

## **Medische ultrageluidstechniek: innovatief bij het leven !**

Rede  
uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van bijzonder hoogleraar  
in de Medische Ultrageluidstechniek  
vanwege de Stichting Nijmeegs Universiteitsfonds  
aan het UMC St Radboud van de  
Katholieke Universiteit Nijmegen  
op vrijdag 11 januari 2002

**Johannes Maria Thijssen**

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

### **Inleiding**

De fysica is de "wetenschap die zich bezighoudt met alle verschijnselen in de natuur, waarbij geen chemische veranderingen optreden". Deze definitie kunt u vinden in het Groot Woordenboek der Nederlandse taal. Voor velen onder u is dit wellicht een pretentieuze definitie. Echter ze geeft mijns inziens aan dat het niet zo vreemd is, dat de fysica een basis vormt van veel kennis.

Persoonlijk acht ik het van groot belang aan de genoemde definitie toe te voegen dat de fysica erop gericht is door nauwkeurige observaties en doelgerichte experimenten de wetmatigheden in natuurverschijnselen te achterhalen en ik reken daar ook de Geneeskunde bij.

Ik wil u graag nog wat verder geleiden in de fysica. Deze tak van de wetenschap is dus veel omvattend, zoveel zelfs dat het gewenst is een groot aantal subdisciplines te onderscheiden. Van belang zijn hier de Biofysica: de toepassing van fysische methoden en wetten op biologische systemen. Een bijzonder deel van die Biofysica wordt gevormd door de Medische Fysica: dit is de bestudering van de mens in gezonde conditie. Tenslotte, de Klinische fysica, deze houdt zich bezig met de zieke mens en wel binnen de setting van de geneeskunde

### **Medische Fysica**

De geschiedenis van de fysica in de geneeskunde is oud, maar is in ieder geval begonnen met de ontdekking van de Röntgenstraling en later de radioactiviteit. Maar ook, en zeker niet te vergeten met de Leidse fysioloog Willem Einthoven (1860 - 1927), die in 1924 de Nobel prijs kreeg voor zijn ontwikkeling van de snaargalvanometer waarmee hij de elektrische verschijnselen kon meten die de hartactie veroorzaken: ofwel het Elektrocardiogram, ECG, tegenwoordig meestal het "hartfilmpje" geheten. Hij deed dat zelfs telemetrisch, een woord dat toen nog niet bestond: via een telefoondraad werden de elektronische ECG signaaltjes naar de galvanometer op zijn laboratorium gestuurd; kilometers ervandaan.

Na de 2<sup>e</sup> wereldoorlog werd op diverse medische Faculteiten het vak Medische Fysica geïntroduceerd, vooral door de voortrekkersrol van professor Burger in Utrecht. Een discipel van hem, Ton Vendrik werd in 1951 benoemd tot lector op onze pas opgerichte Medische Faculteit. Het was en is nog steeds één van de basisvakken in de opleiding Geneeskunde. Mijn eerste kennismaking met de Medische Fysica was in 1963, ik ging aan het eind van mijn kandidaatsstudie Technische Natuurkunde aan de TH in Delft op zoek naar een onderzoeksstage en mogelijk afstudeerdocent. Mijn zoektocht was gericht op een niet-technische opdracht en zo kwam ik na een enkel gesprek als student in de afdeling Medische Fysica op de Faculteit Geneeskunde van de KUN.

Het boeiende van het onderzoek dat daar door Vendrik en Eijkman werd uitgevoerd, was dat het de Fysische/Mathematische concepten ontwikkelde in de 2<sup>e</sup> wereldoorlog, vanuit de oorlogsindustrie dus, toe wilde passen op het menselijk waarnemen. Deze tak van wetenschap werd dan ook spoedig aangeduid als Psychofysica. Ik heb daar na mijn afstuderen, gedurende mijn promotieonderzoek, een bijdrage aan mogen leveren en mijn belangstelling voor het zien, het oog als kijkinstrument, werd daarmee gevestigd. Intussen is het aardig te mogen vaststellen dat de genoemde concepten uit defensie technologie zoals: "Hit rate" en "False alarm rate", in het Nederlands vertaald als: "Raak kans" en "Loos alarm kans" in de Geneeskunde zijn vervangen door "Sensitiviteit" en "Specificiteit" en veel worden gebruikt om de effectiviteit van een nieuwe methode of een medicijn in vast te leggen.

### **De Klinische Fysica.**

Nu komen we op de verdere evolutie van de Fysica, namelijk van Medische Biofysica naar Klinische Fysica: niet zolang na de 2<sup>e</sup> wereldoorlog werden de contacten tussen Medisch Fysici en Artsen zo stevig aangehaald, en ook kwam zoveel ingewikkelde apparatuur het ziekenhuis binnen, dat de behoefte ontstond aan fysici op de klinische afdeling zelf. Een van de eerste vakgebieden was de Radiodiagnostiek. Men wist al enige tijd van de "stralingsziekte" en de fysica werd te hulp geroepen om

zorg te dragen voor de veiligheid (voor personeel en patiënt) maar ook voor de kwaliteitsbewaking. Een sprekend voorbeeld van deze categorie van fysici is dr. Wim Herstel, die al in 1951 op de Radiologie in Leiden ging werken. Steeds meer specialisten, met name in de academische ziekenhuizen, trokken in de zestiger jaren fysici aan: de Nucleaire Geneeskunde, de Oogheelkunde, de Audiologie (binnen de KNO), de Radiotherapie, enz.

Toen in 1973 de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica werd opgericht telde deze reeds 45 leden en niet alleen in de Academische Ziekenhuizen! Steeds meer grotere ziekenhuizen stelden Klinisch Fysische Diensten in waar een of meerdere klinisch fysici de introductie en het gebruik van ingewikkelde diagnostische of therapeutische methoden begeleidden en een belangrijke rol in veiligheid en kwaliteitsborging op zich namen. In de wet BIG, d.i. de wet Beroepen in de Gezondheidszorg, is dit naar verwachting binnenkort een erkende beroepsgroep van binnen de categorie van Medisch Ondersteunende Specialisten. De Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica telt op dit moment 320 leden.

Heel kort en bondig gezegd is dit te omschrijven als: kijken met onhoorbaar geluid of zoals één van onze Nederlandse pioniers, ir. Jan Somer<sup>1</sup>, in het allereerste naslagwerk over Medisch Ultrageluid in 1974 heeft geschreven: "Zien met geluid begint waar het horen ophoudt". De vraag die u zich nu zult stellen is: wanneer, of zelfs waarom houdt het horen dan op? Om dat te kunnen begrijpen moeten we enkele begrippen uit een onderdeel van de Fysica introduceren en wel uit de "Trillingsleer". Geluid is net als licht een periodiek verschijnsel, aangeduid met trilling. Als geluid zich voortplant neemt de dichtheid van de materie periodiek toe en weer af. De frequentie waarmee dat gebeurt bepaalt de toonhoogte die wij waarnemen. Dus, als we de A van een viool aanstrijken, horen we een toon die overeenkomt met 440 trillingen per seconde, aangeduid als 440 herz (Hz). Maken we de snaar 2x zo kort dan horen we een toon die precies een octaaf hoger is 880 Hz dus. Het zal u wellicht bekend zijn, dat Pythagoras, rond 500 v. Christus, van dit fenomeen reeds melding maakte. We weten nu wat geluid is: een trilling van materie, dus van de snaar en die wordt overgedragen aan de lucht. Echter het menselijk gehoor is slechts geschikt voor een beperkte schaal van toonhoogten: van ca. 20 Hz tot 20.000 Hz en dan ook nog op zeer jonge leeftijd! Andere diersoorten, bijv. olifanten horen juist nog lagere frequenties dan wij en vleermuizen horen juist veel hogere frequenties. Wij noemen dat respectievelijk "infrason geluid" en "ultrason geluid". Het geluid met hoge frequenties nu, het ultrageluid, wordt toegepast in de medische diagnostiek en ook in de behandeling, vandaar de titel van mijn oratie: Medische Ultrageluidstechniek.

Er zijn diverse mogelijkheden waarmee het principe van "zien met geluid" kan worden geïllustreerd; voor de ervaren zeilers onder u is er het echolood waarmee de diepte van de vaargeul kan worden bepaald. Heel eenvoudig: je stuurt een kort "piepje" ultrageluid het water in en na enige tijd komt een echo van de bodem terug. In het meest ingewikkelde echolood instrument wordt zowel de tijd tussen zenden en ontvangen van het ultrageluid, alsook de gemiddelde temperatuur van het water gebruikt om de diepte te bepalen. Een tweede voorbeeld, nu voor degenen onder ons die in de naoorlogse jaren zeer gelukkig waren met ééndaagse schoolreisjes: de bekende echoput in Apeldoorn. Je moest een kort geluid roepen, meestal was dat "hallo" en na een fractie van een seconde kwam een "hallo" uit de diepte. Kinderen uit de hoogste klassen konden dan een schatting van de diepte van de put maken, zij wisten dat de snelheid van het geluid 330 m/s is. In lucht tenminste, maar in de watersport, en het zal geen verassing zijn, ook in de geneeskunde is de snelheid van het geluid veel hoger: ruim 1500 m/s, ofwel 1,5 mm per één miljoenste seconde. Dat komt omdat behalve de Waal ook het menselijk lichaam vrijwel geheel is gevuld met water en vandaar die hoge snelheid.

Het moge duidelijk zijn, dat we de ingrediënten voor de diagnostiek met ultrageluid te pakken hebben: een geluidsbron, die korte piepjes maakt, een medium waarin die zich voortplanten en reflecterende structuren die echo's in de richting van de bron weerkaatsen. Als we nu een geluidsbron hebben, die de echo's ook kan registreren, is de cirkel gesloten. We kunnen dan met de ons bekende geluidssnelheid precies meten op welke diepte reflecties optreden, ook hoe groot een object in voorachterwaartse richting is. Immers de achterkant van het object zal ook een echo leveren, omdat in het algemeen geen totale reflecties optreden in het lichaam. Het ultrageluid gaat dus het lichaam door en, hoewel het steeds zwakker wordt, registreren we een opeenvolgende reeks van echo's op de overgangen tussen

verschillende soorten van weefsels en zelfs ook vanuit de weefsels zelf.

Dit is dus het principe: we hebben een soort ultrasone camera in de hand, die ultrageluid zowel uitzendt als ontvangt. Dat ultrageluid kunnen we met geen mogelijkheid horen: de frequenties zijn hoger dan 1 miljoen trillingen er seconde, ook wel aangeduid met 1 mega herz (1 MHz). Waarom is nu zo'n hoge frequentie nodig? Heel simpel gezegd: omdat de dokter de kleinst mogelijke anatomische details wil zien. Een voorbeeld: tegen de achterkant van het oog liggen het netvlies en het vaatvlies, deze zijn respectievelijk 0,2 en 0,5 mm dik. De oogarts wil die twee vliezen liefst wel graag kunnen onderscheiden. Daarvoor moet de golflengte van het ultrageluid minder dan 0,2 mm zijn. Dit komt overeen met een frequentie van het ultrageluid van 10 MHz. Voor minder "doet" hij het niet dus.

Als de vraag alleen zou zijn hoe dik die oogvliezen zijn, dan kan een eenvoudig echolood volstaan. Dit nu is precies wat zich zo'n 50 jaar geleden heeft afgespeeld: er was een soort echolood ontwikkeld voor het testen van metalen gietstukken, kanonnen, reactorvaten, e.d., dit werd NDT onderzoek genoemd: "niet-destructief testen". In de vijftiger jaren kwam men op het idee dit apparaat te gebruiken voor de bio-industrie: de "Speckdickemesser" van de firma Krautkrämer in Keulen, u begrijpt het wel: de varkensmesterij !. Ook in de Geneeskunde, met name in de Neurologie, was Marinus de Vlieger<sup>2</sup> uit Rotterdam al in 1956 ditzelfde apparaat gaan gebruiken voor het opsporen van hersenbloedingen en tumoren. In het UMCN werden begin zestiger jaren door dr. Nan Krijgsman<sup>3</sup> van Kindergeneeskunde en de eerste fysicus op Oogheelkunde, drs. Nico van de Laar, dezelfde apparaten gekocht voor het onderzoek van pasgeboren kinderen met verdenking van een waterhoofd, respectievelijk van oogtumoren.

Dit eenvoudige principe van het echolood ligt nog steeds ten grondslag aan de moderne medische ultrageluidsapparatuur, maar dan duizend maal ingewikkelder, verfijnder, krachtiger. Niettemin wil ik nog even stilstaan bij de begintijd, de zestiger jaren. Immers in 1968 toen ik als bijna gepromoveerde fysicus ging werken op de afdeling Oogheelkunde van het St. Radboudziekenhuis, kreeg ik als erfenis het inmiddels bekende apparaat van de firma Krautkrämer en de opdracht daarmee de diagnostiek op te zetten. Het was toen wel duidelijk dat je ermee in een oog kon "kijken", ook al was het troebel door ziekte of ongeval, maar dat er meer mee kon worden gedaan lag nog volledig open.

Wat was het geval, in enkele Europese klinieken, in Turku, Berlijn en later vooral ook in Wenen, was door verificatie met pathologisch onderzoek komen vast te staan dat niet alleen de aanwezigheid van echo's in een oog maar ook het patroon van die echo's diagnostische informatie bevatten. Een met deze kennis getrainde waarnemer zou dus een zogenaamde differentiaal diagnose kunnen stellen: niet alleen de aanwezigheid van een tumor, maar ook de soort tumor zou dan wellicht daarmee kunnen worden vastgesteld.

Dit besef drong langzaam maar zeker door in de medische literatuur en ik kan u verzekeren dat dit voor mij al die jaren de belangrijkste uitdaging voor mijn werk is geweest: immers als een zeer ervaren diagnost in staat is deze prestatie te leveren op grond van zijn eigen waarneming van echopatronen, dan moet dat een computer, die slim geprogrammeerd is, uiteindelijk ook lukken en misschien nog wel beter ook. Immers die ervaringskennis berust mede op objectiveerbare criteria en als die eenmaal bekend zijn is het slechts een kwestie van tijd om het juiste computer algoritme te bedenken.

Er was en, in zekere mate, is toch nog steeds een probleem: tijdens een diagnostisch onderzoek neemt de arts gedurende de 15 á 30 minuten dat dit duurt zo'n 15 beelden per seconde waar, dat zijn er dus vele duizenden! Het was dus van groot belang dat de computer alleen de meest relevante beelden aangeboden zou krijgen anders was het, zeker in de begintijd, letterlijk een onbegonnen werk met de toen beschikbare computers.

Alvorens dit onderwerp verder uit te diepen wil ik eerst enkele technische ontwikkelingen van de apparatuur toelichten. Tot hier toe heb ik slechts uiteengezet hoe ik met een eenvoudig "echolood" in het lichaam kan kijken. De ultrageluidcamera is een soort potlood, meestal de "transducent" genoemd, dat ultrageluid maakt en ook weer de echo's kan registreren. Eigenlijk kijk je dan als het ware langs één lijn, in één richting. Het is dus een ééndimensionale afbeelding die ik op de monitor zie, van een reeks echo's achter elkaar, van steeds diepere structuren. Dan kunt u zich voorstellen dat het heel moeilijk is om een 3-dimensionaal object van veelal onbekende vorm, afmetingen en samenstelling in kaart te brengen. In een oog, dat normaal geheel met een doorzichtige gel, het glasachtige lichaam, is gevuld lukt dat tot op zekere hoogte. Andere organen zijn veel complexer en er waren al vanaf begin vijftiger

jaren laboratoria, vooral in de VS, waar knappe ingenieurs trachten 2-dimensionale beelden te verkrijgen. De transducent werd daartoe in een mechanische constructie geklemd en in één vlak bewogen. Deze beweging werd elektronisch gevolgd en de echo's werden als lichtpuntjes op het beeldscherm afgebeeld. Deze techniek werd eind zestiger jaren ook door mijzelf uitgewerkt voor de oogheelkunde<sup>4</sup>, o.a. met hulp van de groep Elektronica van de afdeling Medische Fysica, o.l.v. ing. Johan Bakker, Dit was een omslachtige techniek vanwege het feit dat ultrageluid van zeer hoge frequenties zich vrijwel niet door de lucht kan voortplanten. Het was dus nodig een soort waterbad op het hoofd van de patiënt te plakken, met daarin wel een halve liter water. U kunt zich voorstellen dat dit oogonderzoek wel eens in een debacle uitliep. De beelden leverden niettemin in het algemeen de gewenste 2-D informatie op, zelfs van 2 ogen tegelijk.

Verdere ontwikkelingen gingen in de richting van echte ultrageluidcamera's: motorisch aangedreven spiegels of transducenten konden wel vijftien 2-D beelden per seconde produceren, die op een omgebouwde TV-monitor werden afgebeeld: een fantastische ontwikkeling. Deze wordt meestal aangeduid als; "real-time scanning", je kijkt met een ultrasone camera in het lichaam en ziet alle veranderingen door bewegingen van de transducer of bijvoorbeeld door de hartslag direct op het scherm.

Met een aantal studenten van de TU in Eindhoven en met uitstekende hulp van de Instrumentele Dienst van onze faculteit heb ik het genoeg gehad een dergelijk echosysteem voor onderzoek van het oog te kunnen ontwikkelen. Het bevatte enkele parabolische spiegels en een roterende vlakke spiegel. Dit systeem leverde 25 beelden per seconde en het was gesynchroniseerd met een televisie monitor. In 1980 konden wij het prototype demonstreren op een internationaal congres<sup>5</sup> dat ik hier in Nijmegen organiseerde. Dit prototype werd verder ontwikkeld met de firma Oldelft.

Een geheel andere weg werd ingeslagen door ir. Jan Somer<sup>6</sup> bij het Medisch Fysisch Instituut van TNO: hij zaagde een rechthoekige transducent in een groot aantal strookjes en liet deze in een bepaalde tijdsfasering kort na elkaar actief worden, de "phased array" transducent. Daarmee kon hij 25 sectorvormige beelden per seconde produceren zonder bewegende onderdelen. Dit was een echte doorbraak, in 1968, die helaas bij de Nederlandse industrie geen gehoor vond. Momenteel is wel de helft van de ultrageluidsapparatuur volgens dit principe ontworpen.

Ook op de nog jonge medische faculteit Rotterdam, op het Thorax Centrum, werd gewerkt aan een elektronisch werkend systeem. Prof. Klaas Bom<sup>7</sup> liet de elementen van de transducent na elkaar werken waardoor een rechthoekig beeld wordt gevormd, de z.g. "linear array" transducent. In 1971 kon met dit instrument voor het eerst een live beeld van het kloppend hart van een vrijwilliger worden gedemonstreerd. Ook hier was sprake van een doorbraak, die door de firma Organon Technika werd gecommmercialiseerd en door veel andere firma's in licentie werd genomen.

Inmiddels is de techniek aanzienlijk verder tot ontwikkeling gekomen, met name door de enorme vooruitgang in de halfgeleiders, de chiptechnologie. Al de 64, of zelfs 128 elementjes van een array transducent hebben nu een compleet zend- en ontvangst gedeelte en de echo informatie wordt in digitale vorm door een krachtige computer verwerkt. Dit is reeds een indrukwekkende prestatie te noemen, maar het gaat nog verder: het is zelfs mogelijk in 2 of in 4 richtingen gelijktijdig te kijken. Daarmee wordt het mogelijk zo'n 200 complete echobeelden per seconde te maken, veel meer natuurlijk dan we met het oog kunnen waarnemen. U zult zich afvragen waar dat dan wel voor nodig is. Wel, als we het hart onderzoeken hebben we te maken met een bewegend orgaan. Dat is nog niet alles, de kleppen in het hart en in de lichaamsslagaders bewegen zo snel dat we, vooral bij kleine kinderen, die 200 bld/s ook nodig hebben om die bewegingen goed te kunnen registreren. Het echoapparaat heeft een groot beeldgeheugen waarin alle beelden gedurende een aantal seconden worden opgeslagen, we noemen dat een cineloop, ofwel een videoclip in modern jargon. Deze kunnen we dan vertraagd afspelen. Omdat ook het elektrocardiogram het hartfilmpje, wordt geregistreerd en op het beeldscherm wordt weergegeven, kunnen we steeds zien op welk moment in de hartcyclus we de echobeelden aan het bekijken zijn. Kortom de klok van het apparaat is gerelateerd aan de hartwerking.

Een totaal andere ultrageluidstechniek werd parallel aan de reeds geschetste beeldvormende technieken tot ontwikkeling gebracht. Hiervoor gaan we terug tot halverwege de 19<sup>e</sup> eeuw. De Oostenrijkse fysicus Christiaan Doppler had een verklaring gevonden voor de observatie dat spectrale lijnen in het sterrenlicht iets naar het rood verschoven waren in vergelijking tot die in het licht dat we hier op aarde

konden produceren. Zijn verklaring was dat dit kwam omdat de sterren van ons af bewegen. Doppler voorspelde, op grond van het golfkarakter van zowel licht als geluid, dat een verschuiving van de waargenomen toonhoogte van een bewegende geluidsbron zou moeten optreden. De Nederlandse fysicus, Buys Ballot<sup>8</sup> wilde bewijzen dat dit niet juist was. In 1845 deed hij een doorslaggevend experiment: hij plaatste een trompetter op het snelst mogelijke voertuig in die tijd: een trein en wel op de lijn van Utrecht naar Maarssen. Helaas voor hem bleek Doppler gelijk te hebben: enkele heren met een absoluut gehoor, konden met zekerheid vaststellen dat de toon geproduceerd op een tegemoetkomende trein hoger is en op een verdwijnende trein lager.

Wat heeft deze historische gebeurtenis nu met ultrageluiddiagnostiek te maken? Wel, als we het ultrageluid instralen op een bloedvat kunnen we echo's registreren die worden veroorzaakt door de rode bloedcellen. Die zijn heel klein maar er zijn er heel veel van. De echo's zijn daardoor toch sterk genoeg en hebben een frequentie, een toonhoogte, die hoger of lager is, afhankelijk van de richting van de bloedstroom, dan de frequentie die door de transducent wordt uitgezonden. Met eenvoudige elektronica kunnen we de verschilfrequentie, die we de "Doppler verschuiving" noemen, hoorbaar en zichtbaar maken. Hoorbaar omdat die Dopplerverschuiving nu net wel in het hoorbare gebied valt van ons oor: zo tussen de 100 en 2000 Hz, afhankelijk van de snelheid waarmee het bloed stroomt. Het interessante is nu dat we door te luisteren kunnen vaststellen of er bijv. een vaatvernauwing aanwezig is, immers door die vernauwing moet het bloed veel sneller stromen dan door een gezond bloedvat met een grotere diameter.

Inderdaad waren in de tachtiger jaren veel artsen en laboranten zeer getraind in het beluisteren van die Doppler "geruisen", zij konden zelfs horen in welk bloedvat werd gemeten! U zult begrijpen dat ook in dit gebied de techniek de geneeskunde te hulp is gekomen. De chiptechnologie maakte het mogelijk de Doppler geruisen kwantitatief te analyseren in een zogenaamde "spectraal" analyse, het sonogram genoemd. Rond 1985 ging deze ontwikkeling een belangrijke stap verder: de Doppler verschuiving kon zo precies worden gemeten (bijv. Hoeks<sup>9</sup>), dat in het gehele vlak van het gewone echobeeld de snelheid van het bloed in kleur kon worden weergegeven: de "kleuren Doppler" afbeelding werd geboren. Om te voorkomen dat de sterke signalen van de vaatwanden of de hartwand het Doppler beeld te veel zouden verstoren werden de lage Doppler frequenties niet weergegeven, in vaktermen: uitgefilterd door een "wand" filter.

Een tiental jaren later kwam men tot het besef dat het toch wel interessant zou zijn de snelheid van beweging van de hartwanden zichtbaar te maken. De aanpak kunt u zich voorstellen: alleen de sterke Doppler signalen met een lage Doppler verschuiving moeten dan in kleur worden weergegeven. Deze techniek wordt genoemd: "Tissue velocity imaging": 2-D kleuren afbeelding van de weefselbewegingen. Dit leverde prachtige gekleurde beelden van het hart op, maar die kleuren veranderen bliksemsnel gedurende de hartslag. Immers het hart contraheert en dilateert voortdurend. Tevens werd aan deze afbeeldingstechniek de mogelijkheid toegevoegd om nauwkeurig de snelheid op één plaats op het hart in het verloop van de tijd te vervolgen. Deze techniek wordt momenteel door drs. Livia Kapusta<sup>10</sup> van ons Kinderhartcentrum gebruikt om vroegtijdig hartschade op te sporen, die kan ontstaan door de chemotherapie bij kinderen die lijden aan leukemie.

### **Weefselkarakterisering met ultrageluid.**

Ik kom nu graag terug op mijn eerdere opmerking omtrent die artsen die in het verleden aan de echopatronen konden zien wat voor afwijking zich in de patiënt bevond. Zo'n 25 jaar geleden was ik overtuigd dat dat slechts voor weinigen, de toegewijden, zou zijn weggelegd.

De kennis en ervaring in technische vorm gieten en de diagnostische mogelijkheden objectiveren en zelfs uitbreiden was en is nog steeds mijn motivatie. Wat is nu de weg om dat te bereiken? Daarvoor zijn twee mogelijkheden te onderscheiden. In de eerste plaats de analyse van echosignalen en beelden, zoals die getoond worden aan de onderzoeker, of, als tweede mogelijkheid, een analyse rechtstreeks van de echosignalen die transducent opvangt, van de ruwe data dus.

Optie 1 heeft als grote voordeel dat de computer kennis verzamelt over en analyse kan doen met exact dezelfde informatie als de arts ter beschikking heeft. Een groot nadeel is, dat die informatie in sterke mate beïnvloed is door de kenmerken van het echoapparaat. Anders gezegd: als je goed kijkt zien de beelden gemaakt met apparaten van verschillende firma's er in detail anders uit. Wij hebben niettemin

in de begintijd deze benadering gevolgd, waarbij ik wil opmerken voor de insiders, dat we enkele correcties in de computerprogramma's hadden opgenomen zodat we toch redelijk algemene uitspraken konden doen. Recent hebben we deze benadering nog verder verdiept en toegepast op 2-dimensionale beelden, (o.a. Verhoeven<sup>11</sup> en Valckx<sup>12</sup>). De resultaten van de analyse werden dan in kleur over het oorspronkelijke echobeeld geprojecteerd, we noemen dit parametrische beelden. Als conclusie zou ik hierover willen zeggen dat we wel afwijkingen konden opsporen, maar dat de eenduidigheid te gering was. Anders gezegd de parametrische kleurenbeelden waren vaak niet specifiek te relateren aan één soort van afwijking. In vaktermen: hoge sensitiviteit, te lage specificiteit.

De tweede benadering van weefsel karakterisering berust zoals gezegd op analyse van de ruwe echosignalen. Wat is hiervan de potentie: in de eerste plaats kunnen de invloeden van de transducent en de apparatuur daarmee goed worden gecorrigeerd. We kijken dan dus naar de echte relatie tussen eigenschappen van het weefsel in de patiënt met de kenmerken van de echosignalen. Dit lijkt voor de hand liggend, maar wij hebben bij toeval ontdekt dat dit belangrijk is. In 1978 was een student natuurkunde, Marius Cloostermans<sup>13</sup>, tot de ontdekking gekomen dat de verzwakking van ultrageluid in tumoren afhankelijk was van de hoeveelheid water in de waterbak waarin hij het weefsel plaatste. Hoe meer water hoe verder de transducent zich boven het weefsel bevond en hoe meer de meetresultaten gingen afwijken. Samen met drs. Wim Verhoef, een meer theoretisch ingestelde fysicus, is hij precies gaan uitzoeken hoe dat komt. Zij hebben daarvoor een computersimulatie programma ontwikkeld waarmee precies de transducent en de meetcondities konden worden nagebootst<sup>14</sup>. U raad het al: dit was een schot in de roos en toen wij in 1983 de resultaten op een congres in Washington naar voren brachten bleken wij voorop te lopen in onze kennis en konden wij de resultaten van diverse andere groepen in de wereld verklaren. Later hebben Bernard Oosterveld<sup>15</sup>, Norbert Vasen en Eric Jacobs<sup>16</sup> verder gewerkt aan de computerprogramma's zodat we ook array transducenten en ook de eigenschappen van de echobeelden konden berekenen en daarmee als het ware konden experimenteren, zonder patiënten dus.

Terug naar de analyse van de ruwe data: wat voor relaties kunnen we dan analyseren zult u vragen. Daarvoor is het nodig de relatie tussen een kort piepje ultrageluid en de daarin voorkomende ultrageluidfrequenties te beschouwen. Een geluid dat voortduurt heeft in het ideale geval maar 1 frequentie, bijv. 5 Miljoen herz (5 MHz). Echter een geluidje dat veel korter, bijv. maar één tienmiljoenste seconde, duurt bestaat uit een breed spectrum van frequenties. Dit spectrum kunnen we met een wiskundige methode berekenen, Fourier Transformatie geheten. Wat blijkt nu: de verzwakking van het ultrageluid in biologische weefsels neemt toe met hogere frequenties en die toename is afhankelijk van de chemische samenstelling van die weefsels. U kunt zich voorstellen dat bijv. een tumor in een orgaan dus een andere spectrale verzwakking zal hebben dan het gezonde weefsel. Of, een ander voorbeeld, dat de hartspier van een patiënt met hartfalen andere spectrale verzwakkingkenmerken heeft dan die van een atleet. Met name de laatstgenoemde toepassing zou wel eens van groot belang kunnen zijn in de kindercardiologie, immers veel kinderen met aangeboren hartafwijkingen blijven leven, hetzij door operatieve correcties, hetzij door goede controle. Het is voor deze kinderen en inmiddels ook voor vele jongvolwassenen van groot belang te kunnen aangeven of er veranderingen in de hartspier optreden, ook al merkt de patiënt er nog niets van.

Ook een tweede methode van spectrale analyse lijkt hiervoor veelbelovend. Als we namelijk de spectrale kenmerken van de verzwakking in het weefsel bepaald hebben, kunnen we vervolgens de spectrale informatie corrigeren voor die verzwakking. Het resultaat is dan een spectrum dat wordt bepaald, dat is gevormd, door het weefsel. Dit noemen we het spectrum veroorzaakt door de verstrooiing van ultrageluid in het weefsel. Wat zegt die verstrooiing ons over het weefsel? Wel de verstrooiing is gerelateerd aan microscopische en macroscopische structuren in het weefsel. Als deze door ziekte veranderen zal dit in de spectra van de verstrooiing tot uiting komen op een subtiele manier. Deze benadering kon door ons reeds met succes worden toegepast bij het onderscheiden van verschillende typen oogtumoren door een van mijn promovendi, Leo Romijn<sup>17</sup> en ook bij het differentiëren van leverziekten (Oosterveld<sup>18</sup>) en van tumoren in de lever (Huisman<sup>19</sup>).

De spectrale technieken konden ook met succes worden toegepast voor het ontwikkelen van een prototype ultrageluidmicroscoop voor weefselonderzoek (van der Steen<sup>20</sup>; de Korte<sup>21</sup>).

In de kindercardiologie staat dit onderzoek nog in de kinderschoenen. Dat komt omdat de

echoapparatuur tot voor kort niet geschikt was voor het opnemen van de enorm grote hoeveelheid echosignalen die met meer dan 100 beelden per seconde in een computer moeten worden opgeslagen. Gelukkig kunnen wij op onze afdeling sinds enkele maanden beschikken over de benodigde faciliteiten en we hopen binnenkort de ultrageluidspectroscopie in de kindercardiologie te kunnen uitwerken en introduceren.

Ook in de Neonatologie hopen wij deze technieken te kunnen gaan toepassen bij het onderzoek van de ontwikkelingsstoornissen van de hersenen bij te vroeg geboren baby's. U ziet uitdagingen genoeg. Een belangrijk aandachtspunt voor onze verdere research is de presentatie van de resultaten van spectrale analyse. Bondig gezegd: artsen houden niet van getallen, meervoud dus, maar zien informatie liever als beelden al of niet in combinatie met de gewone echobeelden. Wij hebben daar voortdurend aandacht aan besteed en zijn het daar ook mee eens. De grote uitdaging is echter dat we de computer trainen om slechts relevante informatie weer te geven, ik zou dat in navolging van vele collega's willen noemen "computer ondersteunde diagnose", CAD. Ik kan u verzekeren dat dat niet eenvoudig is, immers daarbij moeten we kennis van de arts, de patholoog, en de fysisch over de mogelijke afwijkingen van een orgaan verzamelen en toetsen aan geaccepteerde standaards. Welnu er is geen gouden standaard en medici zijn het slechts zelden volledig met elkaar eens. Niettemin heb ik het vertrouwen, en in ieder geval de hoop, dat het zal lukken die gegeneraliseerde kennis op te bouwen en de ervaring van de medici en ook van de echolaboranten te benutten.

### Toekomstvisie

Hoe zal de toekomst er verder uit gaan zien voor de medische ultrageluidstechnieken? Het is mij natuurlijk niet gegeven in de keuken te kijken van de industrie, maar na bijna 35 jaar voel ik me wel in de positie enige trends en ook uitdagingen aan te geven. Maar dat er toch nog enkele verrassende doorbraken zullen plaatsvinden kan ik niet bij voorbaat uitsluiten.

Een ontwikkeling die zich duidelijk aftekent, is de introductie van contrastmiddelen in de diagnostiek. Contrastmiddelen zijn eigenlijk heel kleine gasballetjes, meestal omgeven door een zeer dun schilletje. Ze worden in de bloedbaan gespoten, en het fenomeen doet zich voor dat de echo's uit het bloed dan opeens veel sterker zijn en, nog veel interessanter, de frequentie is verdubbeld. Het onderzoek van de bloeddoorstroming in de vaten, maar zelfs ook van de doorbloeding van weefsels, is met contrastmiddelen veel beter te onderzoeken omdat die frequentieverdubbeling in het weefsel zelf vrijwel niet optreedt. We zien als het ware de **mens zonder vlees, alleen van bloed**. Technische innovaties die deze methode optimaliseren voor de diagnostiek zullen spoedig volgen.

Ook wordt gewerkt aan het lokaal behandelen van gezwellen met ultrageluid en contrastmiddelen. Een andere innovatie die zich aandient is de meting en afbeelding van elastische eigenschappen van weefsels met ultrageluid, ook wel ultrageluidelastografie of palpatie genoemd. Het principe is heel eenvoudig: de transducent wordt over een zeer kleine afstand in de patiënt geduwd, zoals de arts dat met z'n vinger doet. De beelden voor en na die indrukking worden met elkaar vergeleken en zie: op plaatsen waar het weefsel stugger is wordt het minder ingedrukt. De mate van compressie kun je dan weer een mooi plaatje weergeven. Dit principe werd bedacht door Jonathan Ophir, een goede vriend van mij uit Houston, Tx, en het vindt nu op diverse plaatsen navolging. Een heel nieuwe weg in die elastografie dient zich aan in het onderzoek van hart en bloedvaten, die bewegen voortdurend door de pompwerking van het hart en we kunnen dan op ieder willekeurig moment in de hartcyclus een beeld maken van de snelheid van de vervorming. Het principe is dus bekend, maar de ontwikkeling naar een techniek voor klinische routine is nog in volle gang. Wij zijn momenteel gestart met een pilot studie waarbij we willen nagaan of we deze metingen de hartafwijking tengevolge van een vernauwing van de aortaklep of bij andere klepafwijkingen in een vroeg stadium kunnen opsporen en vervolgen. Dit onderzoek wordt bij ons gedaan door Peter Kiraly<sup>22</sup> een kinderarts uit Hongarije

De recente introductie van volledig digitale echoapparatuur, dat wil zeggen dat zowel het uitzenden van ultrageluid als ook het ontvangen en verwerken tot beelden door computerprogramma's wordt gestuurd en uitgevoerd, heeft potenties tot innovatieve ontwikkelingen. Het is zeker bij de diagnostische gebruikers van echoapparatuur bekend dat de beelden verkregen bij sommige patiënten onder de maat zijn, soms zelfs onbruikbaar voor diagnostiek. De oorzaak van dit probleem is bekend; onderhuids spier- en vetweefsel, of bijvoorbeeld in de cardiologie: de ribben, verstoren de doorgang van het



ultrageluid op weg naar en van het orgaan van interesse. Ik heb het genoeg gehad een promovendus, Arthur Berkhoff<sup>ff23</sup>, te mogen begeleiden, die zich met steun van professor Peter van den Berg, TU Delft, daarin heeft verdiept. Hij heeft dit onderzoek gedaan wederom door middel van simulatiestudies, fysisch mathematische modellering van de ultrageluidstechniek en zelfs van de patiënt. De conclusie was dat het probleem met voldoende rekenkracht, dus met snelle computers op te lossen is. Het principe is eenvoudig: gebruik steeds één beeld om de uitgezonden ultrageluidpulsen voor het volgende beeld te prepareren op de verstoringen die optreden. Simpel gezegd, maar moeilijk gedaan en de tijd zal het moeten leren of de industrie met een innovatieve aanpak komt.

Tot slot wil ik nog even stilstaan bij mijn eigen stokpaardje, de weefselkarakterisering met ultrageluid. Tot mijn genoegen zijn enkele industrieën bezig een standaard te ontwikkelen voor het beschikbaar maken van de ruwe echodata voor research doeleinden. Dit zou er op kunnen wijzen dat men de tijd nog niet rijp acht zelf ontwikkelingen in deze techniek uit te voeren, maar dat men wel nieuwsgierig is geworden naar de mogelijkheden ervan. Ik wil dan ook de hoop uitspreken dat de industrie spoedig met prototypen komt waarmee weefselparameters kunnen worden bepaald en afgebeeld en zelfs combinaties van parameters in één beeld. Vooralsnog zou dit kunnen leiden tot een bredere opbouw van klinische ervaring met deze technieken, op termijn zie ik dan ook een routinematige toepassing in het verschiet. Geachte toehoorders, u zult uit mijn betoog mijn eigen motivatie voor het wetenschappelijk onderzoek op mijn laboratorium hebben geproefd. Wat ik tot slot graag wil benadrukken is de dank die ik verschuldigd ben aan de vele studenten, ingenieurs en promovendi die op mijn laboratorium hebben bijgedragen aan het succes. Het was een genoegen al deze jonge mensen te motiveren voor de klinische problematiek en voor de ultrageluidstechnieken. Het was een plezier om te zien hoe ze geboeid werden door het onderwerp en hoe ze al hun kennis en vaardigheden gingen inzetten om een goed resultaat te bereiken. Ik meen te mogen stellen, dat het leerproces wederkerig was, ook ik heb veel geleerd van mijn studenten en medewerkers. Eenzelfde gevoel heb ik over de vele artsen en paramedici waar ik in de afgelopen tijd mee heb mogen samenwerken. Het is een genoegen te kunnen constateren dat zij hun kennis en ervaring met veel inzet hebben aangewend voor de wetenschap!

#### **Dankwoord:**

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren, gaarne wil ik deze rede besluiten met enkele woorden van dank:

De besturen van de Katholieke Universiteit Nijmegen en het Universitair Medisch Centrum St. Radboud dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Het bestuur van de Stichting Nijmeegs Universiteits Fonds wil ik bedanken voor het instellen van de leerstoel Medische Ultrageluidstechnieken aan deze Universiteit en voor het benoemen van ondergetekende als eerste leerstoelhouder.

Hooggeleerde heer Sengers, Beste Rob, jij hebt mij 7 jaar geleden samen met Otto Daniëls binnengeloodst in de afdeling Kindergeneeskunde. Jij hebt mij de vrijheid gegeven, alsmede het vertrouwen, de werkzaamheden van het Klinisch Fysisch laboratorium vorm te geven. Ik was en ben nog steeds, je daar bijzonder dankbaar voor, ik hoop het laboratorium straks in het nieuwe gebouw de juiste plaats te kunnen geven.

Beste collega's en medewerkers van het Klinisch Fysisch Laboratorium, ik dank jullie voor de inzet en het enthousiasme waarmee jullie de ons toekomende en overeengekomen taken uitvoeren. Dienstverlening, collegialiteit en kwaliteit staan hoog in jullie vaandel en ik heb het vertrouwen dat dit zal voortduren.

Beste Collegae kinderartsen, overige stafleden en medewerkers van het kinderziekenhuis. Hoewel wij van het KFL slechts een klein radertje vormen in het grote geheel van het UKZ, voel ik mij thuis in jullie midden. Dankzij jullie waardering voor onze kennis en jullie bereidheid tot samenwerking.

Geachte studenten in de geneeskunde, ik hoop nog lange tijd het genoeg te mogen smaken kennis met jullie te kunnen uitwisselen en enthousiasme voor de wetenschappelijke benadering te kunnen aankweken.

Beste Collega's van de Nederlandse Vereniging , thans Stichting, voor Ultrageluid in de Geneeskunde en de Biologie. Vanaf de voorbereidingen voor de oprichting rond 1971 tot op heden hebben wij een kleine, selecte, maar vooral enthousiaste groep gevormd die zowel nationaal als internationaal meetelde en nog immer meetelt. Dank voor jullie collegialiteit en waardering.

Beste familieleden, vrienden en overige genodigden.

Hartelijk dank voor jullie belangstelling voor mijn werk en voor jullie aanwezigheid bij deze plechtigheid. Ik hoop dat het zicht op ultrageluid, zo niet het zien met ultrageluid voor eens en voor altijd is opgehelderd.

Velen van U zullen begrijpen dat ik deze oratie opdraag aan mijn overleden oudste zoon Norbert. Hij zou van deze bijeenkomst genoten hebben, maar ook zou hij mij met een zeer relativerende opmerking met 2 benen op de grond hebben gezet!

Allerbeste Loes, Rolien, Wouter en Karla, Maarten en niet te vergeten Eline en Suzanne. Jullie hebben niet alleen mijn thuisbasis gevormd in voor- en tegenspoed, maar hebben ook mijn niet aflatende werklust voor lief genomen en mij gesteund. Zonder jullie zou ik nooit op dit spreekgestoelte zijn geklommen.

Ik heb gezegd.

## Referenties

1. Somer, J.C. Fysische grondslagen. In: Somer J.C. e.a., red., *Diagnostiek met Ultrageluid*. Stafleu, Leiden, 1974: 7-49.
2. De Vlieger M., de Ridder, H.J. The use of echo-encephalography. *Neurology* 1959; 9: 215-23.
3. Krijgsman, J.B. Echo-encephalographic measurements (A-scan) of the lateral ventricle in children. *Clin.Neurol. Neurosurg.* 1977; 80: 1-9.
4. Thijssen, J.M., Otto, J. Echodiagnosis, application in ophthalmology. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1971; 115: 1117-9.
5. Thijssen, J.M. Functional realization of SAB-scanner. In: Thijssen, J.M. en Verbeek A.M., eds. *Ultrasonography in Ophthalmology*, Proceedings SIDUO 8 congress. Dr. W. Junk, The Hague, 1981: 515-20.
6. Somer, J.C., Electronic sector scanning for ultrasonic diagnosis. *Ultrasonics*, 1968; 6: 153-9
7. Bom, N., Lancée, C.T., Honkoop, J. And Hugenholtz, P.G. Ultrasonic viewer for cross-sectional analysis of moving cardiac structures. *Biomed. Eng.*, 1971; 6: 500-3.
8. Buys-Ballot, C.H.D. Akustische Versuge auf der Niederländischen Eisenbahn. *Ann. Phys Chem.* 1845; 66: 321-51.
9. Hoeks, A.P.G. *On the Development of a Multigate Pulsed Doppler System with Serial Data Processing*. Proefschrift Universiteit Limburg, Maastricht 1985.
10. Kapusta, L., Thijssen, J.M., Groot-Loonen, J., Antonius, T., Mulder, J., Daniels, O. Tissue Doppler imaging in detection of myocardial dysfunction in survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol.* 2000 Sep;26(7):1099-108.
11. Verhoeven, J.T., Thijssen, J.M., Theeuwes, A.G. Improvement of lesion detection by echographic image processing: signal-to-noise-ratio imaging. *Ultrason Imaging.* 1991 Jul;13(3):238-51.
12. Valckx, F.M.J., Thijssen, J.M., van Geemen, A.J., Rotteveel, J.J., Mullaart, R. Calibrated parametric medical ultrasound imaging. *Ultrasonic Imag* 2000; 22: 57-72.
13. Cloostermans, M.J., Thijssen, J.M. A beam corrected estimation of the frequency dependent attenuation of biological tissues from backscattered ultrasound. *Ultrason Imaging.* 1983 Apr;5(2):136-47.
14. Verhoef WA, Cloostermans MJ, Thijssen JM. Diffraction and dispersion effects on the estimation of ultrasound attenuation and velocity in biological tissues. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1985 Jul;32(7):521-9.
15. Oosterveld, B.J., Thijssen, J.M., Verhoef, W.A.. Texture of B-mode echograms: 3-D simulations and experiments of the effects of diffraction and scatterer density. *Ultrason Imaging.* 1985 Apr;7(2):142-60.

16. Jacobs, E.M., Thijssen, J.M. A simulation study of echographic imaging of diffuse and structurally scattering media. *Ultrason Imaging*. 1991 Oct;13(4):316-33.
17. Romijn, R.L., Thijssen, J.M., Oosterveld, B.J., Verbeek, A.M. Ultrasonic differentiation of intraocular melanomas: parameters and estimation methods. *Ultrason Imaging*. 1991 Jan;13(1):27-55.
18. Oosterveld, B.J., Thijssen, J.M., Hartman, P.C., Rosenbusch, G.J. Detection of diffuse liver disease by quantitative echography: dependence on a Priori choice of parameters. *Ultrasound Med Biol*. 1993;19(1):21-5.
19. Huisman, H.J., Thijssen, J.M., Wagener, D.J., Rosenbusch, G.J. Quantitative ultrasonic analysis of liver metastases. *Ultrasound Med Biol*. 1998 Jan;24(1):67-77.
20. van der Steen, A.F., Thijssen, J.M., van der Laak, J.A., Ebben, G.P., de Wilde, P.C.. A new method to correlate acoustic spectroscopic microscopy (30 MHz) and light microscopy. *J Microsc*. 1994 Jul;175:21-33.
21. de Korte, C.L., van der Steen, A.F., Thijssen, J.M., Duindam, J.J., Otto, C., Puppels, G.J. Relation between local acoustic parameters and protein distribution in human and porcine eye lenses. *Exp Eye Res*. 1994 Nov;59(5):617-27.
22. Kiraly, P., Kapusta, L., Thijssen, J.M., Daniëls, O. Left ventricle myocardial function in congenital valvar aortic stenosis assessed by tissue velocity and strain rate techniques. *J Am Soc Echocardiol*. 2002 (submitted).
23. Berkhoff, A.P. *Ultrasonic imaging in aberrating media*. Proefschrift Katholieke Universiteit Nijmegen, 1996.