

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19447>

Please be advised that this information was generated on 2019-03-21 and may be subject to change.

Veertig jaar klinische fysica: Echo's uit het verleden, gezien met het oog op de toekomst

AFSCHEIDSREDE

door prof. dr. ir. J.M. Thijssen



Veertig jaar klinische fysica:

Echo's uit het verleden, gezien met
het oog op de toekomst

Rede (in verkorte vorm) uitgesproken bij het aftreden als hoogleraar Medische
Ultrageluidtechniek vanwege de Stichting Nijmeegs Universiteitsfonds, aan het
Universitair Medisch Centrum St Radboud van de Katholieke Universiteit
Nijmegen op 28 mei 2004

door prof. dr. ir. J.M. Thijssen

Illustratie omslag: Karla de Witte

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 90-9018128-8

© prof. dr. ir. J.M. Thijssen, Nijmegen, 2004

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Graag wil ik dit afscheidscollege beginnen met een citaat, dat ik zie als mijn lijfspreuk: 'A man is but what he knoweth' (F. Bacon, 1561-1626). Vrij vertaald: 'zonder kennis heb je geen leven!'

Kwaliteit van waarnemen

De menselijke waarneming

In 1963, toen ik voor het eerst de afdeling medische fysica bezocht hadden prof. dr. A.J.H. Vendrik en dr.ir. E.G.J. Eijkman¹ recent een nieuwe visie op het zintuiglijk waarnemen geïntroduceerd. Deze visie berustte op het concept van de (Statistical) Theory of Signal Detection (TSD)². Zoals ik verderop in deze les nog een keer zal laten zien, doet zich soms het merkwaardig fenomeen voor dat methoden of technieken uit de 'defensie' industrie worden overgezet naar 'civiele' toepassingen. Zo ook de TSD: deze was theoretisch uitgewerkt voor onder andere het berekenen van de kans op onderschepping van een vijandelijk vliegtuig met langeafstandsradar. Belangrijke gegevens hierbij zijn de storingen op het ontvangen radarsignaal door onregelmatigheden in de voortplanting door de atmosfeer en van de eigenschappen van de echo, die zowel van de zender als van het reflecterend object afhangen, alsook van de ruis eigenschappen van de gebruikte ontvangers/signaalversterkers.

De kansberekening die gemaakt wordt levert een 'raakkans' (hit rate), en een 'loos alarm' kans (false alarm rate) op. De kwaliteit van de detector wordt dan uitgedrukt in de 'detectie-index'^{3,4}, ook wel de 'signaal-ruis-verhouding' (signal-to-noise-ratio, SNR) genoemd, die kan worden gezien als een kwaliteitsmaat die onafhankelijk is van de kosten die de mogelijke beslissingen met zich meebrengen. Dus onafhankelijk van het relatieve belang dat wordt toegekend aan bijvoorbeeld de mogelijkheid dat de vijand niet zou worden opgemerkt of dat je door je munitie heen zou raken door een frequent loos alarm.

Ik heb deze concepten met succes toegepast tijdens mijn afstudeerstage die ik bij medische fysica deed, allereerst op het menselijk gehoor. Een belangrijke stap die ik toen gezet heb, is het verwerpen van de drempeltheorie die zegt dat het zintuiglijk waarnemen een scherp gedefinieerde minimale signaalsterkte nodig heeft: de 'drempel', waaronder we niets waarnemen. Inmiddels weten we dat het gehoor bij

langdurige stilte in staat is met een zekere kans zelfs de spontane (Brownse) beweging van de atomen en moleculen in het oor zelf waar te nemen, echte ruis dus, en dat het oog individuele lichtquanten, fotonen, kan zien. Nu is het zo dat bij het zien lichtquanten in zeer onregelmatige aantallen op het netvlies vallen, vooral onder extreme donkerte: nog meer ruis dus. Ook weten we uit metingen in de oogzenuw en andere plaatsen in de hersenen dat de zenuwactiviteit door een kansproces beschreven moet worden, met andere woorden: zowel het signaal als de ontvanger in het brein zijn, net als bij radar, zelf ook een bron van storingen, van ruis dus. De kans op waarneming wordt dus geleidelijk aan onmogelijk als het signaal zwakker wordt ten opzichte van de ruis. Met dit concept kon ik een aantal uit de zintuigfysiologie bekende wetmatigheden van het horen verklaren⁵.

Een aardige anekdote wil ik u niet onthouden: toen ik in 1963 na het behalen van mijn kandidaatsexamen op de TU Delft in Nijmegen ging afstuderen, besloot ik een apparaat te bouwen voor het uitvoeren van waarnemingsexperimenten. Nu hadden collega's in Delft net het maken van printed circuits onder de knie: dat zijn kleine kunststofborden met geëtste bedrading, die werden vol gezet met transistors, diodes en dergelijke; de voorloper van de 'chip' dus. Ik nam wat printed circuitboards mee naar Nijmegen en ik deed bij de elektronicagroep op medische fysica mijn bestelling: 24 transistors, wel 90 diodes, enzovoort. Tot mijn grote verbazing moest ik bij de baas, wijlen professor Vendrik, komen die mij vertelde dat ir. Vierhout, hoofd van de elektronica, de bestelling had tegengehouden en wel met de opmerking dat hij dacht dat ik gek was geworden! Inmiddels weten we dat het aantal transistors in elektronische schakelingen ongeveer elke achttien maanden verdubbelt (de 'wet' van Moore), dus in die veertig jaar vanaf mijn afstudeerstage zouden dat dus meer dan honderd miljoen transistoren moeten zijn geworden. Dit getal komt aardig in de buurt van bijvoorbeeld de Pentium 4-processor in uw pc, ongelooflijk maar waar! Hoe het ook zij: ik heb mijn apparaat gebouwd, ik doopte het 'Jeeves', een welbekend personage uit de boeken van P.G. Wodehouse, en deed mijn eerste reeks experimenten daarmee.

In het promotieonderzoek dat ik van 1964 tot 1968 uitvoerde kon ik (in de huidige tijd zou een promovendus zeggen: 'moest ik') zelf mijn onderwerp kiezen. Ook mijn aanstelling werd op interessante wijze geregeld: na een kort overleg met prof. Vendrik zei hij mij: 'ga maar eens langs bij mijnheer de Leeuw' - dat was de toenmalige directeur van faculteit *en* ziekenhuis tegelijk (waar hebben we dat vaker gehoord?) -

'en regel dat maar'. De heer De Leeuw was altijd van alles op de hoogte en dus zeer machtig; hij zei alleen maar: 'vind je dat werk leuk?' en 'ik zal het met Donders', (Hoofd PZ), 'wel even regelen!' Zo kon ik dus met een aanstelling op zak aan de slag, voor onbepaalde tijd en ook nog als mijn eigen baas, want begeleiden van promovendi was toen nog niet aan de orde.

Het onderwerp van mijn promotieonderzoek⁶ was het visuele waarnemen en wel de vraag: hoe kunnen we met de TSD begrijpen dat we bij hoge en bij lage lichtsterktes toch ongeveer eenzelfde relatief contrast nodig hebben om een object te kunnen zien. Het model dat ik hiervoor ontwikkeld en getest heb, berust op, naast de al eerder genoemde ruisbron ergens in het visuele systeem, een automatisch geregelde versterker, technisch genoemd een 'automatic gain control'.

In de laatste fase van dit onderzoek en al geïnspireerd door mijn overstap naar oogheelkunde, medio 1968, heb ik geprobeerd met elektrodes op het oog en op het achterhoofd te achterhalen of er uit de gemeten elektrische potentialen directe evidentie voor mijn model van het visuele waarnemen te halen viel. Ik sloeg al die elektrische signalen in een nieuw instrument op: de 'fm-bandrecorder', en daarbij ook het antwoord van de proefpersoon, of hij de lichtflits had gezien of juist niet. Het leuke van die bandrecorder was dat hij achteruit kon afspelen en dus kon ik de elektrische metingen behorend bij de goede antwoorden eruit vissen en daarvan met een speciale computer, 'Computer of Average Transients', de CAT, het gemiddelde elektrische signaal uit de ruis filteren. Tot mijn verbazing was in de oogpotentialen geen verschil tussen die behorend bij de goede en bij de foute antwoorden. De hersenpotentialen behorend bij de goede antwoorden waren juist lager dan die bij de foute: een merkwaardig resultaat⁷ dat tot op heden niet verklaard is.

Na mijn promotie heb ik met prof. Vendrik een subsidie verworven bij NWO dat toen, terecht naar mijn mening, ZWO, 'Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek' heette en promovendus Henk ter Laak kreeg de opdracht om in of direct achter het oog het eerder genoemde model voor het zien te verifiëren door de activiteit van één enkele zenuwcel te meten. Hij is daar wonderwel in geslaagd, hoewel het later erg moeilijk bleek de resultaten in de juiste tijdschriften gepubliceerd te krijgen. Onze conclusie⁸ was dat als we de waarnemingsexperimenten nabootsten met de elektrische activiteit van de cellen in de oogzenuw, er met statistische analyse van de zenuwactiviteit precies de wetmatigheden voor de differentiële helderheidsgevoeligheid gevonden werden die ik zelf bij het waarnemingsexperiment had ge-

vonden. De gevoeligheidsregulatie vindt dus blijkbaar al in het oog plaats en de ruis bleek daar ook grotendeels al aanwezig! Dit kon verder nog worden bevestigd door op dezelfde wijze waarnemingsexperimenten na te doen met de eerder genoemde oogpotentialen, het 'elektroretinogram'. Ook daarvoor vonden we gemiddeld dezelfde wetmatigheid⁹.

Eenmaal op oogheelkunde (1968) heb ik met dr. Fred Pinckers, helaas reeds overleden, diverse elektrofysiologische onderwerpen onderzocht die uit zijn klinische metingen voortkwamen. Een, toch wel merkwaardig, voorbeeld was zijn mededeling dat een van zijn laboranten per ongeluk ook van het kunst oog van een patiënt het zogenaamde elektro-oculogram had gemeten. Dit bleek niet nul te zijn, maar bij nadere beschouwing was dit het verkleinde spiegelbeeld van de potentialen gemeten bij het gezonde oog. Ik heb met een eenvoudige fysische berekening kunnen aantonen dat dit goed te verklaren is met een dipool model van het oog en volumegeleiding van de weefsels van het hoofd. Kortom een mooi voorbeeld van klinisch wetenschappelijk onderzoek. In mijn perceptie is dit soort onderzoek een belangrijk aspect van de klinische fysica, van de taken van een klinisch fysicus.

Ik wil nu weer terugkomen op de **toekomst** van TSD, de statistische theorie van signaaldetectie. Eén van de coryfeeën uit de jaren zestig, J.A. Swets¹⁰, kwam een tiental jaren later op het idee een en ander toe te passen in de medische besliskunde. Hij verving de termen 'hit rate' en 'false alarm rate' door 'sensitiviteit' en 'specificiteit' en gaf daarmee een enorme stimulans aan de verbetering van de kwaliteit van klinische evaluatiestudies. De 'ruis' kan nu worden gezien als de biologische variabiliteit binnen of tussen individuen. Kort gezegd komt het erop neer dat een exacte statistische maat voor het effect van een behandeling te bepalen is, mits men natuurlijk ook een groep niet-behandelenden in de studie opneemt. Deze maat heet nu niet meer 'detectie-index', maar 'area-under-the-curve' (AUC) van de 'Receiver Operating Characteristic' (ROC).

De computerwaarnemer

Een heel andere toepassing van de TSD in de geneeskunde is het kwaliteitsonderzoek van beeldvormende technieken in de medische diagnostiek, bijvoorbeeld CT, MRI en ook echografie. Ook hier is sprake van een ruisprobleem: hoe kleiner het contrast van een structuur (bijvoorbeeld een tumor), ten opzichte van het gezonde weefsel, hoe meer last we van beeldruis hebben. We kunnen dit uittesten met geconstrueerde

objecten, een soort 'kunst'patiënten dus; meestal noemen we die fantomen. Bijvoorbeeld we maken een soort tumoren in een object van kunststof en we maken die tumoren zó dat ze even groot zijn in de afbeelding, maar wél allemaal iets verschillen in contrast ten opzichte van de omgeving. Met name in echobeelden is inderdaad sprake van een serieus probleem: tumoren met de zwakke contrasten kunnen we al gauw niet al te best meer zien. Dit is dus een probleem met een grote mate van klinische relevantie. Nu introduceren we het concept van de 'computational observer'¹¹ de 'computerwaarnemer'. Hiermee kunnen we een ondubbelzinnige maat voor de kwaliteit van de medische afbeelding en dus van het diagnostische apparaat verkrijgen. We doen daarmee nu een 'gedachte-experiment': we veronderstellen dat de computer een waarnemer is die geen ruis bevat en die we vertellen hoe groot de tumor is en waar in het beeld deze zich zou kunnen bevinden. We zeggen alleen niet of er in het betreffende beeld een tumor is of niet. Als we een dergelijk experiment een groot aantal keren zouden doen, dan zijn we in staat de eerder genoemde sensitiviteit en de specificiteit te meten en daaruit de area-under-the-curve van de ROC te berekenen. Hoewel dit een objectief experiment zou zijn, is het toch nog wel erg moeilijk uitvoerbaar en tijdrovend. Echter, als we een klein aantal, bijvoorbeeld vijf of tien, verschillende beelden opnemen van een tumor in het fantoom en het gemiddelde en de spreiding van de beeldsterkte van de tumor en van een even groot gebiedje ernaast bepalen, dan kunnen we de detectie-index (de 'lesie-SNR') zomaar berekenen. Een geleerde term daarvoor is de 'Mahalanobis distance'. We kunnen zo voor iedere tumor in het fantoom deze index berekenen en dan in een grafiek uitzetten tegen de gemiddelde sterkte van de echo's opgewekt door de diverse tumoren. U kunt zich voorstellen dat in een beeld met veel ruis de lijn die de punten in deze grafiek verbindt lager komt te liggen, dus een slecht apparaat valt zo onmiddellijk door de mand!

Wij hebben onlangs een computerprogramma gereed gemaakt voor de kwaliteitsmeting van echoapparatuur¹² dat is gebaseerd op deze ideeën en dit wordt nu in ons ziekenhuis gebruikt bij controle en ook bij aanschaf van apparatuur. Mijn visie op de **toekomst** is dat deze concepten ook voor andere beeldvormende diagnostische apparatuur nagevolgd gaan worden en dat het daarmee voor een klinisch fysicus mogelijk wordt op betrekkelijk simpele wijze een advies over de kwaliteit van diagnostische apparatuur uit te brengen. Daarvoor is het nodig dat voor iedere beeldvormende techniek een weefselequivalent fantoom wordt geconstrueerd waarin een

reeks (vijf of meer) tumoren is nagebootst van een vast gekozen grootte en met bekende fysische contrasten.

De medische ultrageluidstechniek (echodiagnostiek)

Historisch perspectief

Ik wil nu mijn terugblik en de tocht van verleden naar toekomst voortzetten met de zojuist reeds genoemde echodiagnostiek. Dit is een techniek waarbij met behulp van ultrageluid in het lichaam wordt gekeken, dus waarmee diagnostisch onderzoek bij patiënten kan worden uitgevoerd. Deze, ook wel echografie genoemde, diagnostische techniek brak in het begin van de jaren vijftig door. De eerste publicaties van beoogde medische toepassing zijn van 1952, dus ongeveer vijftig jaar geleden^{13,14}. Ik heb het genoeg gehad vrijwel alle pioniers uit de begin jaren persoonlijk te hebben gekend en hoe onwaarschijnlijk het ook klinkt: een van hen, Jack Reid, inmiddels in de zeventig, ontmoet ik met enige regelmaat nog op internationale congressen! In de begintijd werden radar- en sonar-apparaten uit de oorlogsindustrie omgebouwd tot medische echoapparaten. Dit kon leiden tot vreemde constructies: zo werd voor een onderzoek de patiënt ondergedompeld in een met water gevulde huls van een bom¹⁵.

Ultrageluid werd echter ook al enige tijd gebruikt in de metaalindustrie, voor het opsporen van gietfouten, of van scheuren ontstaan door metaalmoeheid. Dit leidde in eerste instantie tot een interessante toepassing in de bio-industrie: de 'Speck-dickemesser', en u mag raden uit welke land deze ontwikkeling stamt! Ikzelf trof in 1968 op de afdeling oogheelkunde alhier een dergelijk glimmend zwart apparaat aan toen ik als hoofd van het biofysisch laboratorium werd benoemd.

Wat is nu het principe van de echografie: een actieve bron, meestal transducent ('transducer') genoemd, produceert door middel van elektrische excitatie periodiek een kortdurend ultrageluid golfje, in de zuidelijke Nederlanden 'pulske' genoemd. Als de transducent niet aan het zenden is, kan deze werken als een microfoon en dus de eventuele echo's registreren en, nu komt het belangrijke, deze weer omzetten in elektrische signaaltes. Dit alles geldt niet alleen voor medische ultrageluidtoepassingen, maar bijvoorbeeld ook voor het echolood op zeilboten of voor de sonar van vissersschepen of oorlogsbodems. Als we nu de elektrische echosignaaltes versterken en op een oscilloscoop of beeldscherm weergeven in het verloop van de tijd

na het uitzenden, kunnen we de diepte of afmeting van de reflecterende structuren bepalen. We moeten dan wel ook weten wat de snelheid is waarmee het ultrageluid zich bijvoorbeeld in water, of bij de diagnostiek: in lichaamsweefsels, voortplant. Alvorens de weg vanuit het verleden te vervolgen, stel ik het op prijs iets te vertellen over mijn belangrijke bronnen van motivatie en inspiratie voor onderzoek. In de eerste plaats: mijn motivatie was het besef dat, zeker in die beginjaren, de techniek een beperkende factor was: de beelden waren slechts eendimensionaal, het oplossend vermogen ervan was ontoereikend om de gewenste details te kunnen zien, met name in het oog, en de fysische kennis over de relatie tussen echografische beeldeigenschappen met de al dan niet pathologische weefselstructuren ontbrak vrijwel volledig. Mijn inspiratie was dat, zeker in de oogheelkunde, enkele klinici op zeer overtuigende wijze pragmatische kennis verzamelden en daarover publiceerden betreffende de echopatronen die zij op die eendimensionale beelden zagen in relatie tot de normale oogweefsels en afwijkingen daarvan (zie voor een overzicht referentie⁶). Voor insiders zijn de namen van Arne Oksala uit Turku, Finland; Jan Vanysek uit Brno, Tsjechië; Werner Buschmann uit Berlijn, toen nog Oost-Duitsland; Gilbert Baum uit New York, Verenigde Staten en last but not least Karl Ossoinig uit Wenen, Oostenrijk, zeer vanzelfsprekend. In de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw waren zij het die met grote vasthoudendheid klinische kennis verzamelden en probeerden te generaliseren. Ook zij liepen uiteindelijk tegen de grenzen van de techniek op, vooral ook omdat alras bleek dat de weefselkenmerken in echopatronen in sterke mate afhankelijk waren van de eigenschappen van de gebruikte apparatuur. Er ontstonden 'scholen', compleet met een 'guru' en een schare navolgers, kortom dit werd de dood in de wetenschappelijke pot.

Maar toch: echopatronen bevatten ontegenzeggelijk informatie over de reflecterende structuren, dus de uitdaging was daar: kunnen we dat fysisch begrijpen, beschrijven, analyseren en zo mogelijk optimaliseren door middel van gerichte verbeteringen aan de apparatuur en door computeranalyse van de echosignalen en beelden. Ik kan u verzekeren, die uitdaging gevoel ik tot op de dag van vandaag. Niet in de laatste plaats omdat de problematiek omvangrijk en ingewikkeld is gebleken, maar ook omdat technologische ontwikkelingen steeds weer nieuwe mogelijkheden, maar ook nieuwe vragen met zich meebrachten.

We zullen daarvoor weer teruggaan naar de verre historie waarin de pioniers echopatronen bekeken, fotografeerden en nóg eens bekeken. Al in de jaren zeventig be-

gonnen wij daarvoor computers in te schakelen. Er was namelijk apparatuur beschikbaar gekomen die wel honderd miljoen keer per seconde de waarde van een elektrisch signaal kon meten en digitaal, dus in hapklare brokjes voor de computer, kon opslaan. Voor insiders: dit was de beroemde Biomation 8100 'transient recorder'. De bedoeling was nu door signaalanalyse een stap verder te gaan dan het menselijk oog ooit zou kunnen. Nadat we de eigenschappen van de signaalversterker in het echoapparaat hadden gemeten, schreven we een computerprogramma dat die eigenschappen inverteerde, dus eigenlijk neutraliseerde. Dan hadden we daar geen hinder meer van en konden we in de signalen veel beter de kenmerken van het weefsel terugvinden. We gebruikten daarvoor de klinische, eendimensionale echobeelden van een in de oogheelkunde legendarisch apparaat, de 7200MA van de firma Kretz-technik, uit Zipf, Oostenrijk. Technisch was alles op dat moment optimaal in orde, maar toen kwam de aap voor ons pas echt uit de mouw: de tumoren in het oog, of achter het oog, zijn maar zelden homogeen. Het echopatroom is daardoor afhankelijk van de instraalrichting van de ultrageluidbundel en wat de clinicus aan ervaring opbouwt, na jaren vaak, is de tumor van zoveel mogelijk richtingen te bekijken en de kenmerkende patronen op te sporen en te herkennen. Wij hebben dat toen opgelost, nogmaals voor de eendimensionale techniek, de A-scan dus, door de arts zelf te laten beslissen welke echobeelden door de computer geanalyseerd konden worden. Drs. GJ Koomen en dr. AM Verbeek, de oogartsen met wie we toen samenwerkten, zullen zich dit alles nog wel herinneren. In ieder geval hebben we met deze inspanningen de klinische bevindingen kunnen bevestigen en beter objectiveren.

Wetenschappelijk onderzoek in de echografie

Terugblikkend meen ik te mogen stellen dat ik in de gelukkige omstandigheden heb verkeerd te kunnen onderzoeken wat interessant of van belang was en te kunnen uittesten wat veelbelovend leek. Daarbij werd ik bij voortduring geïnspireerd en zeker ook verder geholpen door vele tientallen studenten en medewerkers. Ik kom op dit laatste nog terug. Verder waren binnen de Nederlandse Vereniging voor Ultrageluid in de Geneeskunde en de Biologie (NVUGB), die ik vanaf de oprichting in 1972 vele jaren heb mogen dienen, diverse inspirerende klinici actief.

Laat ik een historisch overzicht voor u structureren. Ik heb hiervoor een schema gereproduceerd dat ik zo'n twintig jaar geleden opstelde om mijn mensen duidelijk te maken waar we precies mee bezig waren (*tabel 1, pagina 12 en 13*).

Allereerst de opzet van het schema:

- De linkerkolom geeft het onderwerp vanuit het oogpunt van de ultrageluidstechniek aan.
- De volgende kolom betreft het theoretisch onderzoek dat we uitvoerden over het betreffende onderwerp.
- De daarop volgende kolom geeft aan of we door middel van simulaties, dus computerexperimenten met theoretisch gefundeerde modellen, de echografische kenmerken van een techniek of de grenzen van de toepasbaarheid van analysemethoden hebben onderzocht.
- De vierde kolom betreft de laboratoriumexperimenten die we deden als aanvulling op de simulaties. Dit betreft experimenten met materialen die fysische kenmerken van biologische weefsels hebben, maar ook met materialen afkomstig van proefdieren en stukjes weefsel afgestaan door patiënten.
- De laatste kolom is vanuit medisch oogpunt de belangrijkste: het betreft het klinisch toepasbaarheidsonderzoek van ontwikkelde methoden en technieken.

Ik kan bij deze gelegenheid helaas niet alle onderwerpen bespreken, maar ik denk dat hierna wel duidelijk wordt dat we vrijwel alle mogelijke aspecten van de fysica, de techniek en eventuele klinische toepassingen onderzocht hebben. Ook moge duidelijk zijn dat een aanzienlijk aantal promovendi en studenten aan dit onderzoek hebben meegewerkt. Studenten veelal afkomstig van de faculteit W&N (tegenwoordig FNWI), van onze instelling, die via de hoogleraren medische en biofysica prof. Eijkman en prof. Jos Eggermond bij ons hun afstudeerwerk kwamen doen en ook studenten van de afdeling medische elektrotechniek onder leiding van prof. Jan Beneken van de Technische Universiteit Eindhoven. De namen die in het schema voorkomen betreft promovendi en studenten die als eerste auteur hebben meegewerkt aan wetenschappelijke publicaties. Alles bij elkaar genomen, dus inclusief de overige universitaire studenten en studenten van hogescholen betreft het ongeveer 75 studenten. De wetenschappelijke medewerkers, in het algemeen promovendi, hebben vanzelfsprekend de grootste bijdrage aan dit alles geleverd. Zonder uitzondering konden al deze medewerkers worden aangetrokken door middel van externe subsidies; om enkele organisaties te noemen: de Stichting voor Technische Wetenschappen, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) en ook de faculteit Medische Wetenschappen van onze eigen universiteit en tenslotte ook de Europese Unie.

Tabel 1

ONDERWERP	THEORIE	SIMULATIE	EXPERIMENT	KLINISCHE TOEPASSING
Transducent	KLM-model (<i>Van Kervel</i>) Mason-model (<i>Verhoef, Berkhoff</i>)	Optimale ontwerpeisen (<i>Cloostermans, Verhoef</i>)	Vergelijking met realiteit (<i>Van Kervel</i>)	Invers filter voor oogweefsel echo's (<i>Kruizinga, Bayer</i>)
Geluidsveld	Huygens'principe Single element transducent (<i>Verhoef</i>) Multi element (<i>Jacobs, Berkhoff</i>)	Bundel profielen (diffractie) (<i>Verhoef</i>) Echobeelden (<i>Oosterveld, Vasen</i>)	Veldmetingen met hydrofoon (<i>Van den Aarssen</i>) Diffractie patronen en verstoring door weefsel (<i>Van den Aarssen</i>)	Diffractie correctie voor <i>in vivo</i> metingen (<i>Oosterveld, Romijn, Huisman</i>)
Geluidssnelheid	Dispersie, Kramers-Kronig relaties (<i>Berkhoff</i>)	Effecten van diffractie op snelheid (<i>Verhoef</i>) Dispersieve snelheid (<i>Berkhoff</i>)	Oogweefsels (<i>De Korte</i>) Ooglens (<i>Van der Steen</i>) Galstenen (<i>Goedegebure</i>)	
Absorptie en verzwakking	Gegeneraliseerd verzwakkingsmodel (<i>Cloostermans</i>) Absorptie modellen (<i>Jongen</i>) Kramers-Kronig relaties, causale verzwakking (<i>Berkhoff</i>)	Effecten van diffractie op verzwakkingsmeting (<i>Verhoef</i>) Multilayer model en phase aberrations (<i>Berkhoff</i>)	Levertumoren (<i>Cloostermans</i>) Oogweefsels (<i>Mol, De Korte</i>) Effecten van histochemie (<i>Van der Steen</i>) Galstenen (<i>Goedegebure</i>) Effect van aberrerende lagen (<i>Ledoux</i>)	Leverziekten (<i>Oosterveld</i>) Oogtumoren (<i>Romijn</i>) Levermetastasen (<i>Huisman</i>)
Reflectie en verstrooiing	Theoretische verstrooiing modellen (<i>Romijn</i>) Structurele/coherente verstrooiing (<i>Jacobs</i>) Transmissie/reflectie aan ruwe oppervlakken (<i>Berkhoff</i>)	Puntverstrooiing (<i>Verhoef, Oosterveld</i>) Effect van verzwakking (<i>Van Beuningen</i>) Cylindrisch model (<i>Romijn</i>) Coherente/incoherente verstrooiing (<i>Jacobs</i>)	Oogtumor (konijn) (<i>Romijn</i>)	Oogtumoren (<i>Romijn</i>), Leverziekten (<i>Hartman, Oosterveld</i>) Levermetastasen (<i>Huisman</i>)

(vervolg Tabel 1)

ONDERWERP	THEORIE	SIMULATIE	EXPERIMENT	KLINISCHE TOEPASSING
Beeldvorming	Phase derivative imaging (<i>Thijssen</i>) Speckle statistiek (<i>Oosterveld</i>) Effect grijswaarden codering op lesie detectie (<i>Thijssen</i>) Fractal analysis (<i>Verhoeven</i>)	Speckle vs. Diepte en vs. Number density (<i>Oosterveld</i>) Effect van coherente verstrooiing (<i>Jacobs</i>)	1D en 2D phase derivatieve imaging (<i>Romijn, Oosterveld</i>) Speckle vs. diepte en nd (<i>Oosterveld</i>) Optimale interpolatie bij scanconversie (<i>Berkhoff</i>)	nvt
Beeldbewerking	Artificiële neurale netwerk modellen (<i>klein Gebbink</i>) Statistiek SNR beelden (<i>Verhoeven</i>) Fractal image analysis (<i>Verhoeven</i>)	Contrast gevoeligheid van echobeelden (<i>Verhoeven</i>) Parametric imaging (<i>Verhoeven, Valckx</i>)	Speckle reductie filtering en contrast gevoeligheid (<i>Verhoeven</i>) Contrast gevoeligheid SNR beelden (<i>Verhoeven</i>) 2e orde statistiek van echobeelden (<i>Valckx</i>)	Leverziekten, 1 ^e orde statistiek (<i>Oosterveld</i>) Idem oogtumoren (<i>Romijn</i>) Differentiatie leverziekten met neurale netwerken (<i>klein Gebbink, Huisman</i>) Ontwikkeling neonatale brein met speckle (<i>Valckx</i>)
Elastografie en Vervorming (strain)	Berekening van 2D vervorming (<i>Belaïd, Cespedes</i>)	Lesies, contrast in elasticiteit en echosterkte (<i>Belaïd</i>)	Waarneming echo-contrast vs. elasticiteitscontrast (<i>Belaïd</i>)	Strain rate imaging hart met Aorta Stenose (<i>Kiraly</i>)
Weefsel snelheid	–	–	Calibratie Tissue Doppler imaging, TDI (<i>Van Wijk</i>)	TDI, normaal waarden kinderen (<i>Kapusta</i>) Effecten chemokuur op hartspier (<i>Kapusta</i>)
Echo contrast imaging	Modellering dye dilution curve (<i>Thijssen</i>)	Dye dilutie curven (<i>Thijssen, De Korte</i>)	Kwantificering van weefselperfusie (<i>Van Wijk, Klaessens, Hopman</i>)	–

Tabel 1: Overzicht van activiteiten van het biofysisch/klinisch fysisch laboratorium op het gebied van de medische ultrageluidstechniek, met eerste auteur van publicaties.

Ik zal nu enkele conclusies uit al deze activiteiten de revue laten passeren die naar mijn mening wel enige impact hebben gehad. Wat betreft het onderzoek naar transducenten was onze conclusie dat het beter was het ontwerp en daarmee de kwaliteit ervan te verbeteren, dan met veel moeite (dus met computeranalyse) te proberen dunne weefsels zoals glasvochtmembranen, netvlies en vaatvlies in het oog te onderscheiden.

Het onderzoek van het geluidsveld werd opgezet om te kunnen begrijpen waarom de resultaten van metingen door Marius Cloostermans¹⁷ in 1979 gedaan betreffende de 'spectroscopische' eigenschappen van de verzwakking van ultrageluid door weefsels zo sterk werden beïnvloed door de afstand van het weefsel tot de transducent. Anders gezegd: het leek alsof weefsel geplaatst op bijvoorbeeld twee centimeter van de transducent andere eigenschappen had dan op vijf centimeter afstand. Nadat we subsidie van het KWF hadden verkregen, kon Wim Verhoef¹⁸ aantreden en hij zette een theoretisch model van de transducent, voortplantingsmedium, verstrooiende structuren en geluidsveld op waarmee we de experimenten konden simuleren, de resultaten verklaren. Een belangrijke spin-off van de studie was dat deze als basis gediend heeft voor verdergaande simulaties door Bernard Oosterveld¹⁹ en Norbert Vasen. Deze laatsten breidden de simulaties uit met een verplaatsing van de transducent ten opzichte van het medium zodat vrijwel echte tweedimensionale echo-beelden werden geproduceerd door de software.

De belangrijke conclusies van al deze simulatiestudies waren: zowel de sterkte, maar ook de frequentie inhoud (het 'spectrum'), van echo's is sterk plaatsafhankelijk. Verder zijn ook de beeldeigenschappen plaatsafhankelijk en tevens afhankelijk van de geometrische en akoestische eigenschappen van de transducent. Maar bovendien volgde uit het onderzoek van Oosterveld dat de beeldkenmerken een systematische relatie hebben met de verstrooiing in het weefsel. Het geluidsveld uitgezonden door een transducent ziet er ingewikkeld uit met buiken en knopen, met minima en maxima, en is sterk plaatsafhankelijk. Kijken we naar het echobeeld van een medium waarin vele kleine, puntvormige, verstrooiende structuren voorkomen dan zien we ook weer een plaatsafhankelijkheid. Het warrige patroon van vlekjes in het echobeeld heet de 'speckle'. Zo op het eerste gezicht is deze speckle een soort ruis. Toch konden wij met onze simulatiestudie, waarin het aantal verstrooiende structuren systematisch werd vergroot, aantonen dat dit patroon van speckles dan verandert. Het 'ruisachtige' speckle-patroon waarmee weefsels worden afgebeeld bevat dus ook informatie.

Met andere woorden: door analyse van het speckle-patroon kunnen we bepaalde kenmerken van het verstrooiende medium, zeg maar van een orgaan in de patiënt, achterhalen. Het artikel over dit werk heeft een grote impact gehad in de literatuur en het wordt nu, na bijna twintig jaar, nog steeds geciteerd.

Mede geïnspireerd door het statistisch goed onderbouwde werk van Bob Wagner en Steve Smith, beiden collega's uit de Verenigde Staten, hebben we een aantal beeldparameters geanalyseerd en in experimenten en later ook in klinische pilotstudies de diagnostische betekenis ervan onderzocht. Het is wellicht goed nog eens te benadrukken, dat deze beeldparameters de beeldeigenschappen vastleggen en dus toegevoegd kunnen worden aan de eerder genoemde spectroscopische parameters, terwijl we toch steeds maar weer dezelfde echosignalen gebruiken!

Later heeft Erik Jacobs²⁰ de simulaties uitgebreid naar andere typen transducers en naar weefsels die ook een periodiciteit in het ruimtelijke verstrooiingspatroon bevatten. Tenslotte, Arthur Berkhoff²¹ heeft veel theoretisch werk gedaan om de verstoring van de echosignalen door de huid en het onderhuidse vet te kunnen analyseren, maar vooral ook te kunnen corrigeren: de zogenaamde 'phase aberration correction'. Hij was bij de afronding van zijn promotie onderzoek zo ver gevorderd dat we de industrie uitgenodigd hebben ermee verder te gaan. Helaas, dit is nog niet gebeurd, maar omdat de rekenkracht van de computers inmiddels weer tien tot twintig maal zo groot is geworden, durf ik te stellen dat zijn methodes in de nabije **toekomst** zowel technisch als commercieel uitvoerbaar zullen worden en binnen enkele jaren in de apparatuur kunnen zijn ingebouwd.

De beeldanalyse met statistische methoden werd verder uitgediept door Verhoeven²², Valckx²³ en later Coolen. Met name werden pogingen gedaan de beeldkenmerken lokaal te bepalen en daarvan nieuwe, parametrische, beelden te berekenen. Bijvoorbeeld: in een beeld van de hersenen van een pasgeboren baby zien we dan de witte stof afgebeeld als een helder gele zone. Deze kleur komt tot stand op grond van de gewogen som van drie lokaal berekende beeldkenmerken. Wij hebben de verwachting dat dit soort multiparametrische beelden, wellicht met behulp van diagnostische informatie geijkt, in de nabije **toekomst** zou kunnen leiden tot wat wij, met anderen, willen noemen: 'computer aided diagnosis' (CAD).

Een ander voorbeeld van een interessante observatie wordt gevonden in de experimenten die door Ton van der Steen en Chris de Korte werden gedaan met ooglenzen. De techniek die zij ontwikkelden wordt meestal aangeduid met 'akoestische micro-

scopie'. Normaal gesproken betreft het dan het afbeelden van structuren op sub-millimeterniveau. Als we microscopie doen met ultrageluid dan zijn de afmetingen van structuren die we kunnen waarnemen afhankelijk van de frequentie van de transducent. Een van de experimenten die de beide heren uitvoerden betrof microscopie van de ooglenzen. Hiertoe werd dwars door het midden van een lens een dunne plak uitgesneden. Door nu 'slim', twee keer na elkaar, echometingen van een vlakke plaat in een bakje water te doen, één keer met en één keer zonder het plakje lens, kunnen zowel de geluidssnelheid, als de verzwakking op iedere plaats in de lens worden gemeten en afgebeeld²⁴. Het interessante was nu dat de beelden heel erg goed overeenkwamen met de optische beelden: een kern van de lens, vrij cirkelvormig, en daaromheen de zogenaamde cortex van de lens. Samen met collega Puppels van de Universiteit Twente hebben zij het watergehalte lokaal in de lens gemeten met een wat ingewikkelde techniek: Raman spectroscopie²⁵. En zie: we vonden een uitstekende relatie tussen het verloop van de geluidssnelheid met het watergehalte. Aangezien de lens verder vrijwel uitsluitend uit eiwit bestaat, hier collageen genoemd, is eenvoudig van een ultrageluidssnelheidsbeeld om te rekenen naar een collageengehaltebeeld. In de literatuur was al langer bekend hoe de geluidssnelheid gerelateerd is aan het collageen gehalte en dat bleek weer te kloppen met onze metingen – kortom de cirkel was rond. Het eindresultaat was een eenvoudige formule om van geluidssnelheid om te rekenen naar bindweefselgehalte. Het vervolg van deze techniek, de **toekomst** dus, is inmiddels reeds werkelijkheid geworden. Een collega uit Parijs, Pascal Laugier²⁶, heeft dit recept vrijwel nagevolgd voor de ontwikkeling van een apparaat voor het maken van afbeeldingen van de snelheid en de verzwakking van ultrageluid in het hielbeen. Hiermee kan het proces van botontkalking bij vrouwen op leeftijd, maar ook bij kinderen die behandeld worden voor groeistoornissen, worden gevolgd. De microscopie leidde ons ook nog tot een mooi 'wetenschappelijk uitstapje'. Een firma wilde weten of het mogelijk zou zijn met ultrageluid galstenen te classificeren in verband met de niersteenvergruizer die ze maakten. André Goedegebure²⁷, student bij Ton van der Steen, heeft een studie gedaan naar de absorptie en snelheid van ultrageluid in deze galstenen. Er kwamen niet alleen bruikbare resultaten uit, maar we hielden ook nog een prachtige verzameling stenen over! De ontwikkelde methoden kunnen in de **toekomst** in echo-apparatuur worden opgenomen. Een volgend onderwerp dat ik zou willen toelichten betreft de dierexperimentele

metingen die Leo Romijn²⁸ deed om aan te tonen dat met akoestische spectroscopie de afmeting van verstrooiende structuren kan worden gemeten. In Leiden op de afdeling oogheelkunde, onder leiding van prof. Jendo Oosterhuis beschikte men over een methode om een kwaadaardige tumor in het oog van konijnen te implanteren. Onder een microscoop bekeken bleek de tumor vooral rond bloedvaatjes actief te groeien: simpel gezegd een samenstelsel van kleine buisjes van tumorcelen met in het midden een bloedvaatje. Als de theorie van spectroscopie van verstrooiing goed toepasbaar was, zouden de daaruit berekende diktes van de buisjes moeten kloppen met diktes uit de microscopiebeelden. Dit waren geen simpele experimenten maar als we naar het resultaat kijken, zien we dat de afmetingen vanuit de spectroscopie gemiddeld goed overeenkomen met de 'echte', ze liggen rond de getrokken identiteitslijn! We hebben op grond van dit resultaat ook oogtumoren in patiënten trachten te karakteriseren, maar ondanks de inspanningen van Carla van Gool bleek dat niet voldoende betrouwbaar te zijn. Niettemin leverde ook deze techniek fraaie plaatjes op.

Bij het onderzoek naar de klinische toepasbaarheid van deze methode van spectroscopie van de ultrageluid verstrooiing werden wat grotere gebiedjes van bijvoorbeeld 5 x 5 millimeter, geanalyseerd in plaats van heel lokaal. Voorbeelden zijn het succesvolle onderzoek van Leo Romijn²⁹ naar het differentiëren van verschillende typen van een zeer kwaadaardige soort oogtumoren en van Bernard Oosterveld³⁰ naar het onderscheiden van diverse soorten van diffuse leveraandoeningen. Momenteel wordt een wat vereenvoudigde vorm van spectroscopische verstrooiingsmeting met succes toegepast in de cardiologie. Er is zelfs een firma die de software in commercieel verkrijgbare echoapparatuur heeft opgenomen. Wellicht is dit een eerste aanwijzing dat de meting van geluidsverstrooiing door weefsels in de **toekomst** routinematig in de diagnostiek zal worden ingezet.

De spectroscopie kan ook worden toegepast bij het lokaal meten van de absorptie, de verzwakking van ultrageluid in weefsels, zoals uit het werk van Cloostermans¹⁷ was gebleken. Degenen onder u die wel eens door een fysiotherapeut behandeld zijn, weten wellicht nog dat met een flinke dosis ultrageluid weefsels, meestal spieren of pezen, tot aan de pijngrens kunnen worden opgewarmd. Dit komt dus door de absorptie: je zou kunnen zeggen dat door de interne wrijving die bij het voortplanten van een geluidstrilling optreedt, het warm wordt in de spier. Die absorptie nu is net als de verstrooiing afhankelijk van de frequentie, de toonhoogte, van het ultra-

geluid. Dit is afhankelijk van het soort weefsel, alsook van de conditie van een weefsel, dus of het gezond is of niet.

Gebruikmakend van de inzichten uit het eerder genoemde werk van Verhoef konden we verder met een theoretische onderbouwing en ook experimentele verificatie van een methode om de plaatsafhankelijkheid van het geluidsveld en van de spectrale kenmerken van de echo's te corrigeren. We noemen dit de 'diffractiecorrectie'^{27,28}. Henkjan Huisman³¹ heeft daar nog nieuwe inzichten aan toegevoegd die tot een meer praktische oplossing leidden.

De absorptiespectroscopie is in de loop van de jaren klinisch getest op oogtumoren²⁹, leverziektes³⁰ en levertumoren³². Een belangrijke reden waarom er nog geen routinetoepassing is gevonden, lijkt mij gelegen in de observatie dat de meeste lichaamsweefsels niet zo mooi homogeen zijn als onze fysische modellen. Bijvoorbeeld slagaders van allerlei afmetingen geven echo's die sterk zijn ten opzichte van de echo's van de verstrooiing door weefsels. Het lijkt alsof hier en daar een stoorzender in het lichaam zit, die de ontvangst van de subtiële spectroscopische informatie verstoort. Interessant genoeg wordt er momenteel op enkele plaatsen met succes gewerkt aan het differentiëren van atherosclerose plaques in slagaders, van groot klinisch belang in onze huidige tijd.

Samengevat is mijn conclusie dat de ultrageluidspectroscopie veel potentie heeft voor de diagnostiek van veranderingen in organen door een ziekteproces.

Beperkingen in de toepasbaarheid hangen samen met de typische kenmerken van weefsels en met de inhomogeniteit van de geluidsvoortplanting. Tenslotte wil ik nog toevoegen dat het onderscheidend vermogen van de technieken kan worden verbeterd door zo veel mogelijk onafhankelijke, spectroscopische en andersoortige, parameters te bepalen voor hetzelfde gebiedje weefsel dat onderzocht wordt.

Daarmee kunnen de sensitiviteit én de specificiteit worden verbeterd en kunnen in de nabije toekomst ook daarop gebaseerde 'paramedische' beelden in commerciële apparatuur beschikbaar komen.

Een recente ontwikkeling, door mijn collega en vriend Jonathan Ophir (Houston, Texas) in 1991 samen met zijn promovendus Ignacio Cespedes in gang gezet, wordt ultrageluid 'elastografie' genoemd³³. Deze methode is het best uit te leggen als palpatie met ultrageluid. Palpatie is het met de vinger bevoelen van de patiënt, bijv.: hoe stug is de lever, of: zit er een knobbeltje in een borst. De arts drukt zijn vingers met een bepaalde kracht op het lichaam van de patiënt en dat geeft meer of minder

mee, is dus zacht of hard. Als we met de transducent op de patiënt drukken, dan zal het echobeeld vóór het indrukken iets verschillen van het beeld erna. Met een computerprogramma kunnen we dan de relatieve vervorming overal in het weefsel berekenen en daar een tweedimensionaal beeld van maken: 'een dokter die voelt met heel veel vingers tegelijk dus!' U kunt zich voorstellen dat het op deze manier mogelijk is bijvoorbeeld tumoren op te sporen, want die hebben in het algemeen een harde consistentie.

Onderzoek in de kindercardiologie

Toepassingen maken gebruik van het feit dat we een mechanische pomp in het lichaam hebben: het hart. Het hart knijpt bij iedere hartslag samen en ontspant zich dan weer. U kunt zich voorstellen, dat we met ultrageluid de relatieve vervorming op iedere gewenste plaats op het hart kunnen bepalen, maar bijv. ook de vervorming van de wand van slagaders. Die bewegen en vervormen immers ook door de zogenaamde polsgolf die er tengevolge van de hartcontractie doorheen loopt. Chris de Korte³⁴ heeft de toepassing op het onderscheiden van atherosclerotische plaques in coronaire vaten met elastografie bij professor Klaas Bom en professor Ton van der Steen met een aantal andere collega's onlangs in Rotterdam ontwikkeld en met groot succes in de kliniek toepasbaar gemaakt. Kortom, voor deze toepassing is de toekomst reeds begonnen!

In de kindercardiologie lijkt de elastografie ook van groot belang te kunnen worden, met name omdat de vervorming gedurende het verloop van de hartslag informatie geeft over de kwaliteit van de hartspier. Dat wil zeggen op heel lokale schaal kan worden berekend hoeveel en met welke snelheid de hartspier samentrekt en daarna weer ontspant. Daar kunnen dan weer 2-D plaatjes van worden gemaakt, in het Engels als 'tissue doppler imaging' en 'strain rate imaging' aangeduid. Samen met de kindercardiologen dr. Livia Kapusta en professor Otto Daniëls hebben we al klinische studies met deze nieuwe imagingtechnieken kunnen uitvoeren^{35,36}. De resultaten ervan waren veelbelovend voor verdere ontwikkelingen.

De uitdaging voor de komende tijd is deze elastografie met ultrageluid verder te ontwikkelen zodat in één keer de vervorming van het hart in drie dimensies kan worden verkregen. Daarmee kan het probleem van verplaatsing en rotatie van het hart zeer waarschijnlijk worden ondervangen. Dit alles wordt mogelijk omdat een firma in het zuiden des lands een ultrageluidapparaat heeft gemaakt waarmee heel

snel, dat wil zeggen 16 tot 20 x per seconde, een driedimensionaal volume, bijvoorbeeld de hele linkerhartkamer, kan worden opgenomen en weergegeven. Chris de Korte zal hopelijk binnenkort met dit onderzoek kunnen beginnen en ik kan u verzekeren dat hij zich al warm loopt en met een aantal studenten bezig is de messen te slijpen. Naar mijn mening kan hij zo een uitdagende toekomst tegemoet zien. Samengevat: mijn onderzoek op het gebied van medisch ultrageluid was stimulerend en divers en het heeft mij zeer veel bevrediging gegeven. De immer versneld toenemende potentie van computers zal zeker leiden tot meer implementatie van fysische kennis en medische voorkennis en ook tot verdergaande signaal- en beeldanalyse in de apparatuur. Ik hoop met mijn en vooral ook 'onze' inspanningen een relevante bijdrage aan deze **toekomst** te hebben gegeven.

Onderzoek in de neonatologie

Graag wil ik nog een paar woorden zeggen over een tweetal onderzoekstechnieken die we samen met dr. Liem van onze afdeling neonatologie onderzocht hebben: de spectroscopie met nabij infrarood licht (NIRS) en de contrastechografie. Beide technieken kunnen worden gebruikt om de doorbloeding van hersenweefsel te onderzoeken zonder dat daarvoor belastende ingrepen bij de baby's nodig zijn.

NIRS maakt gebruik van de relatieve 'doorzichtigheid' van weefsel voor infrarood licht met een golflengte dicht bij die van rood licht. Als we nu in het hoofdje van een baby infrarood licht met twee of meer verschillende golflengtes instralen, dat kunnen we licht registreren dat vanuit de hersenen wordt terugverstrooid, of zelfs licht dat door het gehele hoofd heen komt. De absorptie van het licht in het geoxygeneerde en gereduceerde haemaglobine (de rode kleurstof van de rode bloedcellen) kan dan worden bepaald en daaruit worden de concentraties van de twee soorten haemaglobine en ook de totale bloedconcentratie berekend. Innovatieve mogelijkheden van deze techniek hebben we vooral bij proefdieren onderzocht en dat leverde reeds interessante resultaten op ³⁷. Zo ziet het er naar uit dat we met NIRS de zuurstofconcentratie en het bloedvolume in de hersenen absoluut in plaats van relatief kunnen bepalen. Hiervoor zullen we nog wel een onafhankelijk bewijs moeten leveren met prospectief onderzoek.

De ultrageluid contrasttechniek berust op het feit dat kleine gasbelletjes in vloeistof gaan resoneren als er ultrageluid op wordt ingestraald. Als de afmetingen van de belletjes en de frequentie van het ultrageluid goed op elkaar worden afgestemd,

dan is deze resonantie zo sterk dat er 'boventonen' ontstaan. We sturen dus bijvoorbeeld ultrageluid van 2,5 megahertz het lichaam in en we ontvangen dan een sterk signaal van 5 megahertz. Aangezien het contrastmiddel bestaat uit ingekapselde gasbelletjes met een diameter groter dan enkele micrometers kunnen ze zich wel door alle bloedvaten in het lichaam verplaatsen, maar niet door de vaatwand uit-treden. In de echo-beelden die gemaakt worden met de echo's van de boventonen zien we dus de belletjes overal waar zich bloed in het lichaam bevindt. We kunnen nu de hoeveelheid contrast middel in het verloop van de tijd bestuderen na een kortdurende intraveneuze injectie ('*dye-dilution*' methode). Gebruikmakende van een model voor de circulatie van het bloed kunnen hieruit relatieve en absolute parameters betreffende de doorbloeding van weefsels worden verkregen^{38,39}.

Ik heb de hoop en het vertrouwen dat onze recente inspanningen op deze gebieden, waarbij ik ook zeker Jeroen Hopman en John Klaessens van mijn lab wil noemen, in de nabije **toekomst** zullen leiden tot een klinische inzetbaarheid. Dan zal het mogelijk moeten zijn schade aan de hersenen van te vroeg geboren baby's op te sporen en wellicht ook door een tijdige behandeling blijvende schade te voorkomen.

Nawoord

Een stimulerend woord voor de nieuwe generaties onderzoekers, en daarbij reken ik zeker ook de studenten geneeskunde, tot slot: 'Zij die de wijsheid hoogachten, moeten voorwaar vele zaken onderzoeken' (vrij naar Heraclitus, 535-480 voor Christus). Persoonlijk zou ik willen zeggen: 'volg uw intuïtie, wees nieuwsgierig, en zelfs ongedurig, in uw streven naar meer inzicht en kennis'.

Graag wil ik nog even stilstaan bij het vakgebied van de klinische fysica. Voor de kritische toehoorder het volgende: mijn promotieonderzoek beschouw ik als klinische fysica 'avant la lettre'. Vanaf 1968 heb ik mij daadwerkelijk gevoegd bij de eerste generatie fysici in ziekenhuizen en ik ben vanaf de oprichting in 1973 van een beroepsvereniging, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF), betrokken geweest bij de klinische fysica in ons land. Ik heb het genoegen gehad lid te zijn van het eerste gekozen bestuur, organisator van het eerste lustrumfeest en later als vertegenwoordiger bij de internationale federatie, de IOMP, te mogen aantreden. Wij hadden en hebben de overtuiging dat de geneeskunde zo veel fysica en techniek omvat en ook nodig heeft, dat de inbreng van speciale kennis en deskundigheid vereist is. Toch is de ontwikkeling van het aantal klinisch fysici enigszins achter ge-

bleven bij die verwachting. Wat we wel gezien hebben is een toenemende mate van delegeren van de taken van artsen aan anderen. Als voorbeeld kan ik de ontwikkeling in de oogheelkunde noemen, ik heb daarvan kunnen kennis nemen in de 27 jaar dat ik daar werkte. Eerst kwam de orthoptist, de scheelzienassistent, daarna de oogfoto-graaf en de functielaborant en tenslotte de optometrist of technisch oogheekundig assistent. Een belangrijk aspect van deze ontwikkeling wil ik graag noemen: al deze beroepen zijn op maat gesneden en de opleidingen worden door de vereniging van oogartsen, het NOG, gedefinieerd en ook geëxamineerd. Een dergelijke ontwikkeling hebben we ook gezien in de radiologie, de klinische neurofysiologie, de cardiologie, enzovoort.

Samengevat is de praktijkles die hieruit te halen is: in de intramurale en extramurale zorg is een aantal adequaat, dat wil zeggen zeer specifiek opgeleide paramedische specialisten werkzaam. Het is voor mij dan ook geen vraag of er behoefte zou zijn aan dit soort medewerkers op diverse niveaus: op academisch niveau, bijv. klinisch chemici, klinisch fysici. Ook op hbo-niveau is deze ontwikkeling gaande en schieten dit soort opleidingen als paddestoelen uit de grond: management in de gezondheidszorg, medische techniek, gezondheidszorgtechnologie en sinds kort ook de nurse practitioner en de physician assistant en wat dies meer zij. Mijn visie is: leidt jonge mensen in enkele jaren op tot een goed basis niveau van wetenschapper, technicus of verpleegkundige en biedt daarbovenop, in overleg met het medisch beroepsveld, een scala van gewenste, het liefst noodzakelijk geachte, vervolgoopleidingen tot meer specialistische beroepen in de gezondheidszorg. Wellicht is het al te laat deze ontwikkeling te gaan volgen, maar dan wil ik het onderwijsveld nadrukkelijk zeggen: maak een gedegen marktverkenning, versta u met het medische beroepsveld en ga niet uit van mogelijke, veelal vage, wensen van aankomend studenten.

De Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica is naar mijn idee dus op de goede weg: nu reeds zijn een viertal specialisaties mogelijk naast de algemeen klinisch fysicus. Mijn suggestie is: ga zo door, richt u op de toekomst en maak expliciet duidelijk wat de gewenste specialisaties verder nog zouden kunnen zijn in algemene en academische ziekenhuizen (bijvoorbeeld klinisch informaticus, visuoloog, etcetera) en richt daar alle aandacht op. Wellicht kan de algemene klinisch fysica niet als eindpunt, maar eerder als basis voor verdere specialisatie worden genomen. Succes daarmee is volgens mij verzekerd!

Dankwoord

Dan nu een woord van dank: de besturen van de instellingen die mij gedurende precies 41 jaar in de gelegenheid hebben gesteld mijn werk te verrichten: het college van bestuur van de Katholieke Universiteit Nijmegen en het bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud ben ik veel dank verschuldigd voor hun vertrouwen in mij gesteld.

Het bestuur van de Stichting Nijmeegs Universiteitsfonds ben ik bijzonder dankbaar voor het vestigen van een bijzondere leerstoel in de medische ultrageluidstechnieken. Ik zie dit niet alleen als een bijzondere kroon op mijn werk, maar ook als een blijk van waardering voor het multidisciplinaire, in modern jargon, 'translationele', wetenschappelijk onderzoek in ons ziekenhuis. Ik spreek dan ook de hoop en het vertrouwen uit dat deze leerstoel nog in lengte van jaren gehandhaafd zal worden.

Het bestuur van het cluster universitair kinderziekenhuis zeg ik dank voor de ondersteuning aan het functioneren van het klinisch fysisch laboratorium. Met name de voorzitter, prof. Rob Sengers en de managers bedrijfsvoering drs. Gerard Ingenhoest en Manon Vos ben ik zeer erkentelijk voor hun steun en vertrouwen.

Verder wil ik mijn vroegere collega's van de afdeling oogheelkunde en de huidige collega's van het kinderziekenhuis en in het bijzonder de kindergeneeskunde, alsmede de collega klinisch fysici in het UMCN, van harte danken voor hun collegialiteit en samenwerking. Ik sta hier met zeer positieve gevoelens na 36 jaar in het ziekenhuis te hebben gewerkt. Ik wil in dit dankwoord graag enkele personen in het bijzonder noemen.

Allereerst prof. August Deutman, vanaf 1972 lector en later hoogleraar in de oogheelkunde alhier. We waren niet altijd eensgezind, maar ik heb het zeer gewaardeerd dat je oog had voor de wetenschappelijke voortgang die we op het biofysisch laboratorium boekten en dat je mij de vrijheid gaf dat onderzoek in te richten naar eigen inzicht.

Dan Prof. Rob Sengers, naast clustervoorzitter ook hoofd van de afdeling kindergeneeskunde. Ik ben je zeer dankbaar voor jouw steun in de afgelopen tien jaren, met name ook tijdens de moeilijke periode in mijn gezin. Ik heb je bijzonder leren waarderen als bestuurder en ook als mens, bedankt!

Otto Daniëls, voorzitter van het bestuur van het kinderhartcentrum, maar toch in de eerste plaats kindercardioloog. Jij bent een belangrijke drijvende kracht geweest

achter de ontplooiing van het klinisch fysisch laboratorium: wetenschap, techniek en geneeskunst komen samen in de Kindercardiologie en jouw visie is dat een fysicus in dit samenspel onontbeerlijk is. Otto we hadden elkaar al gevonden in de echografie, lang geleden inmiddels, en we hebben een productieve voortzetting gevonden binnen het kinderhartcentrum. Hartelijk dank voor de samenwerking.

Livia Kapusta, de afgelopen acht jaren hebben wij samen veel werk verzet: eerst subsidies werven, daarna promotieonderzoek, artikelen schrijven, proefschrift afronden. Het is 'all in the game' voor mij bij een promotieonderzoek. Maar jij was speciaal: clinicus, promovendus, huisvrouw, moeder, het is haast met geen pen te beschrijven. En toch, het is je gelukt en ik had het grote genoegen je daarbij te mogen begeleiden. Bedankt voor het vertrouwen en bedankt voor je bijzondere manier van samen wérken en van sámenwerken!

Een bijzonder woord van dank ook voor dr. Liem, neonatoloog in onze afdeling. Djien, ik waardeer je wetenschappelijke instelling en je enthousiasme voor nieuwe ontwikkelingen. Ik wil je graag bedanken voor de bijzonder prettige samenwerking.

Last but not least: de collega's en medewerkers van het klinisch fysisch laboratorium. Het is altijd al een betrekkelijk kleine groep geweest, op oogheelkunde één á twee vaste medewerkers. Op kindergeneeskunde groeiden we in korte tijd van drie naar acht medewerkers dankzij de snelle groei van de ICT. Deze laatste activiteiten zijn nu in goede handen bij Rien Cuypers. Thans zijn het er vier: Jeroen, John, Chris en Gert en, natuurlijk, in de loop van de tijd kunnen we daar vele tijdelijk medewerkers en studenten bijtellen. Ik kijk terug op een woelige, leerzame en toch vooral ook vruchtbare tijd. In mijn beleving is steeds sprake geweest van een duidelijk besef van gezamenlijke inspanning en verantwoordelijkheid voor het werk. Ik dank jullie voor de samenwerking en collegialiteit.

Een bijzonder woord voor mijn opvolger Chris de Korte. Chris ik ken je al geruime tijd, je kwam in 1990 als stagiair binnen toen Ton van der Steen bezig was zijn akoestisch microscoop op te bouwen. Je hebt je opdracht toen voortvarend uitgevoerd en werd geraakt door de vonk van de wetenschap. Je hebt je afstudeerwerk daarna ook bij ons gedaan en bent vervolgens voor een promotieonderzoek naar Klaas Bom in Rotterdam gegaan. Na een zeer vruchtbare tijd daar heb ik je ongeveer anderhalf jaar geleden kunnen 'terughalen' en ik heb daar geen moment spijt van. Je bent nog steeds enthousiast en bovendien een echter netwerker. Ik wens je heel erg veel succes en met jou het KFL.

En dan niet te vergeten: Sonja. Je was voor mij niet alleen een uitstekende secretaresse, maar ook mijn vraagbaak, mijn rechterhand en mijn geweten. Hartelijk dank voor je inzet en ... voor je goede humeur!

Tot slot: ook in mijn geval is de thuisbasis van groot belang geweest voor mijn carrière: Allereerst mijn ouders, helaas zijn beiden overleden: in blind vertrouwen hebben ze mij op 17-jarige leeftijd naar de Technische Universiteit, helemaal in het verre Delft, laten gaan. Ik ben ze daar nog steeds zeer dankbaar voor.

Ik ben trots op mijn kinderen, Wouter en Maarten, op mijn schoondochters en op mijn drie kleinkinderen. Ik ben ze vooral ook dankbaar omdat ze hebben weten te voorkomen dat ik een kamergeleerde ben geworden. Ik ben vooral trots op mijn oudste zoon, Norbert, die ons de laatste jaren van zijn jonge leven 'la fleur du maladie' heeft aangereikt en zelf zijn eigen leed tot het bittere einde moedig tegemoet is getreden. Loes, je bent mij in 1963 gevolgd naar Nijmegen, zelfs ten koste van je eigen studie en we hebben samen een gezin opgebouwd. Ik heb veel van mijn en dus ook jouw vrije tijd aan mijn werk besteed. Je hebt me daarin steeds gesteund en ook ge-waardeerd. Misschien moeten we de rollen nu maar eens omdraaien!

U allen dank ik voor uw aanwezigheid en belangstelling.

Ik heb gezegd.

Lijst van referenties

- 1 Eijkman EGJ and Vendrik AJH. 'Detection theory applied to the absolute sensitivity of sensory systems' *Biophys J* 1963; 3: 65-78.
- 2 Swets JA. *Signal Detection and Recognition by Human Observers: Contemporary Readings*. J. Wiley and Sons, New York, 1964.
- 3 Thijssen JM. and Vendrik AJH. 'Internal noise and transducer function in sensory detection experiments: evaluation of psychometric curves and of R.O.C.curves' *Perc Psychophys* 1968; 3: 387400.
- 4 Green DM and Swets JA. *Signal Detection Theory and Sensory Thresholds*. J. Wiley and Sons, New York, 1966.
- 5 Eijkman EG, Thijssen JM and Vendrik AJH. 'Weber's law, power law and internal noise'. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1966; 40: 11641171.
- 6 Thijssen JM and Vendrik AJH. 'Differential luminance sensitivity of the human visual system'. *Perc Psychophys* 1971; 10: 58-64.
- 7 Thijssen, JM. *Differential Luminance Sensitivity of the Human Visual System*. PhD Thesis, Nijmegen University, 1969.
- 8 Laak, H.J. ter, Thijssen, J.M. and Vendrik, A.J.H. 'Intensity discrimination capacity of retinal ganglion cells of a tree shrew (*Tupaia chinensis*)'. *Vis Res* 1980; 20: 149157.
- 9 Thijssen, J.M. and Laak, H.J. ter 'Invariances in the cone dominated ERG (tree shrew and man)'. In: Proc. Symposium 'New Developments in Ophthalmology', *Doc. Ophthalmol. Proc. Series* Vol. 7, A.F. Deutman ed. Junk, The Hague, 1976. Pp. 331340
- 10 Swets JA and Pickett RM. *Evaluation of Diagnostic Systems*. Academic Press, New York, 1982.
- 11 Lopez H, Loew MH, Butler PF, Hill MC, Allman RM. 'A clinical evaluation of contrast-detail analysis for ultrasound images'. *Med Phys*. 1990 Jan-Feb;17(1):48-57.
- 12 Thijssen JM, Wijk MC van, Cuypers MHM. 'Performance testing of medical ultrasound equipment'. *Eur J Ultrasound*. 2002; 15: 151-64.
- 13 Wild JJ and Reid JM. 'Further pilot echographic studies on the histologic structure of tumors of the living intact breast'. *Am J Pathol* 1952; 28: 839-847.
- 14 Howrey DH and Bliss NR. 'Ultrasonic visualization of soft structures in the body'. *J Lab Clin Med* 1952; 40: 579-585.
- 15 Howrey DH, Holmes JH, Cushman RR and Posakony GJ. 'Ultrasonic visualization of living organs and tissues'. *Geriatrics* 1955; 10: 123-129.
- 16 Thijssen, J.M. 'The history of ultrasound techniques in Ophthalmology'. *Ultrasound Med. Biol.* 1993; 19: 599-618.
- 17 Thijssen, JM, Cloostermans MJTM and Bayer AJ. 'Measurement of ultrasound attenuation in tissues from backscattered reflections'. In: '*Ultrasonography in Ophthalmology*', JM Thijssen and AM Verbeek, eds. Junk, Den Haag, 1981; pp. 431439.
- 18 Verhoef, WA, Cloostermans MJ and Thijssen JM. 'Diffraction and dispersion effects on the estimation of ultrasound attenuation and velocity in biological tissues'. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985; BME32: 521529.
- 19 Oosterveld BJ, Thijssen JM and Verhoef WA. 'Texture of Bmode echograms: 3D simulations and experiments of the effects of diffraction and scatterer density'. *Ultrasonic Imag* 1985; 23: 142160.
- 20 Jacobs E, Thijssen JM. 'A simulation study of echographic imaging of diffuse and structurally scattering media'. *Ultrasonic Imag* 1991; 13: 316-333.
- 21 Berkhoff AP. *Ultrasonic Imaging in Aberrating Media*. PhD Thesis, Nijmegen University, 1996.
- 22 Verhoeven JTM. *Improvement of Echographic Image Quality by Data Analysis and Processing*. PhD Thesis, Nijmegen University, 1994.
- 23 Valckx FMJ, Thijssen JM, van Geemen AJ, Rotteveel JJ, Mullaart R. 'Calibrated parametric medical ultrasound imaging'. *Ultrasonic Imag* 2000; 22: 57-72.
- 24 Van der Steen AFW, de Korte CL, Thijssen JM. 'Ultrasonic spectroscopy of the porcine eye lens'. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20: 967-974.
- 25 De Korte CL, Van der Steen AFW, Thijssen JM, Duindam JJ, Otto C, Puppels GJ. 'Relation between local acoustic parameters and protein distribution in human and porcine eye lenses'. *Exp Eye Res.* 1994; 53: 617-627.
- 26 Laugier P, Fournier B, Berger G. 'Ultrasound parametric imaging of the calcaneus: in vivo results with a new device'. *Calcif Tissue Int.* 1996; 58 :326-31.
- 27 Goedegebure A, van der Steen AFW, Thijssen JM. 'In-vitro classification of gallstones by quantitative echography'. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 553-568.
- 28 Romijn, R.L., Thijssen, J.M., Van Delft, J.L. et al. 'In vivo ultrasound backscattering estimation for tumour diagnosis: an animal study'. *Ultrasound Med. Biol.* 1989; 15: 471-479.
- 29 Romijn RL, Thijssen JM, Oosterveld BJ, Verbeek AM. 'Ultrasonic differentiation of intra-ocular melanomas: parameters and estimation methods'. *Ultrasonic Imag* 1991; 3: 27-55.

- 30 Oosterveld BJ, Thijssen JM, Hartman PC, Romijn RL, Rosenbusch GJE. 'Ultrasound attenuation and texture analysis of diffuse liver disease; methods and preliminary results'. *Phys Med Biol* 1991; 36: 1039-1064.
- 31 Huisman HJ, Thijssen JM, Wagener DJT, Rosenbusch GJE. 'Quantitative ultrasonic analysis of liver metastases'. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 67-77.
- 32 Huisman HJ, Thijssen JM. 'Precision and accuracy of acousto-spectrographic parameters'. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22: 855-871.
- 33 Ophir J, Cespedes I, Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. 'Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues'. *Ultrason Imag* 1991; 13: 111-134.
- 34 de Korte CL, van der Steen AF, Cespedes EI, Pasterkamp G. 'Intravascular ultrasound elastography in human arteries: initial experience in vitro'. *Ultrasound Med Biol*. 1998 ; 24: 401-8.
- 35 Kapusta L, Thijssen JM, 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; 26: 1099-1108.
- 36 Kiraly P, Kapusta L, Thijssen JM, Daniels O. 'Left ventricular myocardial function in congenital valvar aortic stenosis assessed by ultrasound tissue-velocity and strain-rate techniques'. *Ultrasound Med Biol*. 2003;9:615-20.
- 37 Klaessens JHGM, Kolkman RGM, Hopman JCW, Hondebrink E, Liem DK, Steenbergen W, de Mul FFM, Thijssen JM. 'Monitoring cerebral perfusion using near infrared spectroscopy and laser Doppler flowmetry'. *Physiol Measurement* 2003; 24: N35-N40.
- 38 Van Wijk MC, Klaessens JHGM, Hopman JCW, Liem KD, Thijssen JM. 'Assessment of local changes of cerebral perfusion and blood concentration by ultrasound harmonic B-mode contrast measurement in piglet'. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1253-60.
- 39 Thijssen JM. 'Theory and practice of ultrasound contrast measurement of blood flow and perfusion in biological tissues'. *Ultrasound Med Biol*. Subm.