

University of Groningen

Quantitative diffusion-weighted imaging in breast and liver tissue

Dijkstra, Hildebrand

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Dijkstra, H. (2016). *Quantitative diffusion-weighted imaging in breast and liver tissue*. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Part IV

Appendix



Summary

Diffusion-weighted imaging (DWI) is a biomedical application of magnetic resonance imaging (MRI). The technique measures the diffusion of hydrogen protons in, for example, the human body. Diffusion is the random walk, or Brownian motion of particles. In a glass of water the hydrogen protons move around freely in all directions, in a random fashion called isotropic diffusion. In the human body diffusion is restricted by obstacles including macromolecules such as lipids or proteins, and by the large gadolinium based complexes injected during contrast-enhanced imaging. Diffusion also relates to the number of cells within a volume. When the cell density increases, as in cancer, there is less space to allow diffusion, thus the diffusion drops. The diffusion also drops when the cell volume increases, for example by ischemia. Increases of diffusion can be observed when the space around the cells (the extracellular space) increases and fills with edema, for example by inflammation.

DWI is applied in a wide range of imaging protocols to assess for example the brain, liver, kidney, prostate or breasts. Its use in the clinic is however mostly qualitative and based on visual assessment of DWI images resulting in a classification of either “low” or “high” diffusion. If a quantitative measurement of the diffusion is required, usually the apparent diffusion coefficient (ADC) is used, which expresses the diffusion into a number with units of mm^2/s . The ADC derives from a simplified (mono-exponential) model assuming that diffusion in the tissue can be represented by only one parameter: molecular diffusion. However, most tissues have an additional faster diffusion component: microperfusion. The microperfusion term reflects the microcirculation of blood

in the capillary network, and is for example substantial in tumors, but almost negligible in normal glandular breast tissue. The thus imperfect representation of molecular diffusion by a single coefficient ADC is expressed by the A of apparent.

Preferable for quantifying DWI data is the intravoxel incoherent motion (IVIM) model. Contrary to the mono-exponential ADC model, the IVIM model separates diffusion into molecular diffusion and microperfusion. This provides the opportunity to perform accurate measurements of molecular diffusion and simultaneously obtain additional microperfusion parameters. IVIM analysis is however a niche in clinical practice because it is not implemented in commercially available software, and depends on off-line analysis in custom software. More importantly, the interpretation of IVIM parameters is challenging.

Quantitative end results of DWI depend on several factors acting during the acquisition, data modeling and data analysis. One important acquisition parameter is the so called b -value, which defines the sensitivity of the DWI sequence for proton motion. To obtain the ADC a minimum of two DWI images with different sensitivities have to be obtained (two b -values), where for the IVIM model at least 6 b -values have to be acquired, which results in a longer study time.

The quantitative outcome of DWI, especially the ADC, is affected strongly by the choice of b -values. The acquisition settings, including the (number of) b -values are therefore main confounders in quantitative DWI. In addition, patient related properties such as the amount of contrast agent and fat fractions affect quantitative DWI. In this thesis these confounders were identified and the scale of their effect on DWI data quantification and on the clinical workflow of liver and breast imaging were assessed.

First part

Currently, clinical hepatic DWI generally relies on mono-exponential diffusion expressed in the ADC. However, a significant amount of microperfusion can be expected in the liver. In **chapter 2** it was demonstrated that the ADC of normal liver tissue varies with the measurement location due to regional differences of the microperfusion. By applying the IVIM model it was shown that molecular diffusion was similar throughout the liver and that the microperfusion varied regionally. The ADC is to a high degree sensitive to microperfusion, especially when the DWI sequence contains several b -values in the lower range. By a simulation study we showed that the variety of ADC values of healthy liver tissue published in the literature, reflected the choice of b -values, and the mono-exponential model itself. It follows that the choice of b -values is a pitfall when

using the ADC as a quantitative measure for molecular diffusion; there is no optimal combination of b-values because the a priori unknown amount of microperfusion determines the optimal sequence of b-values. The IVIM model however separates molecular diffusion and microperfusion, and can therefore be safely implemented in quantitative hepatic DWI.

Although the IVIM model describes separation of molecular diffusion and microperfusion, the concept has remained under debate since its introduction. Especially the linkage to classical perfusion obtained from techniques such as (dynamic) contrast enhanced MRI has been discussed. In **chapter 3** a further understanding of what is measured by IVIM was intended for the liver. We observed that microperfusion obtained with IVIM, and measured in pre-contrast conditions in liver parenchyma, increased significantly with wash-in rates of an hepatospecific gadolinium-based contrast agent (Gd-EOB-DTPA) during the early portal-venous phase. Additionally, microperfusion increased significantly with the uptake rate of Gd-EOB-DTPA by a specific type of liver lesions (focal nodular hyperplasia) in the late hepatobiliary phase. Interestingly, we also found that IVIM was able to separate intra- and extracellular MR contrast media. Microperfusion and diffusion were compared before and after injecting either Gd-DOTA (extracellular) or Gd-EOB-DTPA (intracellular). It was observed that microperfusion increased after administering Gd-EOB-DTPA, while it decreased after Gd-DOTA. This observation was additionally investigated by simulation to assess the question whether parameters such as diffusion and microperfusion are actually affected biophysically by a contrast agent, or that the assumptions of the quantitative DWI model are violated. The theoretical simulation confirmed that the observed in- and decreases of the microperfusion after injection contrast agent, were caused by violating specific assumptions of the IVIM model (equal T₂-relaxation times for microperfusion and diffusion). From these results we concluded that IVIM reflects perfusion in a way resembling CE-MRI, and the observations add to the ongoing debate and understanding of what is measured by IVIM.

One of the confounders in hepatic DWI is steatosis. The ADC decreases significantly in patients with hepatic steatosis and this may hamper for example the determination of hepatic fibrosis with DWI. Less is known however of the effect of normal (non-steatotic) fat fractions on quantitative DWI, which was the topic of **chapter 4**. The hepatic fat fractions (HFF), molecular diffusion and microperfusion were measured and compared. It was demonstrated that molecular diffusion in the liver is affected by hepatic fat, also in the absence of steatosis (HFF below 5.5%). A steady significant decrease of the molec-

ular diffusion with moderate correlation was found for increasing HFF. These results complement existing knowledge of the reduction of molecular diffusion by steatotic HFF (>5.5%). These observations are especially important when in pursuit of quantitative cut-off values for molecular diffusion in order to discriminate healthy liver tissue from pathology. It is known that the decreases of the molecular diffusion between normal liver tissue and cirrhosis or the different stages of fibrosis are relatively small and technically challenging to detect. This implicates that any derived cut-off value for molecular diffusion used in the assessment of cirrhosis, or stages of fibrosis, is dependent on the HFF as well, especially because it is known that HFFs vary between subjects. Therefore, we recommend that to correctly interpret quantitative hepatic DWI, acquisition of the HFF prior to the hepatic DWI protocol is necessary. In that way, diffusion measurements can be judged along with the fat measurement, which ensures a more reliable assessment of the diffusion properties of pathology.

Liver diseases often assessed by DWI are fibrosis and cirrhosis. Fibrosis is characterized by the generation of more than normal amounts of collagen fibers in the extracellular space thereby hardening the tissue. This process develops in four stages and the final stage is known as cirrhosis. The ADC has been shown to decrease from stage to stage and, as a result, cirrhotic livers have a significantly lower ADC compared to normal livers. A patient group implicated with fibrosis and cirrhosis are patients with a Fontan circulation. The Fontan operation is a palliative operation in which the right atrium (and in newer techniques the caval veins) is directly connected to the pulmonary arteries. In the Netherlands, yearly around 1200 newborns are born with a congenital heart disease. Around 4-5% of these patients have a complex congenital heart disease (univentricular heart) and can benefit from a Fontan operation.

One of the implications of the Fontan circulation is a decreased portal flow due to elevated venous pressure and limited cardiac output. The decreased portal flow is compensated by an increased hepatic arterial flow, which is termed the hepatic arterial buffer response. We expected that the distribution of the microperfusion is likely to vary among the different liver segments due to the alternative distribution of the hepatic flow in Fontan patients. In **chapter 5** it was therefore investigated if previously observed decreases of the ADC in the liver of Fontan patients can be explained by a true decrease of molecular diffusion, or rather reflects decreased microperfusion due to the decreased portal blood flow.

Observations indeed showed that decreased hepatic ADC measurements are caused by a lower microperfusion in Fontan livers instead of a decreased molecular diffusion. The molecular diffusion was similar between Fontan patients and controls, while the

microperfusion parameters (and ADC) were significantly lower in Fontan livers. We also found that the molecular diffusion decreases with time since the Fontan operation. In other words, structural liver disease (i.e. liver fibrosis or cirrhosis) seems not present at first but develops progressively in time after Fontan operation whereas hepatic congestion (decreased microperfusion) is chronically present and stable over time. IVIM provides the opportunity to distinguish between these two components.

In clinical practice, IVIM-DWI might provide a major advantage compared to the other non-invasive alternatives for liver biopsy. Potentially, a decrease in the microperfusion component could indicate an adverse change in the Fontan circulation, for instance more congestion due to a conduit stenosis or pulmonary vascular remodeling. With a routine MRI follow-up of cellular diffusion, the development of liver fibrosis/cirrhosis can be safely monitored.

Second part

In the second part of this thesis the potential added value of quantitative breast DWI was investigated. DWI can help to differentiate between benign and malignant breast lesions. However, the ADCs of breast lesions and the subsequently derived ADC thresholds show considerable variation. Besides molecular diffusion, there are substantial contributions of microperfusion in tumors, but not in normal glandular breast tissue. Therefore, both diffusion and microperfusion affect the ADC values. ADCs tend to increase by the contributions from microperfusion when small b-values are used, and decrease when reconstructed from DWI series measured with mainly higher b-values (reflecting diffusion). Also different ADC values can be caused by use of contrast agents. Therefore, in **chapter 6** a systematic review and meta-analysis was performed to assess the effect of the choice of b-values, and the effect of contrast agents, on the ADCs of breast lesions.

It was observed that the wide variety of b-value combinations applied in different studies significantly affects the ADC of breast lesions and therefore confounds quantitative DWI. The combination of $b = 0$ and 1000 s/mm^2 was found to yield highest differentiation between benign and malignant lesions. The pooled sensitivity was similar between combinations of b-values $\leq 600 \text{ s/mm}^2$ (91%) and combinations of b-values $> 600 \text{ s/mm}^2$, (89%). The pooled specificity increased from 75% to 84% by the use of b-values $> 600 \text{ s/mm}^2$.

The meta-analysis also confirmed that at higher b-values, a second term with a very low diffusion value, representing unsuppressed signal from fatty tissue, results in a de-

crease of the ADC. Also a continuous decrease of the ADC with increasing maximum b-value was observed both in benign and malignant tumors, which substantiates the hypothesis that tumor tissue is characterized by substantial microperfusion and thereby affects the ADC. Our results showed no significant effect of contrast agents on the respective ADCs of benign and malignant breast lesions.

Currently, DWI is not generally implemented for detecting breast pathology due to its lower sensitivity and specificity compared to dynamic contrast-enhanced (DCE-) MRI. DWI has a sensitivity between 84 and 91% and specificity between 75 and 84%. In contrast, DCE-MRI has sensitivity and specificity of 100% and 82.5% respectively in non-calcified breast lesions. To implement DWI successfully along DCE-MRI, the sensitivity should be high while the specificity is optimized as high as possible. In **chapter 7** we proposed a semi-automated method for breast lesions analysis. The method required the definition of a freeform margin around the lesion resulting in automated inclusion of a selection of voxels within it. Voxels within the lesion were analyzed objectively by the algorithm, and only the optimal fraction of voxels, yielding the optimal specificity, was used. A novel approach of this method was that we combined all three IVIM parameters (molecular diffusion, microperfusion and its fractions) simultaneously to increase the specificity of breast DWI.

A group of 176 patients with breast lesions and known pathology was divided into an independent training (24 lesions, 12 benign) and test set (139 lesions, 23 benign). The training set was used to optimize the method such that a maximum number of true negatives and a minimal number of false negatives was obtained. The test set was used to validate the method for breast lesion analysis by assessing the sensitivity and specificity by three independent readers. We observed that between the readers the results were comparable and not statistically different, confirming that the presented semi-automated method is independent of the experience of the reader. Also IVIM performed better than the ADC. For IVIM, the average sensitivity and specificity were 91.4% and 49.3%, and for the ADC 95.1% and 17.4% respectively. This indicates that the use of IVIM for discriminating breast lesions is beneficial over the ADC. The increased specificity of IVIM in our study yielded a lower number of false positives compared to the ADC. Also, fibroadenomas, which are usually difficult to analyze by DCE-MRI because they often appear as malignant lesions, were more frequently diagnosed correctly as benign using IVIM compared to the ADC.

DCE-MRI has the highest overall negative predictive value (NPV) of all imaging techniques, and is usually able to safely exclude malignancy (NPV > 98%). However,

enhancement patterns of benign and malignant breast lesions can show considerable overlap on DCE-MRI, especially for BI-RADS 3 and 4 lesions. For those breast lesions it is often unclear if the lesion is a cancer based on only the enhancement curve, for example a fibro adenoma often appears as malignant due to late wash-out of the kinetic curve. In clinical practice the majority of patients with these difficult to differentiate breast lesions on DCE-MRI will undergo a biopsy with its known complications. At this point in the diagnostic algorithm, quantitative DWI might have the potential to be implemented for excluding malignancy in this group of equivocal breast lesions on DCE-MRI.

In **chapter 8** it was therefore investigated if the specificity can be increased when the semi-automated method for breast lesion analysis (presented in chapter 7) was implemented after DCE-MRI in the workup of BI-RADS 3 and 4 breast lesions. For that purpose 120 consecutive patients with 139 breast lesions and known pathology were included.

The sensitivity and NPV of DCE-MRI alone in this study were 100% with a specificity of 30.4%, thereby yielding no false negatives, and therefore safe exclusion of malignancy. The NPV of IVIM was 57.1% with a sensitivity and specificity of respectively 92.2% and 52.2%, which is generally too low to allow safe exclusion of malignancy. This means that IVIM may not be able to replace DCE-MRI in the diagnostic workup of breast lesions. However, when IVIM was implemented after DCE-MRI as problem solver for BI-RADS 3 and 4 lesions, the combined specificity of DCE-MRI followed by IVIM increased significantly from 30.4% to 56.5%. Also, for 11 benign lesions classified as BI-RADS 3 or 4 on DCE-MRI, IVIM was negative for 6 lesions and the ADC was negative for 1 lesion. This showed that all specificity of DWI which is gained using the presented strategy is profitable and can be used to potentially reduce invasive procedures which are indecisive after DCE-MRI by ruling out malignancy, as long as the sensitivity of DWI is high enough.

In this thesis the value of the IVIM model has been demonstrated, with recognition of its limitations. The ADC, though widely used in the clinic, neglects valuable tissue characteristics which are exposed using IVIM. It is expected that IVIM can play a major role as non-invasive problem solver in breast cancer, however more research is needed.

Nederlandse Samenvatting

Diffusie-gewogen beeldvorming (DWI) is een biomedische toepassing van MRI. De techniek meet de diffusie van waterstof protonen in bijvoorbeeld het menselijk lichaam. Diffusie is de willekeurige verplaatsing van deeltjes (Browniaanse beweging). In een glas met water bewegen de waterstof protonen vrij in alle richtingen, op een willekeurige manier, genaamd isotrope diffusie. In het menselijk lichaam wordt diffusie beperkt door obstakels zoals grote moleculen (vet en proteïnen), en door grote gadolinium complexen die worden geïnjecteerd bij een contrast-versterkt onderzoek. Diffusie is gerelateerd aan het aantal cellen in een volume. Wanneer de celdichtheid toeneemt, zoals in een tumor, dan is er minder ruimte voor diffusie, dus de diffusie neemt af. De diffusie neemt ook af als het volume van de cellen toeneemt, bijvoorbeeld bij onvoldoende zuurstof. Een toename van de diffusie kan worden geconstateerd wanneer de ruimte rondom de cellen (de extracellulaire ruimte) toeneemt en vult met oedeem, bijvoorbeeld bij een ontsteking.

DWI wordt toegepast in een groot aantal MRI onderzoeken naar bijvoorbeeld het brein, de lever, de nieren, prostaat of borsten. De toepassing in de dagelijkse praktijk is echter voornamelijk kwalitatief en gebaseerd op visuele beoordeling van DWI plaatjes, resulterend in een “lage” of “hoge” diffusie. Als een kwantitatief onderzoek nodig is, dan wordt de apparent diffusion coefficient (ADC) gebruikt om de diffusie uit te drukken in een getal. De ADC heeft de eenheid mm^2/s . De ADC is afgeleid van een simpel (mono-exponentieel) model. Dit model heeft als aanname dat de diffusie in een weefsel kan worden samengevat in één parameter: moleculair diffusie. Echter, voor

de meeste weefsels gaat deze aanname niet op omdat er ook nog een snellere diffusie component aanwezig is: de microperfusie. De microperfusie representeert de microcirculatie van bloed in het capillaire netwerk, en is bijvoorbeeld sterk verhoogd in tumoren, maar bijna afwezig in normaal borstweefsel. De moleculaire diffusie kan dus niet simpelweg weergegeven worden door één parameter zoals de ADC. De “A” in ADC staat dan ook voor apparent (schijnbaar of ogenschijnlijke) diffusie coëfficiënt.

Het intravoxel incoherent motion (IVIM) model kwantificeert DWI beelden op een andere manier. In tegenstelling tot het mono-exponentiële ADC model, is het IVIM model in staat om diffusie te scheiden in moleculaire diffusie en microperfusie. Dit biedt de mogelijkheid om tegelijkertijd betrouwbare metingen te verrichten van de moleculaire diffusie en daarnaast extra metingen te verrichten van de microperfusie. IVIM wordt echter niet veel toegepast in de klinische praktijk omdat het niet beschikbaar is als commerciële software, en afhankelijk is van analyse met zelfgeschreven software modules op research werkstations. Een andere reden is dat de interpretatie van IVIM lastig is.

Kwantitatieve DWI resultaten zijn afhankelijk van verschillende factoren tijdens de acquisitie, modelering en data analyse. Een belangrijke parameter is de zogenaamde b-waarde, die definieert de gevoeligheid van de DWI sequentie voor de beweging van waterstof protonen. Om de ADC te kunnen meten zijn er tenminste twee DWI plaatjes nodig met elk een verschillende gevoeligheid (twee b-waarden). Voor IVIM zijn er tenminste 6 b-waarden nodig, wat dus resulteert in een langere scan tijd.

De kwantificering van DWI, in het bijzonder van de ADC, wordt sterk beïnvloed door de keuze van b-waarden. De instellingen die worden gemaakt voor de acquisitie van de beelden, inclusief het aantal en keuze van de b-waarden, zijn daarom sterk van invloed op het uiteindelijke resultaat. Daarnaast beïnvloeden ook patiënt gerelateerde eigenschappen zoals de hoeveelheid contrastmiddel of het vetpercentage het eindresultaat. In dit proefschrift wordt de invloed van deze en ook andere factoren op DWI kwantificatie in lever en borst onderzocht.

Deel 1

Bij DWI opnamen van de lever maakt men in de klinische praktijk op dit moment alleen gebruik van de ADC. Er wordt vanuit gegaan dat leverweefsel zich vrij simpel gedraagt op een mono-exponentiële wijze. Deze aanname is van grote invloed op het uiteindelijke kwantitatieve resultaat. In **hoofdstuk 2** zijn de effecten van het gebruik van de ADC of IVIM onderzocht. In normaal lever weefsel werd een groot aandeel mi-

croperfusie aangetroffen. Dit aandeel varieerde op verschillende plaatsen in de lever. Als gevolg hiervan varieerde de ADC waarde ook op verschillende plaatsen in de lever. Dit komt doordat de ADC niet alleen de langzame diffusie representeert maar ook sterk gevoelig is voor variaties in de microperfusie, met name als er lage b-waarden worden toegepast. Echter, de diffusie gemeten met het IVIM model bleek onafhankelijk van de meetlocatie in de lever. Dit is verklaarbaar omdat het IVIM model de diffusie en microperfusie van elkaar onderscheidt, waardoor de metingen van de diffusie onafhankelijk zijn van variaties in microperfusie. Een simulatie toonde dat de verschillen in ADC waarden die zijn gepubliceerd van normaal lever weefsel verklaard kunnen worden door de verscheidenheid aan toegepaste b-waarden. Hieruit blijkt dat de keuze van b-waarden sterk van invloed is op de ADC, en dat er geen optimale combinatie van b-waarden bestaat omdat voorafgaand aan een onderzoek het niet duidelijk is of en hoeveel microperfusie er in het weefsel aanwezig is. Het IVIM is echter in staat om moleculaire diffusie en microperfusie van elkaar te onderscheiden waardoor het een betrouwbare manier is om DWI te kwantificeren.

Er is in de wetenschappelijke literatuur echter nog steeds discussie over wat er nu precies wordt gemeten met het IVIM model, en of diffusie en microperfusie ook echt gescheiden kunnen worden. Met name de overeenkomsten met bestaande gevestigde perfusie technieken, zoals contrast versterkte (CE-) MRI, zijn onduidelijk. In **hoofdstuk 3** is deze discussie verder voortgezet en het begrip van het IVIM model in de lever verder uitgebouwd. Hierbij maakten we gebruik van contrastmiddelen. Een contrastmiddel kan zeer plaatselijk het te onderzoeken orgaan of weefsel laten oplichten (aankleuren) en wordt met een infuus ingebracht voor of tijdens een MRI onderzoek. We zagen dat microperfusie in normaal leverweefsel gemeten met IVIM (en vóór contrast injectie) significant toenam wanneer de aankleuringsnelheid tijdens de vroege fase van een intracellulair contrastmiddel (Gd-EOB-DTPA) toenam. Daarnaast zagen we in specifieke lever laesies (focal nodular hyperplasia) dat de microperfusie significant toenam wanneer de aankleuringsnelheid van Gd-EOB-DTPA in de late fase toenam. Een interessant resultaat was dat IVIM in staat bleek om intra- en extracellulaire contrast middelen van elkaar te kunnen onderscheiden. Microperfusie en diffusie werden vergeleken voor en na injectie van ofwel Gd-DOTA (extracellulair) of Gd-EOB-DTPA (intracellulair). De resultaten lieten zien dat de microperfusie toenam na injectie van Gd-EOB-DTPA maar juist afnam na injectie van Gd-DOTA. Deze observaties werden daarna getoetst in een simulatie waarmee werd aangetoond dat deze resultaten verwacht kunnen worden na injectie van contrastmiddelen. De simulatie liet echter ook zien dat de oorzaak van toe- en afname van de microperfusie gevonden moet worden in

de schending van een aantal aannames van het IVIM model (gelijkwaardige T2 relaxatie tijden voor microperfusie en diffusie). Al deze resultaten dragen bij aan het debat over wat IVIM precies weerspiegelt, en concluderend in dit hoofdstuk kan er worden gezegd dat microperfusie gemeten met IVIM gelijkwaardige processen meet als CE-MRI.

Steatose is een bepalende factor in lever DWI. Steatose is vervetting van de lever, waarbij meer dan 5,5% vet als steatose gezien wordt. Het is bekend dat de ADC significant afneemt bij patiënten met steatose en dit kan de beoordeling van lever fibrose (verstijving van de lever door overmatig bindweefsel) beïnvloeden. Er is echter minder bekend over de invloed van normale vetpercentages op de kwantificatie van DWI; dit was het onderwerp van **hoofdstuk 4**. Lever vetpercentages, moleculaire diffusie en microperfusie werden gemeten en vergeleken. Hieruit bleek dat de moleculaire diffusie ook bij normale vetpercentages (geen steatose) beïnvloed wordt door de hoeveelheid vet. De moleculaire diffusie nam significant af naar mate het vetpercentage toenam, met een matige correlatie. Deze resultaten zijn in de lijn van bestaande kennis over afname van de diffusie bij patiënten met een steatotische lever. De resultaten zijn ook met name belangrijk wanneer er wordt gezocht naar afkapwaarden voor de diffusie om zo normaal leverweefsel van pathologie te kunnen onderscheiden. Het is bekend dat de diffusie verschillen tussen normaal weefsel en de verschillende stadia van fibrose klein zijn, en moeilijk te meten. Dit betekent dat afkapwaarden voor diffusie afhankelijk kunnen zijn van het vetpercentage, en kunnen variëren tussen verschillende patiënten groepen. Op basis van deze studie raden we dan ook aan om voorafgaand aan kwantitatieve DWI studies een lever vetbepaling te doen, wat ook mogelijk is met MRI. Op die manier kunnen de diffusie resultaten beter worden geïnterpreteerd, wat resulteert in een betrouwbaardere evaluatie van de diffusie eigenschappen van pathologie.

DWI wordt vaak gebruikt om leverziekten zoals fibrose en cirrose te onderzoeken. Fibrose ontstaat doordat er teveel collageenstrengen worden aangemaakt waardoor het weefsel harder of stijver wordt. Het ontstaan van fibrose vindt plaats in vier stadia waarbij in het laatste stadium wordt gesproken van cirrose. Het is al eerder aangetoond dat de ADC afneemt in elk opeenvolgend stadium, en om die reden worden cirrotische levers gekenmerkt door een significant lagere ADC vergeleken met gezonde levers.

Een patiëntengroep bij wie fibrose en cirrose vaker voorkomen, zijn patiënten met een Fontan circulatie, naar aanleiding van een aangeboren hartafwijking. In Nederland worden jaarlijks rond de 1200 kinderen geboren met een aangeboren hart afwijking. Ongeveer 4 tot 5% van deze kinderen hebben een complexe hart afwijking waarbij het

hart bestaat uit één in plaats van twee kamers (univentriculair). Deze patiënten hebben baat bij een Fontan operatie. Een Fontan operatie is een ingreep waarbij het rechter atrium (en bij recentere ingrepen ook de vena cava) rechtstreeks wordt verbonden met de pulmonale aderen.

Eén van de implicaties van een Fontan circulatie is een verminderde portale bloedtoevoer doordat de veneuze druk verhoogd is en de pomp prestaties van het hart beperkt zijn. De verminderde portale toevoer wordt gecompenseerd door een verhoogde toevoer door de aderen vanaf de lever. In deze studie gingen wij ervan uit dat de microperfusie in verschillende delen van de lever varieert bij Fontan patiënten doordat de toevoer van bloed afwijkend is. Eerder was al aangetoond dat de ADC lager is in de lever van Fontan patiënten. In **hoofdstuk 5** is onderzocht of deze afname wordt veroorzaakt door een echte afname van de diffusie of dat dit een gevolg is van verminderde microperfusie doordat de portale toevoer is verlaagd.

De experimenten toonden aan dat de verlaagde ADC in de lever wordt veroorzaakt door een verlaagde microperfusie bij Fontan patiënten en niet door verlaagde diffusie. De diffusie was vergelijkbaar tussen Fontan patiënten en een controle groep, echter de microperfusie was significant lager bij Fontan patiënten. We zagen ook dat de diffusie afnam naarmate de tijd sinds de Fontan operatie toenam. In andere woorden, het lijkt erop dat fibrose en cirrose langzaam ontwikkelen na een Fontan operatie, en een verminderde perfusie stabiel maar voortdurend aanwezig is. Met IVIM is het mogelijk om deze twee processen van elkaar te onderscheiden op een niet-invasieve manier, wat van groot belang is in de dagelijkse klinische praktijk. Een verlaagde microperfusie gemeten in de lever kan er namelijk op wijzen dat er nadelige veranderingen plaatsvinden in de Fontan circulatie, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van een verstopping. Daarnaast kan de ontwikkeling van fibrose/cirrose in de gaten worden gehouden door regelmatig de diffusie te meten.

Deel 2

In het tweede gedeelte van dit proefschrift is er gekeken naar de mogelijke voordelen van kwantitatieve DWI metingen in de borst. DWI kan worden ingezet om onderscheid te maken of een tumor in de borst goedaardig of kwaadaardig is. Echter, de ADC metingen en ADC afkapwaarden tonen behoorlijke variaties. Naast diffusie is er in tumoren ook een aanzienlijk aandeel microperfusie te vinden. De ADC van tumoren wordt daarom beïnvloed door zowel de diffusie als de microperfusie. ADC waarden nemen toe wanneer er in het meetprotocol wordt gekozen voor kleine b-waarden, omdat

daardoor de microperfusie de overhand neemt. Wanneer er hoge b-waarden worden gekozen dan wordt met name de diffusie gemeten. Een verklaring voor de verscheidenheid aan ADC waarden in de literatuur kan daarnaast worden gevonden in het gebruik van contrastmiddelen. In **hoofdstuk 6** is er daarom in een meta-analyse systematisch gekeken welk effect b-waarden en contrastmiddelen hebben op de uiteindelijke ADC waarde van borsttumoren. De resultaten laten zien dat de ADC van borsttumoren significant wordt beïnvloed door het gebruik van verschillende b-waarden. Dit heeft dus een nadelige invloed op het toepassen van kwantitatieve DWI analyses. De combinatie van $b = 0$ en 1000 s/mm^2 toonde de beste differentiatie tussen goed- en kwaadaardige tumoren. De sensitiviteit was vergelijkbaar tussen combinaties van b-waarden kleiner dan 600 s/mm^2 (91%) en combinaties van b-waarden groter dan 600 s/mm^2 (89%). De specificiteit nam toe van 75% tot 84% wanneer b-waarden groter dan 600 s/mm^2 werden toegepast.

De meta-analyse bevestigde ook dat bij hogere b-waarden een tweede, zeer lage, diffusie component kan worden aangetroffen die wordt veroorzaakt door resterend signaal uit vetweefsel. Een andere observatie was dat de ADC evenredig afnam naarmate de maximale b-waarde toenam, in zowel goed- als kwaadaardige tumoren. Dit bevestigt nog eens dat tumor weefsel gekenmerkt wordt door een aanzienlijk aandeel microperfusie. In de resultaten was geen bewijs te vinden dat contrastmiddelen een significant effect hebben op ADC metingen in borst tumoren.

Op dit moment wordt DWI niet breed ingezet om pathologie in de borst aan te tonen omdat de sensitiviteit en specificiteit lager zijn dan dynamisch contrast versterkte (DCE-) MRI. DWI heeft een sensitiviteit tussen de 84 en 91% en een specificiteit tussen 75 en 84%. DCE-MRI heeft echter een sensitiviteit en specificiteit van 100% en 82,5% respectievelijk in het geval van borsttumoren zonder verkalkingen. Om DWI succesvol te implementeren naast DCE-MRI is het nodig dat de sensitiviteit hoog is en de specificiteit wordt geoptimaliseerd. In **hoofdstuk 7** werd een semiautomatische methode geïntroduceerd voor de analyse van borsttumoren. Met deze methode kan een tumor worden geselecteerd door er een omtrek om heen te tekenen. De beeldpunten (voxels) binnen de omtrek werden automatisch geselecteerd en geïncludeerd in de analyse op basis van een optimale fractie die de beste specificiteit opleverde. Het nieuwe aan de aanpak was dat de diffusie, de microperfusie, en hun verhoudingen tegelijk werden geanalyseerd om op die manier de beste specificiteit te verkrijgen. Een groep van 176 patiënten met borsttumoren waarvan de pathologie bekend was, werd verdeeld in een trainingsgroep (24 tumoren, 12 goedaardig) en een testgroep (139 tumoren, 23 goedaardig). De train-

ingsgroep werd gebruikt om de methode te optimaliseren zodanig dat er een maximaal aantal echt negatieven en een minimaal aantal fout negatieven werd behaald. De testgroep werd gebruikt om de methode te valideren door de sensitiviteit en specificiteit te bepalen door drie onafhankelijke gebruikers.

We zagen dat de resultaten tussen de drie gebruikers vergelijkbaar waren. Dit geeft aan dat de methode onafhankelijk is van de ervaring van de gebruikers. Daarnaast zagen we dat IVIM beter presteert dan de ADC. De sensitiviteit en specificiteit van IVIM waren 91,4% en 49,3%, en voor de ADC 95,1% en 17,4% respectievelijk. Dit geeft aan dat het gebruik van de IVIM voordelen oplevert ten opzichte van de ADC. De verhoogde specificiteit van IVIM resulteerde in een lager aantal fout positieven vergeleken met de ADC. Ook specifieke goedaardige borst tumoren zoals fibroadenomen, die moeilijk te beoordelen zijn met DCE-MRI omdat ze er vaak uit zien als kwaadaardige tumoren, werden door IVIM vaker als goedaardige gekenmerkt vergeleken met de ADC.

DCE-MRI heeft de hoogste negatief voorspelende waarde (NPV) vergeleken met andere beeldvormende technieken, en is in staat om betrouwbaar maligniteiten uit te sluiten (NPV > 98%). Echter de aankleuring van goed- en kwaadaardige tumoren kan veel overeenkomsten tonen en is in sommige gevallen lastig om van elkaar te onderscheiden, in het bijzonder voor BI-RADS 3 en 4 tumoren. Voor deze borsttumoren is het vaak onduidelijk of er sprake is van een goedaardige of kwaadaardige tumor wanneer men alleen afgaat op de aankleuringskenmerken na contrast toediening. In de dagelijkse praktijk ondergaat het merendeel van deze patiënten daarom een invasieve procedure, waarbij er wat weefsel wordt afgenomen uit de tumor (een biopt). Voor deze patiënten kunnen kwantitatieve DWI metingen mogelijk uitkomst bieden.

In **hoofdstuk 8** is er gekeken of de diagnose kan worden verbeterd (specificiteit verhogen) door de semiautomatische methode (die is geïntroduceerd in hoofdstuk 7) te implementeren na DCE-MRI en toe te passen voor deze lastige BI-RADS 3 en 4 borsttumoren. In deze studie werden 120 opeenvolgende patiënten opgenomen met 139 borsttumoren en bekende pathologie.

De sensitiviteit en NPV van DCE-MRI was 100% met een specificiteit van 30,4%. DCE-MRI is daarom in staat om betrouwbaar maligniteiten uit te sluiten. De NPV van IVIM was 57,1% met een sensitiviteit en specificiteit van 92,2% en 52,2%, wat te laag is om maligniteiten betrouwbaar uit te sluiten. Dit betekent dan ook dat IVIM geen vervanger is voor DCE-MRI. Echter, wanneer IVIM werd ingezet als aanvulling op DCE-MRI om moeilijke tumoren te beoordelen, dan verhoogde de specificiteit significant van 30,4% naar 56,5%. In het geval van 11 moeilijk te beoordelen goedaardige

tumoren gaf IVIM het juiste uitsluitsel voor 6 tumoren, waar de ADC maar 1 tumor correct als goedaardige identificeerde. Dit geeft aan dat de semiautomatische methode die wordt toegepast voordelen biedt voor de diagnose van borsttumoren. Daarnaast biedt de methode mogelijk kansen om het aantal invasieve procedures (biopten) te reduceren bij patiënten met moeilijk te beoordelen borsttumoren.

In dit proefschrift zijn de voordelen van het IVIM model beschreven, maar er is ook gekeken naar de beperkingen. Hoewel de ADC breed wordt toegepast, negeert deze parameter waardevolle weefselkenmerken die juist wel met IVIM worden blootgelegd. De verwachting is dat IVIM een grote rol kan spelen om op een niet-invasieve manier de diagnose van borst tumoren te verbeteren, hiervoor is echter meer onderzoek noodzakelijk.



Dankwoord

Op 1 november 2006 begon ik de opleiding tot klinisch fysicus in het UMCG. Onderdeel van de opleiding is o.a. het uitvoeren van een wetenschappelijk project, wat mij goed beviel. Naarmate de opleiding vorderde kwam ik steeds vaker in aanraking met onderzoek en schreef mee aan verschillende manuscripten. In de zomer van 2010, met het eind van de opleiding in zicht, realiseerde ik mij dat ik naast het werk als klinisch fysicus ook graag verder zou willen in het onderzoek. Wat volgde was een gesprek met Prof. Oudkerk en Paul Sijens over de mogelijkheden en enkele maanden daarna de start van een promotietraject met als onderwerp “diffusion-weighted imaging”. Vlak daarna werd ik aangesteld als klinisch fysicus bij radiologie.

Nu, bijna 6 jaar later, ligt er een proefschrift dat er zeker niet was gekomen zonder de hulp en motivatie van anderen.

Allereerst wil ik graag mijn promotor, Prof. Oudkerk, bedanken voor het mogelijk maken van dit proefschrift. De vele discussies en gesprekken hebben me laten zien dat een manuscript toch net altijd nog wat beter kan. De kleurige anekdotes die hierbij aan te pas kwamen hebben daar zeker aan bij gedragen.

Ook Paul, mijn co-promotor, wil ik van harte bedanken voor de uitstekende praktische begeleiding. Wanneer ik een manuscript ter revisie naar je opstuurde had ik het vaak de volgende dag al retour met waardevolle correcties. Je stippelde altijd de perfecte publicatiestrategie uit en gaf de manuscripten altijd nog even die extra zet in de goede richting. Wanneer een manuscript daarna toch niet geaccepteerd werd, lag het in ieder geval niet aan ons, maar zeker aan de reviewers.

De leden van de beoordelingscommissie, Prof. dr. G.A.P. Hospers, Prof. dr. J. Stoker en Prof. dr. T. Leiner, bedankt voor het lezen en beoordelen van dit proefschrift.

Marcel, zonder jou was dit proefschrift er ook zeker niet gekomen. Ik zal de reisjes nooit vergeten die we maakten tijdens mijn stage BMT, in het najaar 2006. Met de fantomen achterin de auto reden we naar Münster, of één van die andere steden met een geschikte CT scanner. Nadat je weer het halve rek aan pepermunt had leeggekocht bij de eerste de beste Esso, vroeg je me wat ik na mijn studie zou willen gaan doen, en of ik misschien interesse had om in opleiding te gaan voor klinisch fysicus in de radiologie. Volgens mij heb ik hier slechts enkele dagen over nagedacht, omdat ik op zoek was naar een richting waarbinnen ik mijn opleiding technische natuurkunde maatschappelijk relevant zou kunnen maken. Tijdens de opleiding klinische fysica en ook daarna heb je me, ondanks mijn overstap naar MRI, altijd gestimuleerd om door te gaan met wetenschappelijk onderzoek. Ik hoop nog vele jaren met je samen te kunnen werken binnen de klinische fysica.

Ook mijn collega's van de klinisch fysica, Arjen, Enouschka, Wim, Karolien, Sèvrin, en sinds kort ook Hinke en Jenny; bedankt voor jullie support in al die jaren, en in het bijzonder ook Peter voor het begeleiden en scannen van patiënten en vrijwilligers. Groep MT, Marcel, Hylko, Vincent, Clement, Wim, Gert, bedankt voor de fijne samenwerking en interesse.

Stella, van harte bedankt voor al de adviezen die je hebt gegeven in de loop der jaren, en het accuraat bijhouden van de reguliere discussies met Oudkerk. De G2 kan zich geen betere researchcoördinator wensen.

Ook alle collega's en kamergenoten van G2, toen en nu, teveel om op te noemen, maar ik doe het toch, Gert Jan, Wout, Daiwei, Peter, Wiard, Jonathan, Volkan, Hendrik, Martijn, Petra, Floris, Marjolein, Monique, Paul, Astri, Karolien, Sèvrin, Wiktor, Kadek, Thomas, Pandji, Wisnu, Yingru, Ying, Jaap, Marjolein, Mieneke, Daniël, Jolanda, Jordy, Marleen, Randy, Merel, Marly, Rozemarijn, bedankt voor de "proofreading" en alle gezelligheid tijdens lunch, congressen, borrels, feestjes en ook gewoon op het werk. Voor diegenen die nog gaan promoveren; veel succes met de laatste loodjes!!

Alle coauteurs, veel dank voor de waardevolle bijdragen aan de manuscripten en constructieve samenwerking. In het bijzonder Monique, ik vond het geweldig samen stukken te schrijven en hoop dat we ook in de toekomst hiermee door kunnen gaan.

Marc, we kennen elkaar nu zo'n 10 jaar en ervaar onze vriendschap als zeer waardevol. Je hebt zeker bijgedragen aan dit proefschrift door je aanhoudende interesse in mijn werk. Ook de film avondjes hebben me er zeker doorheen gesleept.

Eelko, het is alweer even geleden, maar je herinnerde me er altijd aan dat er naast werk ook nog een wereld van ontspanning bestaat. De ski-weekenden en natuurlijk de bands waarin we samen hebben gespeeld, zal ik niet snel weer vergeten.

Douwe, Johanna, Willem, Aukje, Ronald, Wies, Leen, Nanny, alle Heeringa's; jullie getoonde interesse in de afgelopen jaren was van grote steun. En Lolke, ik hoop dan nu toch eindelijk tijd te hebben de Pluto's af te maken.

Bedankt voor de foto's Willem!

Waarde paranimfen, Wout en Gert Jan, met jullie aan mijn zijde ga ik de verdediging met vertrouwen tegemoet. Bedankt voor de organisatie van de laatste dingen de afgelopen weken. Heel veel succes met de afronding van jullie eigen proefschrift!!

Families Dijkstra, Lautenbag, De Jonge, Bootsma, Ribôt, Van der Werff, bedankt voor jullie interesse tijdens de talrijke gezellige familiedagen, weekenden, verjaardagen en feestjes. Ook de skiweekenden met de "koude kant" wisten mijn aandacht positief van het werk te onttrekken.

Mijn ouders wil ik graag bedanken voor hun onbeperkte inzet om mij en mijn broertjes te ondersteunen bij alles wat we ondernemen. Jullie raad en adviezen zijn voor mij altijd van grote waarde geweest. Hoewel wij als Friezen het motto "doch mar gewoan, dan doche jo wol gek genôch" een warm hart toedragen, wisten jullie toch het beste in mij naar boven te halen. Freerk, Annemarie, Durk en Eci en Chris, bedankt voor alle interesse en gezelligheid!

Tenslotte, Gonda, zonder jou had ik het waarschijnlijk al lang opgegeven. Je wist me altijd weer te motiveren met lieve kaartjes en verrassingsweekendjes als een manuscript voor de zoveelste keer met de kerende post terug kwam. Bedankt voor je geduld en steun als ik weer eens de hele avond aan research zat te werken, terwijl Kirsten beneden de papieren uit de kast trok, of een viltstift omgekeerd in de mond had. Ik zie erg uit naar onze volgende kruimel :) Ik hou van jullie.



Bibliography

Publications in peer reviewed journals

1. Quantitative DWI implemented after DCE-MRI yields increased specificity for BI-RADS 3 and 4 breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 2016. Dijkstra H, Dorrius MD, Wielema M, Pijnappel RM, Oudkerk M, Sijens PE.
2. Semi-automated quantitative intravoxel incoherent motion analysis and its implementation in breast diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2016. *May*;43(5):1122-31. Dijkstra H, Dorrius MD, Wielema M, Jaspers K, Pijnappel RM, Oudkerk M, Sijens PE.
3. Quantitative myocardial perfusion with dynamic contrast-enhanced imaging in MRI and CT: theoretical models and current implementation. *BioMed Res Int* 2016. Pelgrim GJ, Handayani A, Dijkstra H, Prakken N, Slart HJA, Oudkerk M, van Ooijen PMA, Vliegenthart R, Sijens PE.
4. Contrast-optimized composite image derived from multigradient echo cardiac magnetic resonance imaging improves reproducibility of myocardial contours and T2* measurement. *MAGMA*. 2016 Feb;29(1):17-27. Triadyaksa P, Handayani A, Dijkstra H, Aryanto KY, Pelgrim GJ, Xie X, Willems TP, Prakken NH, Oudkerk M, Sijens PE.
5. The Fontan circulation and the liver: A magnetic resonance diffusion-weighted imaging study. *Int J Cardiol*. 2015 Sep 28;202:595-600. Wolff D, van Melle JP, Dijkstra H, Bartelds B, Willems TP, Hillege H, van den Berg AP, Ebels T, Sijens PE, Berger RM.
6. Intermodel agreement of myocardial blood flow estimation from stress-rest myocardial perfusion magnetic resonance imaging in patients with coronary artery

- disease. *Invest Radiol.* 2015 Apr;50(4):275-82. Handayani A, Triadyaksa P, Dijkstra H, Pelgrim GJ, van Ooijen PM, Prakken NH, Schoepf UJ, Oudkerk M, Vliegenthart R, Sijens PE.
7. Effect of b-value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014 Nov;24(11):2835-47. Dorrius MD, Dijkstra H, Oudkerk M, Sijens PE.
 8. The Cumulative Risk of Multiple CT Exposures Using Two Different Methods. *Health Phys.* 2014 Apr;106(4):475-83. Dijkstra H, Groen JM, Bongaerts FA, van der Jagt EJ, de Bock TG, Greuter MJ.
 9. Clinical implications of non-steatotic hepatic fat fractions on quantitative diffusion-weighted imaging of the liver. *PLoS One.* 2014 Feb 4;9(2):e87926. Dijkstra H, Handayani A, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE.
 10. Quantitative and qualitative assessment of structural magnetic resonance imaging data in a two-center study. *BMC Med Imaging.* 2012 Aug 6;12:27. Chalavi S, Simmons A, Dijkstra H, Barker GJ, Reinders AA.
 11. Effects of microperfusion in hepatic diffusion weighted imaging. *Eur Radiol.* 2012 Apr;22(4):891-9. Dijkstra H, Baron P, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE.
 12. A model for quantitative correction of coronary calcium scores on multidetector, dual source, and electron beam computed tomography for influences of linear motion, calcification density, and temporal resolution: a cardiac phantom study. *Med Phys.* 2009 Nov;36(11):5079-88. Greuter MJ, Groen JM, Nicolai LJ, Dijkstra H, Oudkerk M.
 13. Coronary calcium mass scores measured by identical 64-slice MDCT scanners are comparable: a cardiac phantom study. *Int. J. Cardiovasc Imaging* 2009. Dijkstra H, Greuter MJW, Groen JM, Vliegenthart-Proença R, Renema WKJ, de Lange F, Oudkerk M.
 14. Threshold adjusted calcium scoring using CT is less susceptible to cardiac motion and more accurate. *Med Phys.* 2009 Feb;36(2):438-46. Groen JM, Dijkstra H, Greuter MJW, Oudkerk M.
 15. 64 slice MDCT generally underestimates coronary calcium scores as compared to EBT: a phantom study. *Med Phys.* 2007 Sep;34(9):3510-9. Greuter MJW, Dijkstra H, Groen JM, Vliegenthart R, de Lange F, Renema WKJ, de Bock GH, Oudkerk M.

Oral presentations (as presenter)

1. *European Congress of Radiology, Vienna, 2016.* Inter-observer agreement of semi-automated quantitative lesion analysis in breast diffusion-weighted imaging. Dijkstra H, Dorrius MD, Wielema M, Jaspers K, Pijnappel RM, Oudkerk M, Sijens PE.

2. *Radiologendagen, 's Hertogenbosch, 2015 (invited lecture)*. Veilige implementatie van een nieuwe modaliteit. Dijkstra H.
3. *European Congress of Radiology, Vienna, 2015*. Breast lesion differentiation by 3-parameter IVIM analysis. Dijkstra H, Dorrius MD, Wielema M, Oudkerk M, Sijens PE.
4. *European Congress of Radiology, Vienna, 2013*. Clinical implications of fatty liver on hepatic diffusion-weighted imaging studied in healthy subjects. Dijkstra H, Handayani A, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE.
5. *Radiological Society of North America 98th Annual Meeting, Chicago, 2012*. Gd-EOB-DTPA affects hepatic diffusion weighted imaging (DWI). Dijkstra H, Oudkerk M, Handayani A, Kappert P, Sijens PE.
6. *Radiological Society of North America 98th Annual Meeting, Chicago, 2012*. Comparison of the fast diffusion component in intravoxel incoherent motion (IVIM) modeled hepatic diffusion-weighted imaging (DWI) and perfusion MRI. Dijkstra H, Oudkerk M, Handayani A, Kappert P, Sijens PE.
7. *European Congress of Radiology, Vienna, 2012*. Effects of Gd-EOB-DTPA on hepatic diffusion weighted imaging (DWI) based on the mono- and bi-exponential model. Dijkstra H, Oudkerk M, Kappert P, Sijens PE.
8. *Radiological Society of North America 97th Annual Meeting, Chicago, 2011*. The Role of Perfusion Artifacts in Hepatic Diffusion-weighted Imaging: The Requirement of a Multi-exponential Approach. Dijkstra H, Baron P, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE.
9. *International Radiation Protection Association, Helsinki, 2010*. Radiation-induced cancer risk from recurrent CT scanning. Dijkstra H, Groen JM, Bongaerts AHH, van der Jagt EJ, Greuter MJW.
10. *European Congress of Radiology, Vienna, 2010*. Apparent Diffusion Coefficient of Normal Liver Tissue Depends on Measurement Location. Dijkstra H, Kele P, Dorrius MD, Kappert P, Baron P, Oudkerk M, Sijens PE.
11. *Nederlandse Vereniging voor Stralingshygiëne, Scheveningen, 2010*. Radiation-induced cancer risk from recurrent CT scanning. Dijkstra H, Groen JM, Bongaerts AHH, van der Jagt EJ, Greuter MJW.
12. *Radiological Society of North America 94th Annual Meeting, Chicago, 2008*. Quality parameters measured on four mammography systems: NPS, MTF and DQE. Dijkstra H, Greuter MJW, Visser R, van Engen R, Oudkerk M.
13. *European Society of Cardiac Radiology, Rome, 2008*. Coronary calcium mass score determination on 64-MDCT systems as compared to the physical calcium mass value. Dijkstra H, Greuter MJW, Vliegthart R, Oudkerk M.



Curriculum Vitae

Hildebrand Dijkstra werd op 12 maart 1983 geboren te Smallerland, en groeide op in het kleine Friese dorp Sumar. Na twee jaar middelbare school in Burgum, vervolgde hij zijn opleiding in Drachten op het CSG Liudger, locatie De Raai, waar hij zijn VWO diploma behaalde in 2001. Aansluitend begon hij de studie Technische Natuurkunde aan de Rijksuniversiteit Groningen, na drie jaar aangevuld met de specialisatie Biomedische Technologie. Op 30 september 2006 slaagde hij voor het doctoraal examen. In datzelfde jaar behaalde hij ook het Stralingsdeskundigheids niveau 3.

Op 1 november 2006 begon hij als klinisch fysicus in opleiding bij de afdeling radiologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Na verschillende projecten en stages bij o.a. de Isala Klinieken en het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) ronde hij vier jaar later de opleiding met succes af.

Aansluitend werd hij in februari 2011 aangenomen als klinisch fysicus bij het UMCG. In deeltijd startte hij tevens een promotietraject met als hoofdonderwerp “diffusion-weighted imaging”. In 2012 verscheen de eerste publicatie in het internationale tijdschrift *European Radiology*. Het werk beschreven in dit proefschrift heeft hij gepresenteerd op verschillende nationale en internationale congressen zoals het European Congress of Radiology (ECR), in Wenen, en de Radiological Society of North America (RSNA), in Chicago.

Op dit moment is hij aangesteld als klinisch fysicus in het UMCG en zal vanuit deze functie ook betrokken blijven bij uitvoer en ondersteuning van toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

