

## STAND VAN ZAKEN

# Innovatieve driedimensionale beeldvorming: kansen voor virtuele embryoscopie

Melek Rousian, Christine M. Verwoerd-Dikkeboom, Anton H.J. Koning, Peter J. van der Spek, Niek Exalto en Eric A.P. Steegers

- Om driedimensionaal beeldmateriaal van patiënten te bekijken en te beoordelen wordt nu gebruik gemaakt van tweedimensionale technieken en media.
- Deze tweedimensionale technieken laten geen diepte zien, wat wel noodzakelijk is om driedimensionale en vierdimensionale MRI-, CT- en echoscopiebeelden optimaal te interpreteren.
- Het I-Space virtual-realitysysteem kan wel diepte weergeven en maakt het mogelijk om lengte- en volumemetingen te verrichten.
- De I-Space biedt een opzienbarende nieuwe manier om de embryonale en foetale groei en ontwikkeling in vivo te bestuderen.
- Dit kan bijdragen aan een verschuiving van prenatale diagnostiek in het tweede en derde trimester naar het eerste trimester van de zwangerschap.

Ontwikkelingen in beeldvormende technieken hebben een indrukwekkende vlucht genomen. Er zijn nieuwe technieken geïntroduceerd, en aan bestaande technieken zijn mogelijkheden toegevoegd. Bij echoscopie, CT en MRI kunnen driedimensionale technieken worden toegepast voor diagnostiek. De driedimensionale echoscopie werd in de prenatale geneeskunde geïntroduceerd in het begin van de jaren 80 van de vorige eeuw.<sup>1</sup> De toegevoegde waarde van deze techniek bij de diagnostiek van foetale afwijkingen is onomstreden, vooral bij de beoordeling van gezicht, ledematen, thorax en wervelkolom.<sup>2</sup> Het embryo kan door deze techniek zeer goed in beeld worden gebracht, omdat er in de embryonale fase van de zwangerschap relatief veel vruchtwater aanwezig is, wat de beeldkwaliteit ten goede komt.

De nieuwe technieken hebben de beeldvorming en interpretatie weliswaar verbeterd, maar de driedimensionale beelden worden alsnog geanalyseerd op tweedimensionale media, zoals papier of een computerscherm. Met deze tweedimensionale visualisatietechnieken is het niet mogelijk om goed inzicht te krijgen in de diepte. Daar is nu een oplossing voor: het 'I-Space virtual-realitysysteem'.

## I-SPACE VIRTUAL REALITY

Om de derde dimensie aan beelden te kunnen toevoegen, is op 24 maart 2005 op de afdeling Bioinformatica van het Erasmus MC in Rotterdam de I-Space (Barco, België) geopend: een virtual-realityomgeving. De I-Space is gebaseerd op een driedimensionale projectietechniek, waarbij verschillend geprojecteerde beelden aan het linker- en rechteroog worden aangeboden. De hersenen zijn in staat om uit deze twee platte beelden een beeld met diepte te vormen.

*Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.*

*Afd. Verloskunde en Vrouwenziekten:*

*drs. M. Rousian, onderzoeker-in-opleiding;*

*dr. C.M. Verwoerd-Dikkeboom, huisarts-in-opleiding;*

*dr. N. Exalto en prof.dr. E.A.P. Steegers, gynaecologen.*

*Afd. Bioinformatica: dr. A.H.J. Koning en*

*prof.dr. P.J. van der Spek, bio-informatici.*

*Contactpersoon: drs. M. Rousian*

*(m.rousian@erasmusmc.nl).*

In de I-Space worden 8 projectoren geplaatst achter 4 projectiewanden (figuur 1). Deze projectiewanden zijn de 3 muren en de vloer van een kleine kamer, die aan de voorkant open is. Speciaal voor dit systeem werd de V-Scope ontwikkeld, een applicatie voor 'volumerendering' (ruimtelijke weergave van een object met behulp van volumetrische data). De V-Scope creëert een hologram van het te onderzoeken object. Het hologram kan worden gemanipuleerd door een virtuele 'pointer', die gekoppeld is aan een draadloze joystick; het is mogelijk om de grootte, oriëntatie, helderheid en transparantie aan te passen. Ook kunnen willekeurige delen worden 'weggesneden', om daadwerkelijk in het object te kijken. De onderzoeker ziet precies wat hij of zij doet, in het juiste perspectief. Er kunnen meerdere personen in de I-Space meekijken.

V-Scope biedt de mogelijkheid om afstanden en lengten zo nauwkeurig mogelijk te meten met de aanwezige tracerapplicatie (figuur 2). Dit kan door met de joystick



**FIGUUR 1** Foto van een onderzoeker in de I-Space, een virtual-realityomgeving om beeldmateriaal driedimensionaal te bekijken. Op de voorgrond 2 beeldschermen waarop een embryo met een zwangerschapsduur van 8 weken zichtbaar is. Omdat de derde dimensie niet te tonen is op papier kan het werkelijke effect van de I-Space hier niet goed worden weergegeven.

meerdere punten te zetten in de structuren die men wil meten. Naast deze traceerapplicatie, is recent een methode toegevoegd die het mogelijk maakt om volumes te meten. De grijswaarden van verschillende structuren in het beeld variëren en hierdoor is het mogelijk om deze structuren afzonderlijk te meten. Deze metingen gaan semiautomatisch: de onderzoeker voert het grijswaardenbereik in van de structuur waarvan hij het volume wil bepalen en plaatst een beginpunt in de structuur. Daarna selecteert V-Scope automatisch de gehele structuur en bepaalt het volume ervan (figuur 3, zie voor bewegend beeld de webversie van dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl), zoeken op: A1606).

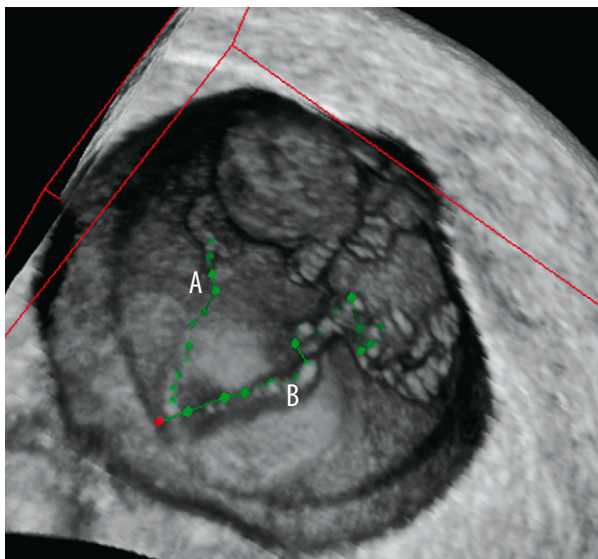
De afgelopen jaren hebben diverse afdelingen van het Erasmus MC gebruik gemaakt van de I-Space. Dit kan met beeldmateriaal van een CT- of MRI-scanner of met beelden van driedimensionale echoscopie. Dit laatste is onderwerp van een studie van de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten en de afdeling Bioinformatica. De focus van dit onderzoek ligt op het bestuderen van groei en ontwikkeling in het eerste trimester van de zwangerschap met behulp van virtual reality: de virtuele embryoscopie. Daarbij worden 2 hoofdlijnen onderscheiden: ten eerste het in kaart brengen van de normale groei en ontwikkeling in het eerste trimester met stagering en lengte- en volumemetingen, en ten tweede de vroege detectie van abnormale groei en ontwikkeling in het eerste trimester.

#### EMBRYONALE GROEI EN ONTWIKKELING

Groei en ontwikkeling in de eerste 10 weken van de zwangerschap zijn mede bepalend voor de ontwikkeling in het tweede en derde trimester en de gezondheid van de pasgeborene. Bij de beschrijvende humane embryologie wordt al decennialang gebruik gemaakt van het systeem van de Carnegie-stadia.<sup>3</sup> Dit systeem is gebaseerd op interne en externe morfologische criteria die onafhankelijk zijn van leeftijd of lengte van het embryo.

Om de embryogenese in vivo te bestuderen wordt echoscopie gebruikt. Het meten van de kop-stuitlengte ('crown to rump length', CRL) is een essentieel standaardonderdeel van echoscopisch onderzoek in het eerste trimester. Als de CRL afwijkt van de geschatte zwangerschapsduur, kan dit passen bij een andere zwangerschapsduur door een late ovulatie of een late implantatie, aan de hand waarvan de termijn kan worden gecorrigeerd.<sup>4</sup>

Het laatste decennium is echter veel onderzoek gepubliceerd waaruit blijkt dat een afwijkende CRL ook het gevolg kan zijn van een embryo met een groeivertraging,<sup>5,6</sup> een zwangerschap die gaat eindigen in een miskraam,<sup>7</sup> of een chromosomaal afwijkend embryo.<sup>8,9</sup> Inmiddels weten we nu ook dat de leeftijd en de etnische achtergrond van de moeder invloed hebben op de embry-



**FIGUUR 2** Afbeelding van een I-Space-hologram waarbij verschillende structuren zijn gemeten door punten te zetten met de traceerapplicatie. Het embryo heeft een zwangerschapsduur van 9 weken. De gemeten lengte van de ductus vitellinus (A) en de lengte van de navelstreng (B) zijn te zien. Beide structuren zijn zonder virtual reality niet te meten.

onale groei en dus de CRL.<sup>10</sup>

Het is belangrijk dat de CRL-meting correct wordt uitgevoerd en geïnterpreteerd en dat problemen tijdig worden opgespoord. De I-Space kan hierbij een belangrijk hulpmiddel zijn, omdat de morfologie, biometrie en volumetrie alle drie optimaal in kaart kunnen worden gebracht. Zo is het mogelijk om de normale en abnormale embryonale groei en ontwikkeling in vivo te bestuderen.

#### DRIEDIMENSIONALE ECHOSCOPIE EN VIRTUAL REALITY TIJDENS EERSTE TRIMESTER

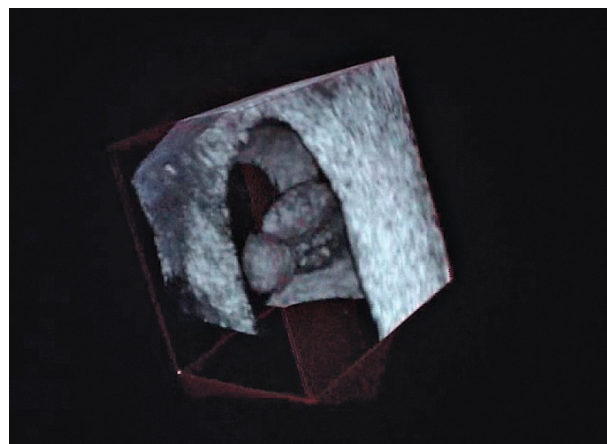
Voor een longitudinale studie verricht de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten van het Erasmus MC driedimensionale echoscopische metingen bij spontane zwangerschappen en zwangerschappen die tot stand zijn gekomen na in-vitrofertilisatie (IVF), intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) en intra-uteriene inseminatie (IUI). De driedimensionale metingen worden wekelijks verricht bij zwangerschapsduren tussen de 6 en 14 weken. Het driedimensionale echoscopische beeldmateriaal wordt aansluitend beoordeeld en geëxporteerd naar de I-Space.

Een evaluatie toont aan dat het met deze driedimensionale virtual reality mogelijk lijkt om het Carnegie stadium van het embryo in vivo te bepalen, door alleen gebruik te maken van de externe morfologische kenmerken.<sup>11</sup>

De reproduceerbaarheid van de I-Space afstandmetingen is getest in een subpopulatie, waarbij we diverse embryonale biometriemetingen evalueerden. De intra- en interbeoordelaarsreproduceerbaarheid bleken beide zeer goed te zijn.<sup>12</sup> Na deze gunstige uitkomsten zijn standaard embryonale biometriemetingen verricht (CRL, bipariëtale diameter (BPD), hoofdomtrek (head circumference, HC) en abdominale omtrek (abdominal circumference, AC)) en ook een aantal 'nieuwe' biometriemetingen (de lengte van de arm, breedte van de schouders, ellebogen, heupen en knieën en de lengte van de navelstreng en de ductus vitellinus).

Bij de veel toegepaste CRL-meting wordt één enkele dimensie gebruikt in het sagittale vlak; het dieptefenomeen blijft ongebruikt. Bij het berekenen van het volume van het embryo worden alle drie de dimensies in beschouwing genomen. In een in-vivo- en in-vitrostudie hebben we aangetoond dat de accuraatheid en reproduceerbaarheid van volumemetingen met behulp van V-Scope zeer goed is.<sup>13</sup> Op dit moment wordt onderzoek verricht naar het volume van de dooierzak, vruchtzak en het embryo als geheel. Tevens is het mogelijk om het volume van deelstructuren in het embryo te bepalen, zoals het volume van de fysiologische hernia en van de hersenventrikels. Op deze manier kan de ontwikkeling van deze structuren in de normale zwangerschap in kaart worden gebracht, waarna het mogelijk is om tegen die achtergrond vroegtijdig afwijkingen op te sporen.

We hebben inmiddels een begin gemaakt met de evaluatie van de toepasbaarheid van deze techniek bij de beoorde-



**FIGUUR 3** Een beeld uit een film gemaakt in de I-Space, een virtual-realityomgeving. Op de wanden wordt een embryo van 7 weken en 4 dagen oud geprojecteerd. Op de website staat de volledige film waarin een onderzoeker uitleg geeft over dit beeld en over de weergave van een embryo van 9 weken en 4 dagen oud.

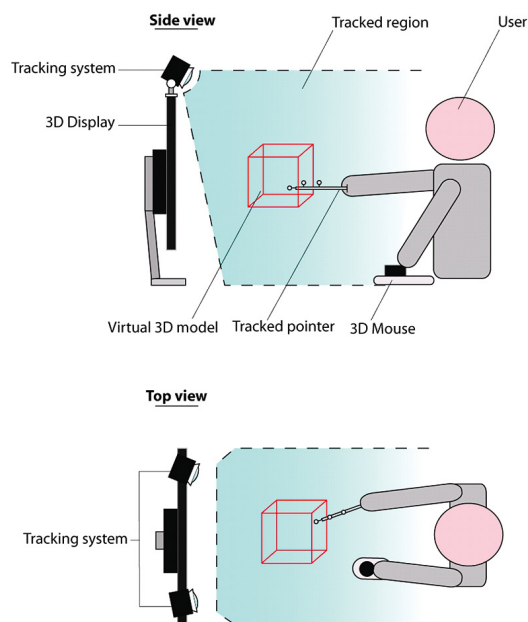
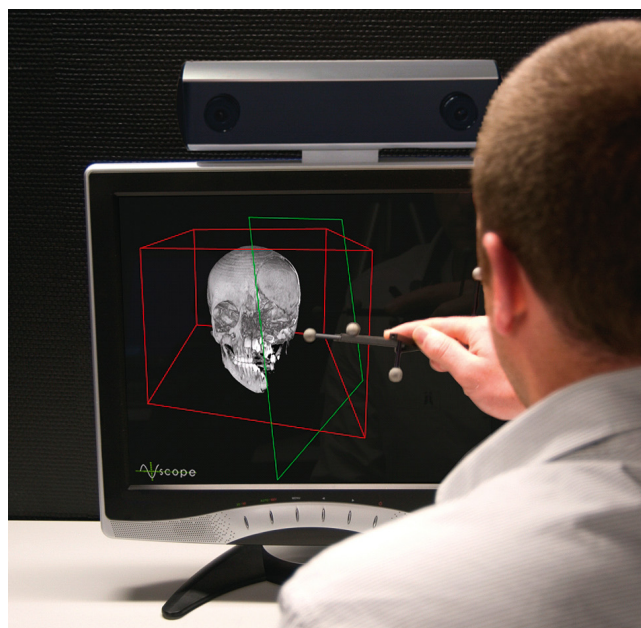




**FIGUUR 4** Een beeld uit een film gemaakt in de I-Space, een virtual-realityomgeving. Een onderzoeker van de afdeling Cardiologie snijdt virtueel door een kloppend kinderhart waardoor de atria en de ventrikels te zien zijn. De volledige film staat op de website.

ling van embryonale en foetale afwijkingen. In diverse casussen is de meerwaarde van V-Scope aangetoond, zoals bij een mozaïektrisomie 16 en bij verschillende patiënten bij wie de foetus ambigue externe geslachtskenmerken had.<sup>14,15</sup> Bij een deel van de patiënten die in onze longitudinale studie een miskraam kregen, bleek het volume van het embryo al duidelijk te klein voordat de hartactie stopte, terwijl de CRL nog normaal was voor de duur van de zwangerschap.

Het optimaal benutten van de derde dimensie in de I-Space leidt ertoe dat er een completer beeld ontstaat van de normale groei en ontwikkeling van een embryo in het eerste trimester. Abnormale groei en ontwikkeling, zoals ledemaatafwijkingen en neuralebuisdefecten, ontstaan al vroeg in de zwangerschap. Deze afwijkingen worden vaak pas in het tweede of derde trimester opgemerkt. Wij stellen ons ten doel om deze afwijkingen eerder op te sporen met deze non-invasieve virtual-reality-applicatie, speciaal bij zwangeren met een hoog risico. Aan de hand van verschillende onderzoeken en casussen hebben wij aangetoond dat deze techniek ons helpt bij het stellen van een diagnose en dat het inzicht verschaft in de omvang van de afwijking. Op deze manier wordt embryonale geneeskunde een stap dichterbij gebracht.



**FIGUUR 5** Desktop virtual-realitysysteem. De onderzoeker kan nu zonder bril diepte zien op een beeldscherm en de derde dimensie gebruiken bij de beoordeling van het beeldmateriaal.

## LEERPUNTEN

## ANDERE TOEPASSINGEN I-SPACE

Ook andere afdelingen doen onderzoek met behulp van de I-Space. De afdeling Plastische en Reconstructieve chirurgie heeft onderzoek gedaan naar craniale deformiteiten.<sup>16</sup> De afdeling Cardiologie heeft verschillende studies verricht, onder andere naar de meerwaarde van een virtual-realityapplicatie voor de beoordeling van driedimensionale echocardiografie.<sup>17</sup> Zo werd bij een studie over de beoordeling van de tricuspidalisklepfunctie na chirurgische sluiting van een ventrikelseptumdefect gebruik gemaakt van bewegende beelden in de I-Space (figuur 4, zie voor bewegend beeld de webversie van dit artikel op [www.ntvg.nl](http://www.ntvg.nl), zoeken op: A1606).<sup>18</sup> De virtual-realitytechniek is in principe toepasbaar bij alle driedimensionaal beeldvormende technieken die in de geneeskunde gebruikt worden.

## EXPERTISECENTRUM

Het Erasmus MC is tot nu toe het enige centrum in de wereld dat op deze schaal gebruik maakt van een virtual-realitysysteem voor het bestuderen van beeldmateriaal in de klinische diagnostiek. Het onderzoek bij de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten maakt van het Erasmus MC een expertisecentrum op het gebied van het gebruik van virtual reality voor de opsporing en diagnostisering van afwijkingen in de embryonale fase.

Op de afdeling Bioinformatica wordt momenteel gewerkt aan een desktopsysteem voor virtual reality (figuur 5). Een dergelijk systeem maakt de driedimensionale beoordeling van beeldmateriaal in de spreek- en onderzoekskamer mogelijk. Dit maakt naar verwachting het counsellen van de patiënt gemakkelijker, omdat de anatomie ook voor niet-medici veel duidelijker zichtbaar is.

- Voor de beoordeling van driedimensionale beelden van CT, MRI of echoscopie wordt meestal gebruik gemaakt van tweedimensionale media, wat het zien van diepte beperkt.
- Met een virtual-realitysysteem, zoals de I-Space in combinatie met de V-Scope-applicatie, is het zien van diepte wel mogelijk.
- Biometrische bepalingen bij embryo's, zoals meting van kop-stuitlengte (CRL), hoofdomtrek, het volume van het embryo en van deelstructuren in het embryo, zijn in het eerste trimester van de zwangerschap betrouwbaar uit te voeren met de I-Space.
- Virtual-realitysystemen kunnen het mogelijk maken om afwijkingen in embryonale groei en ontwikkeling eerder op te sporen, wat bij kan dragen aan een vervroeging van de prenatale diagnostiek naar het eerste trimester van de zwangerschap.

Beeldmateriaal van patiënten uit andere centra kan ook worden bekeken in de I-Space in het Erasmus MC. Hiervoor kunnen artsen of echoscopisten een driedimensionale echoscopische opname verzenden naar de volgende webpagina van de afdeling Bioinformatica: <http://png3dvr.erasmusmc.nl>.

Dr. G. Bol Raap maakte het hartfilmpje dat bij dit manuscript wordt getoond.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 januari 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1606

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- Brinkley JF, McCallum WD, Muramatsu SK, Liu DY. Fetal weight estimation from ultrasonic three-dimensional head and trunk reconstructions: evaluation in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144:715-21.
- Timor-Tritsch IE, Platt LD. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:569-75.
- O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in Human Embryos. Publication 637. Washington, DC: Carnegie Institute;1987.
- Bottomley C, Bourne T. Dating and growth in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23:439-52.
- Bukowski R, Smith GC, Malone FD, et al. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ.* 2007;334:836.
- Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol.* 2004;28:41-50.
- Mukri F, Bourne T, Bottomley C, Schoeb C, Kirk E, Papageorgiou AT. Evidence of early first-trimester growth restriction in pregnancies that subsequently end in miscarriage. *BJOG.* 2008;115:1273-8.
- Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn.* 1997;17:155-9.
- Goldstein SR, Kerenyi T, Scher J, Papp C. Correlation between karyotype and ultrasound findings in patients with failed early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8:314-7.
- Bottomley C, Daemen A, Mukri F, et al. Assessing first trimester growth: the influence of ethnic background and maternal age. *Hum Reprod.* 2009;24:284-90.
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. Embryonic staging using a 3D virtual reality system. *Hum Reprod.* 2008;23:1479-84.
- Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC, et al. Reliability of three-dimensional sonographic measurements in early pregnancy using virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:910-6.
- Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, et al. Early pregnancy measurements: validation of ultrasound techniques and new perspectives. *BJOG.* 2009;116:278-85.

- 14 Verwoerd-Dikkeboom CM, Van Heesch PN, Koning AH, Galjaar RJ, Exalto N, Steegers EA. Embryonic delay in growth and development related to confined placental trisomy 16 mosaicism, diagnosed by I-Space Virtual Reality. *Fert Steril*. 2008;90:2017.e19-e22.
- 15 Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Groenenberg IA, et al. Using virtual reality for evaluation of fetal ambiguous genitalia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:510-4.
- 16 Van Adrichem LN, Van Vlimmeren LA, Cadanova D, et al. Validation of a simple method for measuring cranial deformities (plagiocephalometry). *J Craniofac Surg*. 2008;19:15-21.
- 17 Van den Bosch AE, Koning AH, Meijboom FJ, et al. Dynamic 3D echocardiography in virtual reality. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:37.
- 18 Bol Raap G, Koning AH, Scohy TV, et al. Virtual reality 3D echocardiography in the assessment of tricuspid valve function after surgical closure of ventricular septal defect. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:8.