-existente genetische hersenafwijkingen of door het potentiële effect van verhoogde intracraniële druk? Dit hoofdstuk vat de belangrijkste bevindingen en de klinische implicaties van dit proefschrift samen. Ons eerste doel was om de cerebrale doorbloeding te beoordelen bij kinderen met trigonocefalie. Het myeliniserende brein geeft bij pasgeborenen en jonge kinderen weinig contrast op structurele MRI-beelden van de hersenen, wat het meten van de cerebrale bloedstroom niet tot nauwelijks mogelijk maakt.

In hoofdstuk 2 voeren we de eerste stap uit naar een nieuwe technische manier, waar we het Arterial Spin Labeling (ASL) Cerebral Blood Flow (CBF) beeld als contrast gebruiken in plaats van het structurele anatomische beeld. Door deze nieuwe techniek voor de pediatrische setting te valideren, blijkt het ASL CBF-contrast een werkend alternatief te zijn wanneer structurele afbeeldingen een slecht contrast hebben.

In hoofdstuk 3 gebruiken we deze nieuwe techniek om de cerebrale doorbloeding van de frontale kwab bij nog niet-geopereerde kinderen met trigonocefalie te onderzoeken in vergelijking tot een controlegroep. Onze bevindingen wijzen erop dat de frontale kwab van kinderen met trigonocefalie jonger dan 18 maanden een normale cerebrale doorbloeding hebben vóór de operatie. Na de eerder gepubliceerde zeer lage prevalentie van papiloedeem of verminderde schedelgroei, ondersteunt deze

bevinding onze hypothese dat craniofaciale chirurgie voor kinderen met trigonocefalie jonger dan 18 maanden zelden geïndiceerd is door tekenen van verhoogde intracraniële druk of beperkte doorbloeding.

In hoofdstuk 4 reageren we op een brief aan de redactie gericht op dit bovenstaande artikel. We gaan in detail in op de zorg van de auteurs dat objectieve criteria ontbreken voor wat we klinisch beschouwen als een milde vorm tot de ernstige vorm van een wigschedel. Hierna gaan we in op het potentiële effect van narcose op de studie.

In hoofdstuk 5 worden microstructurele kenmerken van de witte stof van de frontale kwab bij nog niet-geopereerde kinderen met trigonocefalie van 0 tot 3 jaar geanalyseerd middels Diffusion Tensor Imaging (DTI) MRI. In deze studie identificeren we geen significante verschillen in microstructurele parameters van de frontale kwab tussen kinderen met trigonocefalie en controles. Dit suggereert zowel de afwezigheid van een mechanische beperking door het te vroeg sluiten van de voorhoofdsnaad, als de afwezigheid van pre-existente intrinsieke witte stof afwijkingen. Echter, op deze jonge leeftijd kunnen de verschillen te subtiel zijn om te meten met de brein MRI-technieken ASL of DTI.

In hoofdstuk 6 voeren we een prospectieve DTI MRI studie uit bij nog niet geopereerde kinderen met syndromale craniosynostose met een leeftijd van 0-2 jaar. De uitkomsten laten zien dat voor de operatie de microstructurele parameters van de witte stof van patiënten met syndromale craniosynostose vergelijkbaar zijn met die van de controlegroep. Verder laten analyses zien dat leeftijd en FOHR geassocieerde factoren zijn. Hieruit concluderen we dat vergroting van het ventriculaire systeem een belangrijke rol speelt op de micro structurele eigenschappen van het corpus callosum genu en het hippocampus segment van de bundel van het cingulum.

In hoofdstuk 7 wordt de corticale dikte van de hersenen bij kinderen met Crouzon-syndroom beoordeeld in relatie tot het gebied van schedel expansie. Met deze studie vinden we geen verschil in effect tussen een schedel verruimende operatie vanuit het voorhoofd en een schedel verruimende operatie vanuit het achterhoofd op de cerebrale corticale dikte. Lambdoid naad synostose, het te vroeg sluiten van de achterhoofdsnaad, blijkt geassocieerd te zijn met het dunner worden van corticale dikte in alle hersengebieden, maar vooral in de cingulate gyri en de cortex van de frontaal kwabben. Dit past niet bij de hypothese dat lambdoid naad synostose haar onderliggende corticale lobben aantast, maar meer bij de hypothese dat lambdoid naad synostose een gegeneraliseerde hersendrukverhoging veroorzaakt met het daaropvolgende dunner worden van de corticale dikte in verschillende hersengebieden.

In hoofdstuk 8 wordt het verloop van ventriculomegalie (vergroting van de hersenkamers), en cerebellaire tonsillaire positie (stand van de kleine hersenen), in de tijd bij kinderen met het Crouzon syndroom onderzocht. We vinden dat de grootte van de ventrikels bij Crouzon-patiënten in het begin vaak te groot is, maar na verloop van tijd afneemt en stabiliseert, mede door behandeling. De grootte van de ventrikels blijkt geassocieerd te zijn met hoofdomegaly en tonsillaire herniatie. Ongeacht de behandeling vertoont tonsillaire herniatie zowel in incidentie als in ernst in de tijd toe te nemen, en is sterk geassocieerd met lambdoid naad synostose en met de grootte van de ventrikels. Behandeling gericht op het corrigeren van ventriculomegalie is effectief en kan op lange termijn een tonsillaire herniatie voorkomen, terwijl posterieure schedelexpansie weinig effect lijkt te hebben op het ontstaan van tonsillaire herniatie.

Ten slotte zoomen we in hoofdstuk 9 in op het zeldzame en ernstige beloop van patiënten met het Crouzon-syndroom met het huidbeeld acanthosis nigricans. Drie Europese craniofaciale centra (Oxford, Parijs, Rotterdam) hebben samen deze studie uitgevoerd om de klinische symptomen te beoordelen in relatie tot de vereiste

Chapter 12 interventies en het behandeltraject van deze patiënten. Deze studie laat zien dat patiënten met de mutatie c.1172C>A (p.Ala391Glu) in het FGFR 3-gen een ernstig klinisch beloop volgen, waarvoor multiële interventies nodig zijn. Timing en volgorde van interventies verschilt per patiënt en per centrum, maar er was geen duidelijk verschil te zien in uitkomst voor de patiënt.

Concluderend laat dit proefschrift de complexiteit zien van het beloop van patiënten met craniosynostose. Als antwoord op de vraag of de hersenontwikkeling van een kind met craniosynostose wordt geleid door intrinsieke pre-existente genetische hersenafwijkingen of door het potentiële effect van verhoogde intracraniale druk: de hersenontwikkeling wordt beïnvloed door zowel intrinsieke pre-existente genetische oorzaken als door het effect van verhoogde intracraniale druk met diens onderling verbonden problemen, zoals progressieve ventriculomegalie en tonsillaire herniatie. Meer kennis is nodig voor patiënten met unisuturale niet syndromale craniosynostose en voor patiënten met syndromale vormen van craniosynostose. Dit gezien de significante verschillen in uitkomst en in beloop tussen al deze typen van craniosynostose. Verder onderzoek is nodig om de individuele chirurgische behandeling te optimaliseren en de klinische neurocognitieve uitkomst te voorspellen.