

## Het kan beter

***Citation for published version (APA):***

van Sambeek, M. R. H. M. (2017). *Het kan beter*. Technische Universiteit Eindhoven.

***Document status and date:***

Gepubliceerd: 15/12/2017

***Document Version:***

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

***Please check the document version of this publication:***

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

***General rights***

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

***Take down policy***

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Intreerede  
prof.dr. Marc van Sambeek  
15 december 2017

/ Faculteit Biomedische Technologie

**TU** **e** Technische Universiteit  
Eindhoven  
University of Technology

**Het kan beter**

Where innovation starts

**Intreerede prof.dr. Marc van Sambeek**

---

# **Het kan beter**

**Uitgesproken op 15 december 2017  
aan de Technische Universiteit Eindhoven**



# Introductie

Mijnheer de Rector Magnificus, College van Bestuur van de Technische Universiteit Eindhoven, Raad van Bestuur Catharina Ziekenhuis, geachte collega's, beste familie en vrienden, zeer gewaardeerde toehoorders,

Het is voor mij als clinicus een grote eer hier in de Blauwe Zaal van de Technische Universiteit Eindhoven voor u te mogen staan. Met genoegen aanvaard ik mijn leeropdracht:

## **Application of Engineering Methods in Vascular Surgery and Endovascular Techniques**

In deze rede wil ik aandacht besteden aan nieuwe ontwikkelingen in de gezondheidszorg (van 'evidence based' naar patiëntspecifiek) die voortkomen uit innovaties in de beeldvormende technieken en de toepassing van mathematische modellen. Dit licht ik toe aan de hand van twee voor de vaatchirurgie belangrijke applicaties.

De oplettende toehoorder zal direct opmerken dat mijn leeropdracht zich bevindt op het snijvlak van de technische wetenschap (de biomedische technologie in het bijzonder) en de geneeskunde. In dit gemengde gezelschap van toehoorders wil ik beide begrippen graag uitzetten in een kort historisch perspectief.

# Inleiding en historisch perspectief

Hoewel sommige diersoorten werktuigen, zoals stokjes en stenen gebruiken, is het begrip technologie aan de menselijke cultuur voorbehouden. Het gebruik van technologie, zoals vuur en bewerkte stenen, onderscheidt de mens van de dieren. Aanvankelijk werd de term technologie gebruikt voor 'toegepaste kunst', maar tegenwoordig betekent het meer de 'vooruitgang en veranderingen' die een effect hebben op onze omgeving. Ging de technologische ontwikkeling in het begin langzaam, tegenwoordig gaat het razendsnel. De band tussen technologie en de ontwikkeling van de maatschappij is niet alleen innig en versterkend, maar ook wederzijds versnellend.

De geneeskunde is waarschijnlijk net zo oud als de mensheid zelf. Tot in de middeleeuwen werden ziekten vaak toegeschreven aan het werk van demonen of de goden. Er bestaan geen eenduidige aanwijzingen die aangeven wanneer de mens zich voor het eerst structureel is gaan bezighouden met het behandelen of voorkomen van ziektes. Wel is bekend dat mensen in de prehistorie al planten en kruiden gebruikten als natuurlijk medicijn en dat ze al primitieve rituele behandelmethodes toepasten. De technologie was in die tijd nog sterk verbonden met overleven, jagen en voedselbereiding. De opkomst van de grote rijken, zoals de Griekse stadstaten en het Romeinse keizerrijk, werden gedreven door meer militair-technologische ontwikkelingen.

De Oud-Egyptische- en Babylonische geneeskunde, introduceerden ongeveer tegelijkertijd het concept van diagnoses, prognoses, lichamelijk onderzoek en het voorschrijven van medicijnen. De Romeinen kenden al verschillende instrumenten voor geneeskunde. Zo gebruikten ze pincetten, scalpels en scharen en waren ze bekend met bepaalde methodes zoals hechten. Een belangrijk figuur in de oud-Griekse geneeskunde was de arts Hippocrates van Kos, die wordt gezien als de oprichter van de moderne geneeskunst. Hippocrates was voor zijn tijd vooruitstrevend omdat hij niet zomaar aannam dat de bovennatuurlijke krachten ziektes veroorzaakten. De Grieks-Romeinse arts Galenus was samen met Hippocrates een van de bekendste artsen uit de oudheid. Galenus hield zich bezig met hersen- en oogchirurgie. Zijn geschriften bleven tot in de middeleeuwen belangrijke werken voor artsen, met name nadat Vesalius veel van Galenus' werken vertaalde in het Latijn.

In de middeleeuwen ontwikkelde de geneeskunde zich voornamelijk in Europa en de Arabische wereld.

Tijdens het gouden tijdperk van de islamitische beschaving, hielden artsen zich bezig met anatomie, oogheelkunde, farmacologie, fysiologie en chirurgie. Abu al-Qasim al-Zahravi en Avicenna waren invloedrijke personen in de islamitische geneeskunde. Hun geschriften, de 'Kitab al-Tasrif', een encyclopedie in 30 delen uit het jaar 1000, en het 'Canon der Geneeskunde' uit 1025 werden tot de 17e eeuw zowel aan islamitische als Europese medische scholen gebruikt als lesmateriaal. In 1242 was Ibn al-Nafis de eerste die de kleine bloedsomloop omschreef, dat de basis vormde van het in 1628 door William Harvey geschreven boek 'Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus', de eerste correcte beschrijving van hart en vaatstelsel en de bloedsomloop.

In het middeleeuwse Europa kwam de geneeskundige en technische ontwikkeling tijdelijk tot stilstand. Veel van de met name oude geneeskundige kennis verdween en werd op grote schaal vervangen door lokale geneeswijzen. In kloosters werden echter wel de medische geschriften uit de Griekse en Romeinse tijd bewaard. Maar de kloosters, waar ook geneeskunde werd bedreven, bleven vasthouden aan de oude medische kennis van Galenus en Hippocrates. Er werd nauwelijks onderzoek gedaan naar nieuwe geneeswijzen. Het Christendom zag ziektes namelijk als een test van God en dus als iets dat de zieke zelf moest overwinnen.

Georganiseerde, professionele geneeskunde kwam weer op gang na de oprichting van het medisch college 'Schola Medica Salernitana' in Italië. In de 12e eeuw werden overal in Europa universiteiten gesticht waar ook geneeskunde kon worden gestudeerd.

Tijdens de renaissance werd steeds meer geëxperimenteerd met anatomie en bestudering van het lichaam. Onder anderen Vesalius (Andries van Wesele) leverde een grote bijdrage aan de ontwikkeling van de geneeskunde in Europa met zijn anatomieboek 'De humani corporis fabrica libri septem'.

In de 18<sup>e</sup> eeuw neemt de technologische kennis een hoge vlucht en er ontstaan specialisaties zoals: de werktuigbouwkundige, de chemicus en de landbouwkundige. Exemplarisch hiervoor is de werktuigbouwkundig ingenieur Wilhelm Conrad Röntgen, die in 1901 de allereerste Nobelprijs in de natuurkunde ontving voor de ontdekking van de Röntgen-straling. Vanaf deze periode worden technische hulpmiddelen steeds belangrijker in de geneeskunde, zowel bij diagnostiek als op het terrein van de therapie en de instandhouding van levensfuncties. Hieruit ontstaat dan later ook de **biomedische technologie**, een technologie met raakvlakken met technische disciplines, zoals de werktuigbouwkunde, scheikunde, elektrotechniek, in combinatie met de fysiologie, biologie en geneeskunde.



Figuur 1

'Humani Corporis Fabrica Libri Septem' van Andreas 'Vesalius' van Wesele (1514-1564).

In de 19e eeuw ontstaan er in de geneeskunde ook specialisaties, waarbij artsen en onderzoekers zich gaan toeleggen op een bepaald gedeelte van de geneeskunde. De geneeskunde komt weer in een stroomversnelling door verbeteringen op het gebied van scheikunde en laboratoriumtechnieken, maar ook door het vernieuwde denken.

De geneeskunde raakt onlosmakelijk verbonden met de technische wetenschap.

Een heel duidelijke verbinding tussen de technische wetenschap en de geneeskunde zien we in de ontwikkeling van de beeldvormende technieken, zoals de CT-scan, de MRI en de echografie.

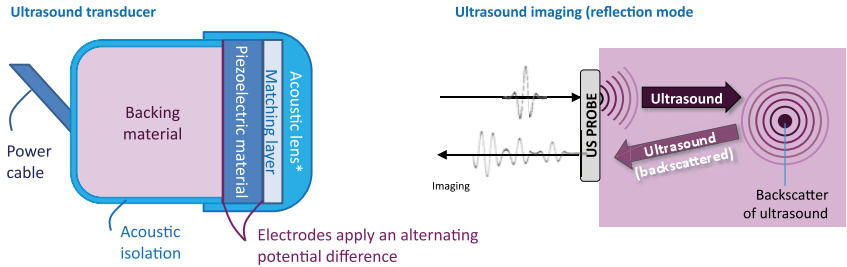


Hoewel CT-scanning en MRI prachtige technologische ontwikkelingen zijn, gaat het in deze rede te ver om hierover uit te weiden. Wel wil ik u de principes van de **echografie** uitleggen. Echografie speelt namelijk een belangrijke rol in ons onderzoek om het beloop van vasculaire ziekten en/of de uitkomst van interventies te voorspellen. Echografie is goedkoop en totaal niet belastend voor de patiënt en is daarmee voor ons onderzoek geschikter dan een CT-scan of MRI.

In de afgelopen 45 jaar is echografie een belangrijke diagnostische modaliteit geworden, in potentie misschien wel de belangrijkste. In de jaren 30 en 40 waren het de broers Theodore en Friedrich Dussik, die probeerden met echografie een hersentumor in beeld te brengen. Toch duurde het tot de jaren 70 voordat echografie klinisch toegepast werd. Ik neem u weer even mee terug in de geschiedenis. In 1880 deden Pierre en Jacques Curie een belangrijke ontdekking die leidde tot de ontwikkeling van de moderne echotransducers. Door druk uit te oefenen op bepaalde kristallen zagen ze dat er een elektrische spanning in het kristal ontstond. Deze spanning was direct proportioneel aan de druk en werd daarom piëzo-elektriciteit genoemd. Het woord piëzo is afgeleid van het Griekse woord piezein, wat drukken betekent. Ook toonden zij het omgekeerde effect aan. Door de elektrische spanning snel te wisselen, gaat het kristal trillen en ontstaan er voorgeleide drukverschillen, wat resulteert in geluidsgolven. Het geluid dat voor medische echografie wordt gebruikt, heeft een zo hoge frequentie dat het voor mensen niet hoorbaar is. Dit wordt ultrasoon geluid genoemd, afgekort met 'ultrageluid'. Dit ultrageluid wordt het lichaam in gestuurd vanuit piëzo-elektrische elementen. In de transducer bevindt zich een groot aantal zogenaamde piëzo-elementen naast elkaar, die de benodigde geluidsgolven produceren. Echografie, ook wel echoscopie genoemd, is een techniek die gebruikmaakt van geluidsgolven die zich door het lichaam verplaatsen. Deze golven reflecteren op grensvlakken tussen zachte en hardere structuren en worden verstrooid door kleine inhomogeniteiten. De door het lichaam gereflecteerde ultrageluidsgolven worden door dezelfde transducer (die beurtelings zendt en ontvangt) opgevangen en omgezet in een (zeer zwakke) elektrische wisselspanning.

Afhankelijk van het onderzoek, gebruikt men verschillende typen transducers. Sommige types produceren relatief lage frequenties, andere zeer hoge frequenties. Geluidsgolven met lage frequenties penetreren het lichaam dieper dan geluidsgolven met hoge frequenties. Een hoge frequentie zorgt voor een hogere beeldresolutie, maar daarbij kan minder diep gekeken worden.

De elektrische echosignalen worden door een speciaal computersysteem ('scan converter') omgezet in videobeelden, die op een monitor zichtbaar worden gemaakt.



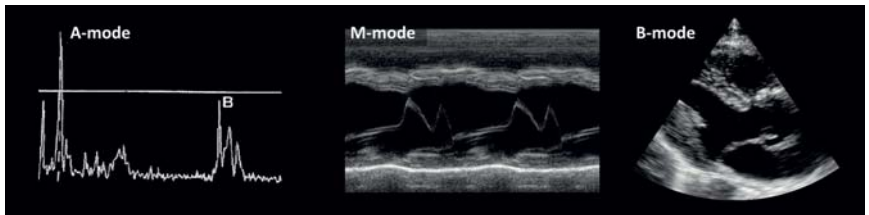
Figuur 2

Het principe van echografie.

Om een beeld te maken, moet de scanner twee dingen weten van de ontvangen echo:

1. Hoelang het duurde tot de echo was ontvangen, vanaf het moment dat het geluidsignaal was uitgezonden.
2. Hoe sterk het echosignaal was.

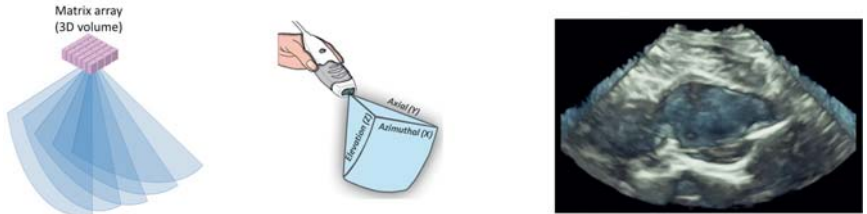
Echografie kan in verschillende modes worden afgebeeld.



Figuur 3

A mode beeld (links), M mode beeld (midden) en B mode beeld (rechts).

Op dit moment zijn de 2D-echografie in B-mode en duplex-mode de meeste gebruikte vorm van echografie. B-mode is een 2D-beeld, gereconstrueerd uit de ontvangen echo's. Maar dat heeft natuurlijk beperkingen in visualisatie. Daarom ontstaat er de afgelopen jaren meer belangstelling voor 3D- en 4D-volume-echografie. Dit werd mogelijk door de toename van rekenkracht in echografie-computers en de ontwikkeling van speciale transducers. Door middel van miniaturisering werd het mogelijk de zogenaamde 'matrix array transducers' te maken die ongeveer 1000 tot 9000 piëzo-elektrische elementen kunnen bevatten. Deze elementen kunnen onafhankelijk van elkaar worden aangestuurd, waardoor de diverse scanlijnen een volumetrisch blok van beelddata genereren.



Figuur 4

3D-volume matrix array (links), 3D-echoprobe (midden) en 'multiplanar reconstruction' van 3-D echobeelden (rechts).

In deze blokvormige echografie dataset kunnen beeldreconstructies vanuit verschillende perspectieven worden gemaakt om zo verschillende structuren optimaal te kunnen beoordelen. Dit is vergelijkbaar met reconstructies van CT- en MR-scans. Door de snelheid van acquisitie van beelden is het nu ook mogelijk om bewegende structuren, zoals de uitzetting van een hart of bloedvatwand, af te beelden. Doordat er een tijdsfactor aan de 3D-echografie is toegevoegd, noemen we dat 4D-echografie.

Een andere en innovatieve echografietechniek is de zogenaamde elastografie. Bij elastografie wordt er gekeken naar de mechanische eigenschappen van bepaalde weefsels of structuren, bijvoorbeeld een verwijding van de lichaamsslagader. Elastografie beoordeelt de elasticiteit en/of stijfheid van structuren door 'real-time' te kijken naar deformatie van weefsel onder een uitgeoefende kracht of druk, en de mogelijkheid om terug te keren naar de oorspronkelijke vorm, nadat de kracht is uitgewerkt. Bij elastografie van een verwijding van de lichaamsslagader (een aneurysma) kijken we dan naar vervormingen en uitzetting van de vaatwand onder invloed van de systolische en diastolische bloeddruk.

# Evidence-based medicine

We gaan terug naar de gezondheidszorg omdat ik u wil laten zien hoe de gezondheidszorg tegenwoordig georganiseerd is en hoe dit door implementatie van 'engineering methods' verbeterd kan worden.

Het concept 'evidence-based medicine' is niet meer weg te denken uit de Nederlandse gezondheidszorg. Van zorgverleners wordt verwacht, zo niet geëist, dat zij op een 'evidence-based' manier zorg verlenen. Beroepsgroepen ontwikkelen 'evidence-based' richtlijnen waarop zorgverleners deze zorg baseren. Zorgverzekeraars kopen zorg in op basis van 'evidence-based' indicatoren.

Tot de introductie van 'evidence-based medicine' eind jaren 80, was de professionele autoriteit ('authority-based medicine') leidend. Dit kwam echter steeds meer onder druk te staan. Bij onderzoeken naar de effectiviteit en doelmatigheid van de zorg, werden er grote en onverklaarde variaties in zorgverlening vastgesteld. Een variatie waarin niet alleen verschillende behandelingen werden voorgeschreven voor dezelfde aandoeningen, maar waarbij sommige behandelingen ook ineffectief of zelfs schadelijk bleken te zijn. Nieuwe principes vonden hun weerklank en de aansturing en organisatie van zorg zou meer gebaseerd moeten gaan worden op principes als effectiviteit, betaalbaarheid en doelmatigheid. In de periode waarin men 'evidence-based medicine' begon te praktiseren was dit een vorm van medische besluitvorming die op genuanceerde wijze rekening hield met zo veel mogelijk factoren en van daaruit naar oplossingen zocht. Later werd 'evidence-based medicine' smaller geïnterpreteerd. Evidence-based medicine' werd meer en meer gebaseerd op resultaten uit gecontroleerde klinische onderzoeken, zoals dubbelblinde tests, randomized controlled trials en meta-analyses van zulke randomized controlled trials. De ontwikkeling van richtlijnen verschoof van richtlijnontwikkeling op basis van consensus naar 'evidence-based' richtlijnontwikkeling. Dit had duidelijke voordelen voor het maatschappelijke vertrouwen dat in zorgprofessionals werd gesteld. Er ontstond een sturingsmodel gebaseerd op standaardisatie en verantwoording.

Hoewel 'evidence-based medicine' tegenwoordig sterk is geïncorporeerd in de huidige zorgpraktijk, is het niet langer meer onbetwist. Sterker nog, de laatste jaren is kritiek op zowel de betekenis, de opzet en de rol die 'evidence-based medicine' in ons zorgstelsel speelt.

“Evidence-based medicine; a movement in crisis” is de titel van een artikel van Greenhalgh en collega’s in 2014 in de British Medical Journal. Zij concludeerden dat ‘evidence-based medicine’ veel goeds heeft voortgebracht in de zorg, maar zij zien ook problemen in het gebruik en de vertaling ervan naar richtlijnen.

Greenhalgh en collega’s geven een aantal duidelijke punten van kritiek:

- Statistische relevante bevindingen hoeven niet van toepassing te zijn op individuele casus en zijn niet noodzakelijk klinisch relevant. Zeker niet daar waar kleine positieve effecten statistisch significant gemaakt kunnen worden door het uitvoeren van grote, selectieve trials.
- Richtlijnen ontwikkeld op basis van bewijs, verkregen uit ‘randomized controlled trials’ van enkelvoudige aandoeningen, kunnen moeilijk worden gebruikt in het opzetten van behandelplannen voor patiënten die kampen met meerdere aandoeningen.
- Het grote aantal meta-analyses van ‘randomized controlled trials’ maakt het voor de arts onmogelijk deze allemaal mee te nemen in besluiten over individuele patiënten.
- De zucht naar standaardiseren heeft geresulteerd in een beweging van patiëntgerichte zorg naar managementgedreven zorg; zeker daar waar ook verantwoording en financiering worden gekoppeld aan die richtlijnen.

De beperkingen van de huidige vorm van ‘evidence-based medicine worden ook onderschreven door de Raad voor Volksgezondheid en Samenleving.

‘Evidence-based medicine’ is gebaseerd op populaties en niet op individuen.

Zo is het goed mogelijk dat een individuele patiënt niet overeenkomt met de populatie uit een ‘randomized controlled trial’ en dat een richtlijn niet altijd aangeeft wat het beste is voor de individuele patiënt. Iedere patiënt is uniek. Een behandeling die voor de ene patiënt goed werkt, kan voor een ander misschien minder of zelfs averechts werken. Statistisch is dit te verantwoorden, omdat de gebruikte analyses en ‘randomized controlled trials’ zelden een antwoord (kunnen) geven op de vraag waarom een behandeling bij specifieke patiënten een averechtse uitwerking heeft. In militaire termen noemen we dit ‘collateral damage’. Op individueel patiëtniveau is dit niet zo gemakkelijk uit te leggen.

**HET KAN DUS BETER.**

Graag wil ik u aan de hand van twee voorbeelden laten zien hoe we met ons huidige onderzoek een verschuiving willen maken van populatiestatistiek naar patiëntspecifieke klinische beslissingsondersteuning.

# Het abdominale aorta aneurysma

Een verwijding van de abdominale aorta, waarbij de diameter meer dan 30 mm of anderhalf keer zo breed is als de referentiediameter, noemen we een aneurysma (AAA). Zo'n AAA is bijna altijd asymptomatisch. Het belangrijkste risico van een AAA is een ruptuur. Indien een AAA ruptuureert, is de kans op overlijden meer dan 70%. Een ruptuur van een AAA is daarom een belangrijke doodsoorzaak in de Westerse samenleving. Op grond van populatiestudies schrijven internationale richtlijnen momenteel voor dat een AAA in aanmerking komt voor behandeling, als de diameter van het aneurysma groter is dan 55 mm bij mannen en groter dan 50 mm bij vrouwen, of indien de groeisnelheid meer dan 10 mm per jaar bedraagt. Een interventie voor een AAA wordt verricht om een ruptuur te voorkomen. Echter, sommige AAA's ruptureren bij een diameter van minder dan 5,5 cm, terwijl andere AAA's tot soms wel tot meer dan 10 cm groeien zonder ruptuur. Het mechanisme van aneurysmagroei is niet volledig bekend, waardoor het lastig is goede criteria te stellen voor welke patiënten wel en welke patiënten niet een interventie moeten ondergaan. De huidige richtlijnen zijn daarom niet meer dan een zo goed mogelijk compromis.

In 2007 concludeert Vorp in zijn artikel "Biomechanics of abdominal aortic aneurysm" dat ongeveer 7% van de abdominale aneurysmata ruptureren voordat de grens van 50 mm wordt bereikt, terwijl op basis van biomechanische analyse ongeveer 25% van de patiënten onnodig of te vroeg worden behandeld. Daarbij is de behandeling van een AAA (open chirurgie of endovasculaire behandeling) bij de oudere en vaak kwetsbare patiëntenpopulatie niet altijd zonder risico, met mortaliteitspercentages van 4-5% bij open chirurgie en 1-2% bij endovasculaire behandeling. Daar komt nog bij dat de langetermijnresultaten van endovasculaire behandeling nog steeds niet goed bekend zijn.

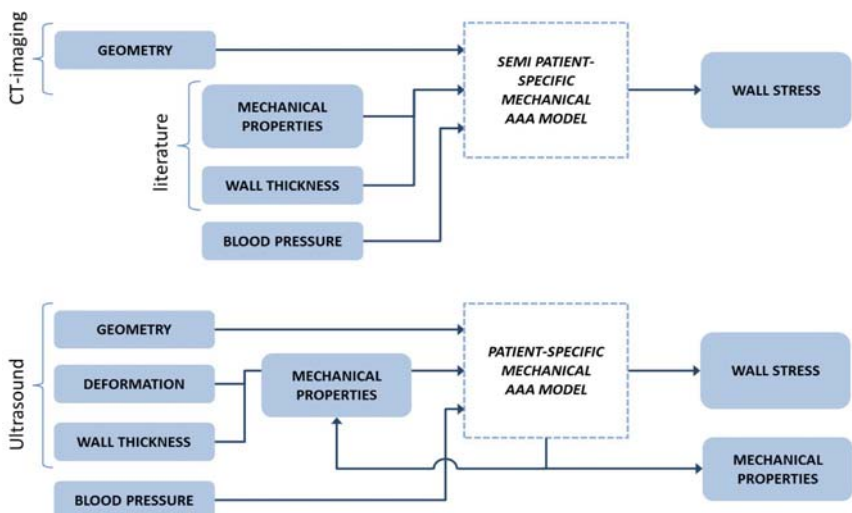
Door een uitspraak te doen over de mechanische toestand van de vaatwand, zou de ruptuurkans en groeisnelheid van het AAA beter voorspeld kunnen worden. Hiermee verbetert de diagnose en wordt klinische besluitvorming niet louter gebaseerd op diametermetingen.

De wetenschappelijke basis hiervoor heeft zijn grondslag in de (bio)mechanica: de vaatwand ruptuureert als de belasting (= wandspanning) als gevolg van bloeddruk-pulsatie de wandsterkte overstijgt. Op basis van een CT-scan is het inmiddels mogelijk 3D-mechanische modellering toe te passen, zogenaamde 'eindige

elementen analyse'. De wandspanning in de aortawand wordt hierbij gesimuleerd op basis van de patiëntspecifieke geometrie, behaald uit de CT-beelden. Meerdere studies laten een verband zien tussen wandspanning en diameter, ruptuurkans, maar ook groei. De noodzakelijke biomechanische parameters voor simulatie van wandspanning komen uit andere literatuurstudies. Vanwege stralenbelasting en het gebruik van nefrotisch contrastmiddel is een CT-scan geen routine of frequent gebruikte afbeeldingsmodaliteit. Hierdoor is CT-onderzoek niet geschikt voor follow-up en dynamische metingen en is validatie van het model lastig. MRI zou een optie kunnen zijn, maar MRI is tijdrovend, kostbaar en kent beperkingen ten aanzien van resolutie.

Echografie is bij uitstek dé techniek om iets te kunnen zeggen over de aortawand-mechanica en groei in de tijd. In ons huidige onderzoek wordt kwantitatieve 3D-echografie gebruikt om niet alleen wandspanning in de aortawand te schatten, maar ook om patiëntspecifieke biomechanische parameters te bepalen, die de (verandering in) toestand van de vaatwand kwantificeren. 3D-echografie kan net zo goed, zo niet beter, dan CT gebruikt worden voor mechanische AAA model-lering.

Het gebruik van 3D-echografie-data voor wandspanningsanalyses is op het gebied van AAA-modellering relatief nieuw. 3D-echografie is in staat de geometrie van het AAA vast te stellen. Tegelijkertijd kunnen we met 4D-echografie vaatwand-bewegingen, vervormingen en mechanische parameters van de aneurysmawand,



Figuur 5

Schematische weergave van de CT-gebaseerde methode (boven) en de huidige kwantitatieve 3D-echo-gebaseerde methode (onder).

zoals compliantie en elasticiteit, vaststellen. Dit laatste heet elastografie. Hierdoor is echte patiëntspecifieke modellering van het AAA mogelijk. De gemeten vaatwandvervormingen kunnen worden gebruikt voor validatie, maar ook voor het inschatten van biomechanische parameters van het AAA.

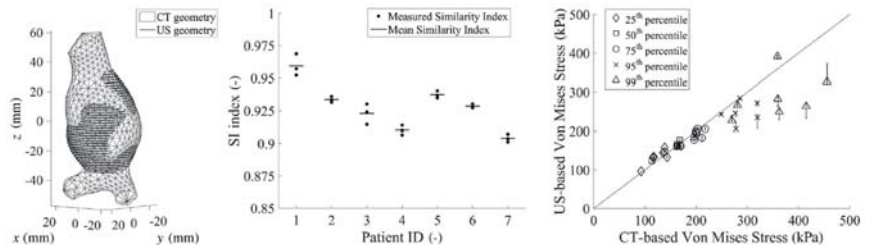
In december 2014 zijn we gestart met een grote longitudinale klinische studie waarin inmiddels meer dan 300 patiënten zijn geïncludeerd. Van bijna alle patiënten zijn inmiddels gedurende follow-up meerdere 3D- en 4D-echobeelden gemaakt en opgeslagen. Uiteindelijk gebruiken we deze datasets in de mechanische modellen om de verdeling van wandspanning in de aneurysmawand en stijfheid van het aneurysma 100% patiëntspecifiek te voorspellen en hierdoor een betere voorspelling voor groei en mogelijke ruptuur te geven.

Voordat we kunnen starten met een gestructureerde analyse van alle datasets moeten we eerst een aantal onzekerheden uitsluiten en problemen oplossen: Is 3D-echografie in staat een adequate geometrie van de aortawand te geven, en daarbij in staat om de wandspanning goed in te schatten? Kunnen de patiëntspecifieke biomechanische parameters van de aortawand worden vastgesteld met 4D-echografie en zijn we in staat de specifieke biomechanische parameters te incorporeren in het eindige elementenmodel?

Is de zogenaamde 'field-of-view' bij echografie een belangrijke belemmering voor een adequate analyse?

Kan het analyseproces worden versneld door automatische segmentatie van de aortawand?

Om de eerste vraag te beantwoorden, hebben we een sub-studie verricht bij 40 patiënten. De diameter van de aneurysmata in deze studie varieerde van 27-52 mm. Deze variatie in diameter is veel groter dan bij eerdere studies gebaseerd op CT-data. Patiëntspecifieke geometrie en aortawandbeweging werden verkregen door 3D- en 4D-echografie. De verkregen data vergeleken we met



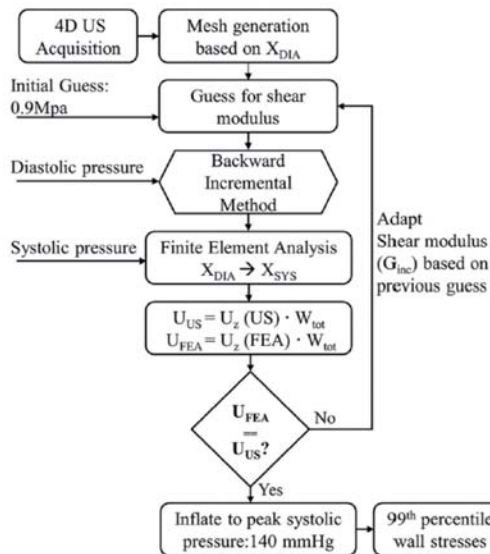
Figuur 6

Links: CT (grijs/wit) en US-gebaseerde (donkergrijs) geometrie van een aneurysma. De middelste figuur toont de overeenkomst tussen beide modaliteiten (SI index), waar de rechtse figuur de overeenkomst in spanning toont.



uitkomsten uit de literatuur voor CT-gebaseerde analyses. Voor 7 patiënten was ook de CT-scan beschikbaar voor vergelijking. Hierdoor konden we onze data afzetten tegen de CT-gebaseerde data.

Bij vergelijking van de geometrie, vastgesteld door echografie en CT-scan, vonden we een similariteitsindex variërend tussen 0.90 en 0.96. Dit is een uitstekende overeenkomst. Ten aanzien van de wandspanning werd een goede overeenkomst gevonden in de 25, 50, 75 en 95 percentiel segmenten. Het eindige elementen-model kan vervolgens worden gekalibreerd op de bewegingen en stijfheid van de aortawand bij 4D-echografie. Zo zijn we dus in staat om een volledig patiënt-specifiek model voor risicoschatting te maken, inclusief een maat voor de stijfheid.

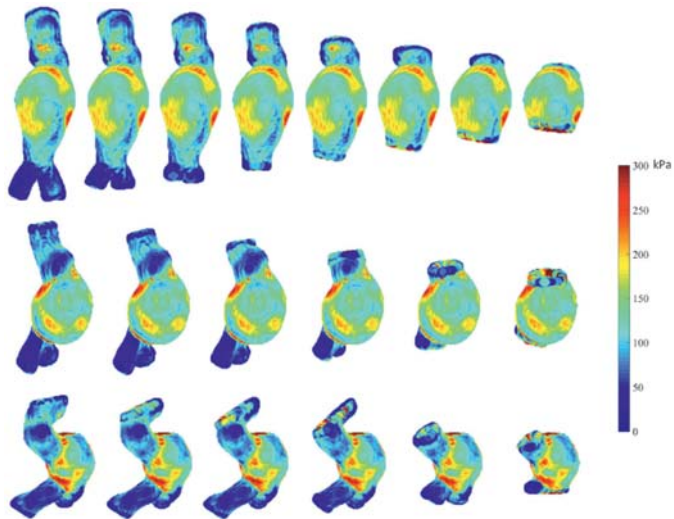


Figuur 7

Grafische weergave van de iteratieve kalibratie van het eindige elementen-model op de bewegingen en stijfheid van de aortawand bij 4D-echografie.

De patiënt specifieke elasticiteitsmodulus kende een mediaan van 1.1 MPa. Differentiatie toonde dat de grootste aneurysmata een grotere stijfheid vertoonden in vergelijking met de kleinste aneurysmata. In de tweede studie hebben we gekeken naar de beperkingen van 3/4D-echografie, ten aanzien van de zogenaamde 'field-of-view'. Omdat de blokvormige echografie dataset een beperkt volume heeft, kunnen alleen de relatief kleinere aneurysmata in het geheel worden gevisualiseerd en dus geanalyseerd. De aorta

bifurcatie is lastig met echografie in beeld te brengen. Enerzijds vanwege de beperkingen in ‘field-of-view’ en anderzijds omdat de bifurcatie naar dorsaal wegloopt. In deze studie is de invloed van de beperkte ‘field-of-view’ onderzocht door de wandspanningsanalyse te verrichten op de geometrie van 10 CT-datasets. De veranderingen in de 99e percentiel wandspanning werden vastgesteld, terwijl de beperkte ‘field-of-view’ werd gesimuleerd.



Figuur 8

Wandspanning in drie verschillende aneurysmata voor afnemende “field-of-view” (links naar rechts).

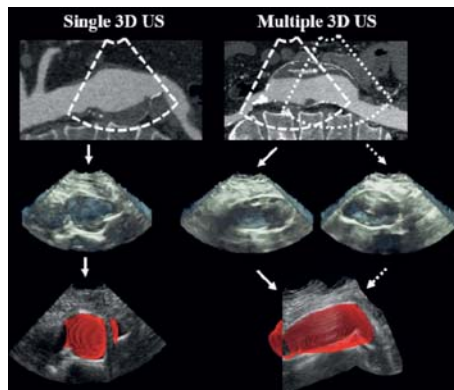
Analyse van de 10 CT-dataset toonde dat de regio’s met de hoogste wandspanning gevonden worden in de gebieden met de sterkste kromming. Dit impliceert de ‘schouders’ van het aneurysma. Uit deze analyse blijkt dat deze meestal vallen binnen de beperkte ‘field-of-view’ van de 4D-echografie. Verdere analyse toonde eveneens aan dat de bifurcatie geen belangrijke rol speelde bij de analyse van wandspanning. We mogen concluderen dat de beperkte ‘field-of-view’ van de 4D-echografie geen belangrijke belemmering levert voor de analyse van lokale piek-wandspanning in een aneurysma, hoewel fusie van meerdere 3D-echografieacquisities nodig kan zijn de grotere aneurysmata voldoende in beeld te brengen.

Zoals eerder genoemd is voor grootschalige longitudinale studies, automatische segmentatieanalyse van de 3D-echografiebeelden sterk gewenst en moeten ook aneurysmata die buiten de ‘field-of-view’ vallen van de 3D-echografie geïncledeerd kunnen worden.

Voor de groep patiënten bij wie het grote aneurysma buiten het 3D-echografie-volume viel, werd een methode bedacht om het proximale en distale sub-volume samen te voegen tot één 3D-volume. Het proximale en distale sub-volume wordt eerst gesegmenteerd. Vervolgens worden de middelpuntlijnen van beide sub-volumes in lijn gebracht, zodanig dat er gedeeltelijk overlap is van middelpuntlijnen van beide sub-volumes.

We gebruikten een vereenvoudigde vorm van de Powell-methode om een optimale overlap te krijgen van de proximale en distale contour.

Het automatische segmentatiealgoritme is gebaseerd op het actief vervormbare contourmodel of 'snake', dat in 1998 werd geïntroduceerd door Kass. Als eerste stap van het segmentatieproces wordt het 2D actieve vervormbare contourmodel beeld voor beeld toegepast, te beginnen bij het meest proximale en distale beeld. Van beide kanten uit werkt het algoritme naar het midden. Zo ontstaat een volledige 3D-segmentatie van de aneurysma geometrie. Deze volledige 3D-aneurysma geometrie is gevalideerd bij 37 patiënten, waarvoor een CT-scan beschikbaar was. De validatie toonde een goede overeenkomst met een mediane similariteitsindex van 0.88 (0.86-0.91).



Figuur 9

Voorbeeld van een relatief klein AAA (links) en een groter AAA (rechts). CT-data zijn getoond (bovenste rij) met de "field-of-view van 3D-echografie (stippellijn) en de corresponderende 3D-volume data (middelste rij). Onderste rij toont automatische segmentatie van echografie data voor het enkelvoudige volume en de samengevoegde volumes.

Binnen de onderzoekslijn van het abdominale aorta aneurysma is in de afgelopen 3 jaar veel werk verzet. Er is een enorme database aan 3D- en 4D-echografie-beelden van 300+ patiënten. Handmatige analyse zou zeer tijdrovend zijn. Zojuist heb ik u beschreven hoe we met behulp van engineering de analyse van deze data robuust en toch arbeidsefficiënt willen gaan uitvoeren.

# Carotis pathologie

Deels simultaan met het aneurysmaproject, zijn we iets meer dan 1 jaar geleden gestart met een vergelijkbaar project ten aanzien van de pathologie van de halsslagader. Dit onderzoek bouwt voort op eerdere onderzoeken binnen de TU/e, die in de afgelopen jaren succesvol zijn afgerond.

Het herseninfarct, of de beroerte, is nog altijd een belangrijke oorzaak van invaliditeit en overlijden in de 21<sup>e</sup> eeuw, met meer dan één miljoen slachtoffers per jaar in Europa. Ongeveer 20 tot 25% van alle cerebrovasculaire incidenten, zoals beroerte en ‘transient ischaemic attacks’, worden veroorzaakt door een ruptuur van een atherosclerotische plaque in de halsslagader, de carotis.

In het proces van plaquevorming vernauwt de halsslagader lokaal, doordat fibrotisch weefsel, lipiden en calcificaties zich ophopen in de binnenste laag van de carotis, de zogenaamde intimahyperplasie. Echter, de samenstelling en mechanische eigenschappen van plaques bij individuele patiënten varieert. Sommige typen plaques zijn relatief stabiel, andere plaques zijn juist kwetsbaar omdat er bloedingen in de plaque ontstaan of omdat de kern van de plaque bestaat uit vetafscheidingen (de zogenaamde ‘lipid pool’) die door een dun vliesje, een fibrotische kap, wordt bedekt. Deze kap kan scheuren (dit noemen we dan een plaque ruptuur), waarbij de inhoud van de plaque in contact met het bloed komt. Dit leidt bijna altijd tot de vorming van een bloedstolsel op de beschadigde plaque. Kleine stukjes van het stolsel kunnen door de bloedstroom worden meegenomen naar de hersenen, die op hun beurt verder stroomafwaarts een verstopping in een bloedvat kunnen veroorzaken, waardoor een cerebrovasculair incident (herseninfect) ontstaat. De sleutel tot voorspelling van deze incidenten ligt dus in de bepaling van de kwetsbaarheid van deze plaques voor een ruptuur. Dit noemen we de plaquevulnerabiliteit. De vulnerabiliteit van een plaque in de halsslagader wordt beïnvloed door de samenstelling (witte bloedcellen, fibrotisch weefsel, lipiden, bloeding en calcificaties) en de mechanische eigenschappen (intrinsieke materiaaleigenschappen en spanning in de wand) van de plaque.

De huidige beschikbare methoden voor de detectie en diagnose van plaquevulnerabiliteit van de halsslagader zijn ontoereikend. In alle internationale richtlijnen is alleen de graad van stenose in de halsslagader een indicator voor het risico op het krijgen van een (nieuw) cardiovasculair incident en daarmee de indicatie voor een operatie aan de halsslagader. Daarom wordt momenteel met

duplex-echografie, de combinatie van eerdergenoemde B-mode en Doppler-echografie, de graad van stenose bepaald, zonder echt inzicht in de samenstelling van de plaque te verkrijgen. Als gevolg hiervan, worden alle patiënten met een significante symptomatische stenose in de halsslagader ( $> 70\%$ ) behandeld met een endarteriëctomie, waarbij de stenose uit de halsslagader wordt verwijderd. Een operatie aan de halsslagader is echter niet zonder risico. Het risico op het krijgen van een herseninfarct of overlijden door de operatie ligt tussen de 3-6%. Uit meta-analyse van grote gerandomiseerde studies is bekend dat 9 symptomatische patiënten (zij die al een beroerte of TIA hebben gehad) met een significante stenose geopereerd moeten worden om uiteindelijk bij één patiënt een beroerte te voorkomen. Bij asymptomatische patiënten zijn dit zelfs 19 patiënten. Het gevolg hiervan is overbehandeling, met alle onnodige risico's van dien. Daarnaast wordt bij geringere vernauwing ( $< 70\%$ ) niet ingegrepen terwijl deze plaques toch instabiel kunnen worden, met een herseninfarct tot gevolg.

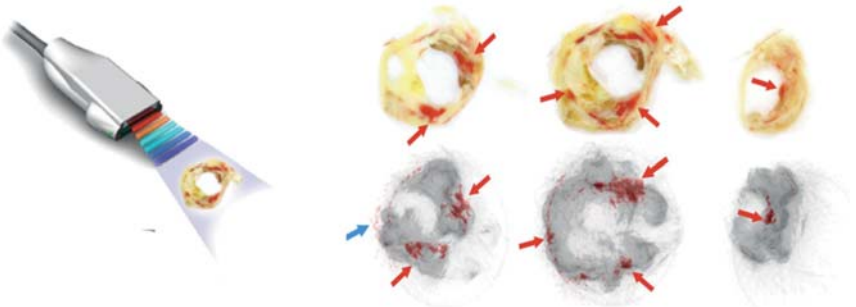
De klinische vraagstelling is dan ook helder: kunnen we met niet-invasief onderzoek de vulnerabiliteit van een plaque in de halsslagader vaststellen, zodat we ruptuur van een plaque in de halsslagader kunnen inschatten en daarmee de indicatie voor een operatie scherper kunnen stellen? Met andere woorden: welke patiënten met een stenose in de halsslagader lopen werkelijk risico op het krijgen van een (nieuw) herseninfarct en welke patiënten hebben werkelijk baat bij een operatie?

Om tot een techniek voor zogenaamde 'model-predictive clinical decision support' te komen, is de combinatie van functionele beeldvorming en modelmatige analyse van uiterst belang.

In dit project focussen we ons op het gebruik van niet-invasief ultrageluid om de mechanica van de plaque in kaart te brengen. Daarnaast willen we inzicht krijgen in de samenstelling van de plaque met behulp van non-invasieve fotoakoestiek. Fotoakoestiek is een nieuwe diagnostische techniek, die wel wat weg heeft van echografie.

Met een nieuw prototype fotoakoestische transducer, ontwikkeld samen met ESAOTE en QUANTEL, kunnen korte laserlichtpulsjes met verschillende golflengtes het weefsel ingestuurd worden. Afhankelijk van het weefsel dat men wil bestuderen, wordt er een specifieke golflengte gekozen. Deze laserpulsjes zijn bij de gebruikte energieniveaus niet schadelijk voor het lichaam. Wanneer zo'n puls door een bepaald weefsel van de patiënt wordt geabsorbeerd, wordt het omgezet in warmte. Het weefsel zet uit en krimpt weer. Hierdoor ontstaat een drukgolf die zich als ultrageluid verplaatst. Dit signaal wordt waargenomen door de transducer. De fotoakoestiek transducer zendt dus laserlicht uit en ontvangt het teruggekaatste ultrageluid. Elk weefsel heeft specifieke optische eigenschappen.

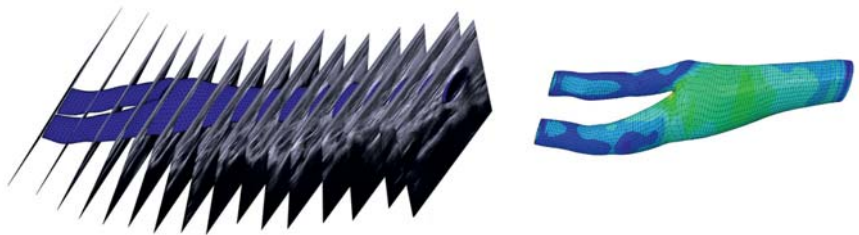
Hierdoor is de absorptie in elk weefsel anders, waardoor niet ieder weefsel bij een bepaalde golflengte een signaal zal geven. Recent werk toont de kracht van deze techniek voor meerdere golflengtes (808 tot 980 nm) in de detectie van intra-plaque bloedingen en bloedstolsels.



Figuur 10

Impressie van de fotoakoestiek probe (links). Rechts: histologische coupes van plaques met intra-plaque bloedingen en stolsels (bovenste rij) en de verkregen foto-akoestische beelden (onderste rij) met daarin de echografische data (grijswaarden) en fotoakoestische signalen opgewerkt bij 808 nm (rood).

De strategie in ons onderzoek is de gegevens van functioneel ultrageluid (strain imaging, flow imaging, elastografie) en fotoakoestiek te combineren met biomechanische analyse. De klinische beelden worden door middel van op de TU/e ontwikkelde technieken geanalyseerd. Hierdoor kunnen de vorm en de vervormingen van de vaatwand en plaque nauwkeurig en met hoge resolutie worden bepaald. Hiervoor worden niet alleen de gebruikelijke echosignalen gebruikt, maar ook de ruwe hoogfrequente ultrageluidssignalen (RF-data). De benodigde resolutie is echter met de huidige beschikbare apparatuur alleen haalbaar met 2D-ultrageluid. Om toch tot een 3D-beeld van de vernauwde halsslagader te komen,



Figuur 11

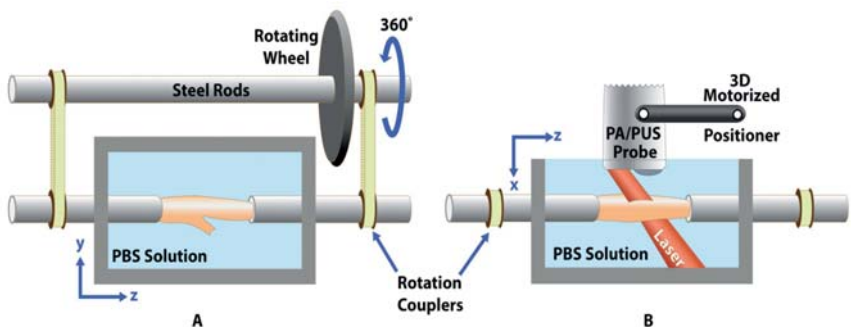
Conventionele echografiebeelden geprojecteerd in een 3D-ruimte, met daarin de geometrie van halsslagader (links) en wandspanningsanalyse in de bifurcatie van de halsslagader (rechts).

wordt de gebruikte apparatuur uitgerust met een zogenaamde probetracker die de positie van de echografieprobe registreert door middel van een elektromagnetisch veld. Met eenvoudige beeldanalyse worden deze beelden en vervormingsmetingen gefuseerd in een 3D-dataset.

Op basis van de gevonden geometrie wordt een zogenaamd eindig elementenmodel van de carotis ontwikkeld, wat nu patiëntspecifiek is. Hiervoor wordt de bestaande segmentatietechniek, zoals we die gebruiken bij de aneurysmata, aan toegepast. De complicerende factor is namelijk dat de halsslagader een bifurcatie kent. Vervolgens worden de ruwe RF-data geanalyseerd om de pulsatiliteit en vervormbaarheid (rek/strain) van de vaatwand en plaque te bepalen. Met dezelfde ruwe ultrageluidsdata wordt de stroming door de stenose bepaald, om zo belasting van de plaque beter in kaart te brengen.

Patiëntspecifieke modellen worden gebaseerd en gekalibreerd op bovengenoemde functionele echografiedata. Kortom: op lokale schaal worden met een zogenaamde inverse techniek de materiaaleigenschappen van de stenose bepaald, wat inzicht geeft in de samenstelling van de wand. Parallel hieraan wordt met fotoakoestiek gekeken naar de samenstelling van de plaque. Daarnaast worden de spanningen in de wand en de vervorming van de stenose uitgerekend, wat inzicht geeft in het krachtenspel in de plaque en daarmee de kans op ruptuur.

Op zeer korte termijn willen we op het gebied van de carotiden gaan starten met een klinische studie met functionele echografie en fotoakoestiek. Om dit goed voorbereid te gaan doen, worden er momenteel zeer uitvoerige pre-klinische testen verricht. De plaques die in de afgelopen jaren zijn verwijderd bij patiënten met een symptomatische en asymptomatische afwijking van de carotis, worden



Figuur 12

Circulatie opstelling waarin plaque samples en vaatmodellen met echografie en/of fotoakoestiek worden getest. Het bloedvat of plaque kan worden gedraaid voor een volledige weergave.

uitvoerig in het PULS/e lab onderzocht. Ook de halsslagaders van varkens zijn gebruikt. Deze monsters krijgen we van het slachthuis en zijn feitelijk slachtafval. De varkenscarotiden zijn voornamelijk in de proefopstelling gebruikt om de intrinsieke materiaaleigenschappen te testen met functionele echografiedruktesten en bi-axiale trektesten. De humane plaques worden 'ex-vivo' in een proefopstelling geplaatst om de klinische situatie zo goed mogelijk na te bootsen. Door de plaque rond te draaien in stappen van 10 graden, is het mogelijk CT-echografische afbeeldingen van de plaque te maken. Door de plaques ook nog onder druk te plaatsen, kunnen we een inschatting maken van de mechanische eigenschappen van de intacte plaque. Geometrie en morfologie van de plaques worden ook nog verder onderzocht met micro CT-scan. In dezelfde proefopstelling is in de afgelopen jaren uitvoerig gekeken naar de waarde van fotoakoestiek bij het vaststellen van plaquebloedingen en vetophopingen.



# Het oog op de toekomst: innovatie en valorisatie

Als kind had ik een sticker op de kettingkast van mijn fiets, waarop stond: Brabant laat niet met zich sullen. Die sentimenten zijn nu echt wel verdwenen. We wonen en werken hier in een fantastische omgeving.

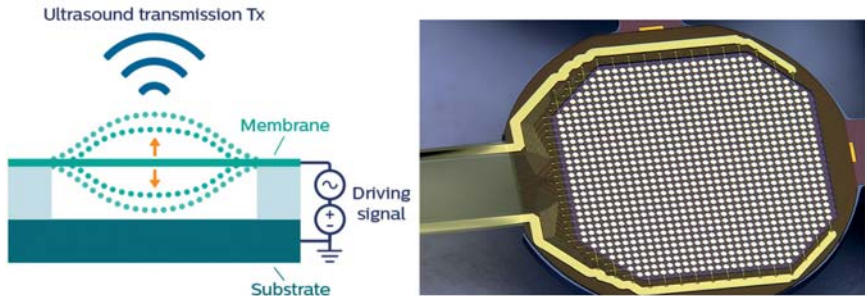
Door het faillissement van DAF en de reorganisaties bij Philips gingen in de jaren '90 in Eindhoven veel arbeidsplaatsen verloren. De toenmalige bestuurders; oud-burgemeester Rein Welschen, bestuursvoorzitter van de TU/e Henk de Wilt en de voorzitter van de Kamer van Koophandel Theo Hurks kozen voor een nieuwe manier van samenwerken, de Triple Helix samenwerking. Er ontstaat een nieuwe manier van samenwerken tussen overheid, kennisinstellingen en bedrijfsleven. Samenwerken, vertrouwen en kennisdeling is een van de fundamenten. Door deze initiatieven ontwikkelde de regio zich in de afgelopen 20 jaar tot een internationale hightech hotspot.

Samenwerken, vertrouwen en kennisdeling vormt ook de basis waarop ik mijn leeropdracht zal inrichten. De ontwikkeling van de gezondheidszorg en de techniek gaan hand in hand en tegelijkertijd razendsnel. Om in dit veld constructief en innovatief te zijn, is kennisdeling en een intensieve samenwerking tussen de kliniek, universiteit en industrie van groot belang. Deze samenwerking gebaseerd op vertrouwen heeft de afgelopen jaren geleid tot een aantal bijzondere ontwikkelingen. De samenwerking van het Catharina Ziekenhuis met de TU/e bestaat al vele jaren, maar de laatste drie jaar is die geïntensiveerd onder de paraplu van het Impuls 2-programma, een regionaal samenwerkingsverband op gezondheidsgebied, waarbij ook Philips en het Máxima Medisch Centrum zijn aangesloten. Het aneurysma project, waar ik u al over vertelde, is onderdeel van het Impuls 2-programma.

## Waar gaan we de komende jaren naar toe met ons onderzoek?

De techniek van echografie gaat de komende jaren veranderen. De piëzo-elektrische elementen zullen in de nabije toekomst voor een deel vervangen gaan worden door 'capacitive Micromachined Ultrasonic Transducers' (cMUT). Simpel gezegd is dit een condensator met 2 platen. De ene plaat is gefixeerd, de andere is een flexibel membraan. Als er wisselspanning over de platen wordt aangebracht, gaat het membraan vibreren en dus drukgolven uitzenden. Het membraan kan op deze manier ultrageluid uitzenden, maar kan ook functioneren als ontvanger.

Het is een oplossing voor de minder flexibele ultrasoundtechnologie op basis van de piëzo-electrische elementen.



Figuur 13

Principe van cMUT-technologie en voorbeeld van cMUT-transducer.

cMUTs zijn 'micromachined', waardoor ze heel klein kunnen worden gemaakt. Dit geeft grote voordelen bij het maken van grote 2D- en 3D-arrays van transducers. Grote aantallen van cMUTs in een transducer arrays geeft mogelijkheden voor grotere bandbreedte dan andere transducer technologie. De frequentie hangt af van de grootte van de cel en de stijfheid van het membraan. Zo is het bijvoorbeeld ook mogelijk cMUT op een katheter te bevestigen en zo het lichaam in te gaan voor onderzoek. Mogelijk zou in de nabij toekomst cMUT-technologie gebruikt kunnen worden als een soort van pleister, waardoor continue monitoring mogelijk is. Deze cMUT-techniek, ontwikkeld door Philips, kan ons patiëntspecifieke onderzoek in positieve zin beïnvloeden.

Ik heb u al laten zien dat 2D- en 3D-echografie in de huidige vorm een aantal beperkingen heeft. Ik heb u uitgelegd dat de 'field-of-view' bij echografie soms belemmerend kan zijn. Daarnaast zijn er fysische beperkingen bij echografie ten aanzien van straalbreking (refractie) en resolutie.

Op het getoonde plaatje ziet u een echografisch beeld van de aorta. De ventrale en dorsale wand van het aneurysma geven een goed echosignaal en zijn daardoor goed zichtbaar. De zijwanden zijn slechter zichtbaar. Het ultrageluid raakt de wand tangentieel en geeft zo een veel minder goed echosignaal.

De beperkingen van beperkte 'field-of-view', refractie, resolutie en contrast anisotropie zijn niet eenvoudig op te lossen met één enkele probe. Een oplossing voor deze problemen is mogelijk 'multi-perspective ultrasound strain imaging & elastography' (MUSE). Hierbij worden de grenzen verlegd van 3D-echografie. Dit nieuwe systeem bestaat uit 2 synchroon werkende 3D matrix arrays en geavanceerde signaal- en beeldbewerking om geometrische- en functionele



Figuur 14

Dwarsdoorsnede van een aorta aneurysma. Gebieden aangeduid met de blauwe ovals zijn gebieden met lage resolutie en contrast tussen lumen en wand.

metingen (vervormingen en elasticiteit) te verbeteren. Voor het fuseren van de data van beide probes, moeten nieuwe algoritmes ontwikkeld worden, waarbij een verbetering zal ontstaan van de 'field-of-view' en contrast. Geavanceerde 3D-bewerking van ook ruwe echografiedata (RF) zal betere beelden geven van beweging en vervorming. Deze ontwikkeling van geavanceerde echografie is hopelijk een opmaat naar 'multi-perspective' ultrasound met meer dan 2 gesynchroniseerde echo-probes.

Eerder heb ik gezegd: HET KAN BETER

De technologische innovaties en onze onderzoekslijnen moeten er voor zorgen dat de gezondheidszorg beter op de individuele patiënt wordt ingericht: **patiënt-specifieke klinische beslissingsondersteuning**. Patiënten moeten geen onnodige ingrepen ondergaan en patiënten moeten geen behandelingen onthouden worden, waar dit nu mogelijk wel gebeurt. 'Evidence based medicine' moet voor een deel verschuiven van populatie-statistiek naar patiëntspecifiek. Ik wil daar graag een bijdrage aan leveren.

# Onderwijs en de universiteit

In de afgelopen jaren scoorde de Technische Universiteit Eindhoven altijd hoog op kwaliteit van het onderwijs. Door de hernieuwde populariteit van de technische wetenschappen en daardoor de sterk toegenomen toestroom van studenten is het een uitdaging, maar ook een verplichting, om de kwaliteit van het onderwijs op dat hoge niveau te houden. Onderwijs is een belangrijk goed. Het is een van de kernwaarden in ons bestaan (naast onder andere gezondheid) en vormt de basis voor de ontwikkeling van onze maatschappij. Bij een te grote toestroom van studenten in een bepaalde studie is het instellen van een numerus fixus een gekende maatregel. Dat is goed te verdedigen als er een realistische voorspelling te maken is van de toekomstige arbeidsmarkt. Bijvoorbeeld voor een studie geneeskunde is dat duidelijk. Onze maatschappij heeft maar een beperkt aantal dokters nodig. Leiden we er teveel op, dan creëren we alleen maar werkloze dokters. In de technische vakken is dat niet het geval. Door de globale ontwikkelingen en de oplossingen die daarvoor gevonden moeten worden, schreeuwt onze maatschappij om hoog opgeleide technici. Het is mijn persoonlijke mening dat het instellen van een numerus fixus daarom alleen een tijdelijke oplossing mag zijn als de kwaliteit van het onderwijs niet meer geborgd kan worden. De technische universiteiten moeten opschalen, zonder concessies te doen aan de kwaliteit van het onderwijs. De overheid en het bedrijfsleven moeten dit faciliteren.

Het is voor mij een voorrecht om vanuit mijn perspectief een bijdrage te leveren aan het onderwijs van studenten in de Bachelor- en Master programma's. Maar daar houdt het niet mee op. Het opleiden en begeleiden van promovendi en het begeleiden van studenten in hun ontwikkeling en/of afstudeerprojecten is minstens zo belangrijk. Door mijn werk als chirurg in het Catharina Ziekenhuis is mijn tijd hiervoor beperkt. Maar ik zie het onderwijs wel als een van mijn belangrijkste kerntaken.

# Dankwoord

We leven en werken in een drukke en soms complexe samenleving. Door persoonlijke contacten en ons werk is er veel interactie tussen personen. Al deze personen hebben met hun contacten invloed op iemands persoonlijke ontwikkeling. Ook bij mij, en de meesten heb ik daarvoor nooit bedankt. Ik wil dat nu doen in dit academische gebruik van dankwoord.

Aan een aantal mensen wil ik een persoonlijk woord van dank richten.

Ik dank het College van Bestuur van de Technische Universiteit Eindhoven en de bestuurders van de faculteit BioMedische Technologie voor het instellen van deze leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen. De Raad van Bestuur van het Catharina Ziekenhuis wil ik danken voor hun rol in het innovatieve en wetenschappelijk klimaat in ons ziekenhuis.

Ik dank mijn collega's van de vakgroep Chirurgie in het Catharina Ziekenhuis voor hun vriendschap en de vrijheid die we elkaar geven om ons te kunnen ontwikkelen. Ik ben er trots op deel te mogen zijn van deze fantastische groep met zoveel potentie.

Ik dank Dr. Merkelbach, Dr. Stockmann sr. en Prof. dr. Bruining voor de opleiding tot chirurg die ik onder hun supervisie heb mogen genieten.

Ik dank Prof.dr. Hero van Urk speciaal. Niet alleen omdat hij mijn opleider was in de vaatchirurgie, maar ook omdat hij mij op het pad heeft gezet van het onderzoek. Dat was de basis waarom ik hier nu mag staan. Het was een mooie tijd in het Erasmus MC met Joke, Nico en Don.

Ik dank Prof.dr.ir. Frans van de Vosse, Dr.ir. Richard Lopata, Dr.ir. Marcel Rutten, Dr.ir. Peter Bovendeerd, Prof.dr. Nico Pijls en Prof.dr Charles Taylor voor de goede en prettige samenwerking die we hebben. Ik ben er trots op dat ik nu onderdeel mag uitmaken van jullie groep. Richard, we hebben de afgelopen jaren intensief en succesvol samengewerkt. Hopelijk kunnen we in dezelfde flow nog een tijd doorgaan en jouw PULS/e lab verder laten groeien.

Ik dank de post-docs en promovendi van de afdeling cardiovascular biomechanics, met wie ik de afgelopen jaren heb mogen samenwerken: Min Wu, Emiel van Disseldorp, Joerik de Ruijter, Niels Petterson, Tilaï Rosalina, Louise Gouteux, Umit Arabul en Maarten Heres.

Ik dank het bestuur van de Stichting Lijf en Leven. Toen ik nog in het Erasmus MC werkte, hadden we al een vruchtbare samenwerking. Ik ben blij dat we die nu ook vanuit Eindhoven kunnen continueren.

Ik denk met liefde terug aan mijn ouders, die mij een beschermde en fijne opvoeding hebben gegeven. Ik dank mijn familie, vrienden en bekenden. Zij hebben allemaal een bijdrage geleverd aan mijn vorming.

En last-but-not-least bedank ik Stephanie en mijn kinderen Tijn en Merel. Jullie zijn het allerbelangrijkste in mijn leven.

Ik heb gezegd.

# Referenties

- T.K Derry, T.I Williams. *A short history of technology*. Dover Publications Inc. New York 1993
- G.A. Lindeboom, *Geschiedenis van de medische wetenschap in Nederland*. Fibula-Van Dishoeck, Haarlem 1981
- A.S. Lyons, R.J. Petrucelli. *Medicine: An illustrated history*. Harry N. Abrams Inc. Publishers, New York 1978
- J.H. Tiner, *Exploring the History of Medicine*, Masterbooks, Green Forest USA 2009
- P.G. Newman, G.S. Rozycki GS. *The history of ultrasound*. Surg Clin North Am. 1998;78:179-95
- Raad voor Volksgezondheid en Samenleving. *Zonder context geen bewijs. Over de illusie van evidence-based practice in de zorg*. Xerox/OBT, Den Haag 2017
- T. Greenhalgh, J. Howick, N. Maskrey. *Evidence based medicine: a movement in crisis?* BMJ 2014;348:1-7
- F.L. Moll, J.T. Powell, G. Fraedrich, et al. *Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery*. Eur J Vasc Endovasc Surg.2011;41 Suppl 1:S1-S58
- D.A. Vorp, *Biomechanics of abdominal aortic aneurysm*. J Biomech 2007;40:1887-1902
- E.M.J. van Disseldorp, N.J. Petterson, M.C.M. Rutten, et al. *Patient specific wall stress analysis and mechanical characterization of abdominal aortic aneurysms using 4-D ultrasound*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2016;52:635-42
- E.M.J. van Disseldorp, K.H. Hobelman, N.J. Petterson, et al. *Influence of limited field-of-view on wall stress analysis in abdominal aortic aneurysm*. J Biomech 2016;49:2405-12
- E.M.J. van Disseldorp, J.J. van Dronkelaar, J.P.W. Pluim, et al. *Automatic segmentation and registration of large abdominal aortic aneurysms using multiple 3-D ultrasound volumes*. Publication in progress
- M.J.D. Powell. *An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives*, Comput J 1964;7:155-62

- M. Kass, A. Witkin, D. Terzopoulos. *Snakes: Active contour models*. Int. J. Comput. Vis 1998;1:321–331
- M.U. Arabul, M. Heres, M.C. Rutten, et al. *Toward the detection of intraplaque hemorrhage in carotid artery lesions using photoacoustic imaging*. J Biomed Opt 2017; 22: 41010
- R.W. Boekhoven, M.C. Rutten, M.R. van Sambeek, et al. *Echo-computed tomography strain imaging of healthy and diseased carotid specimens*. Ultrasound Med Biol 2014;40:1329-42
- R.W. Boekhoven, M.C. Rutten, M.R. van Sambeek, et al. *Towards mechanical characterization of intact endarterectomy samples of carotid arteries during inflation using Echo-CT*. J Biomech 2014;47:805-14
- R.W. Boekhoven, M.F. Peters, M.C. Rutten, et al. *Inflation and Bi-Axial Tensile Testing of Healthy Porcine Carotid Arteries*. Ultrasound Med Biol 2016; 42:574-85



# Curriculum vitae

**Prof.dr. Marc van Sambeek is per 1 juli 2017 benoemd tot hoogleraar binnen de groep Cardiovascular Biomechanics aan de Faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven.**

Marc van Sambeek behaalde zijn artsdiploma in 1986 aan de Katholieke Universiteit Nijmegen. In 1995 beëindigde hij zijn chirurgische opleiding en na de vervolgopleiding Vaatchirurgie werd hij senior stafid van de afdeling Heelkunde in het Erasmus MC in Rotterdam. In 1998 ontving hij het doctoraat van de Erasmus Universiteit op het onderwerp: 'Intravasculaire Echografie en Perifere Endovasculaire Interventies'. In 2008 verhuisde hij naar Eindhoven, om te gaan werken in het Catharina Ziekenhuis. Als actief wetenschappelijk onderzoeker initieerde en participeerde hij in veel klinische studies. Hij is (co-)auteur van meer dan 160 publicaties in peer-reviewed medische tijdschriften en van meer dan 20 hoofdstukken in medische leerboeken. Hij is lid van de redactieraad van verschillende internationale tijdschriften, medeoprichter van het Endovasculair Forum, 'founding-member' van de International Society of Vascular Surgery en was bestuurslid van de Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie, EuroPCR en European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Zijn huidige onderzoek, in nauwe samenwerking met de PULS/e groep, is sterk ingebed in interne en externe samenwerkingsverbanden en richt zich voornamelijk op geavanceerde klinische beslissingsondersteuning voor cardiovasculaire aandoeningen.

**Colofon****Productie**

Communicatie Expertise  
Centrum TU/e

**Fotografie cover**

Rob Stork, Eindhoven

**Ontwerp**

Grefo Prepress,  
Eindhoven

**Druk**

Drukkerij Snep, Eindhoven

**ISBN 978-90-386-4430-1**  
**NUR 954**

Digitale versie:  
[www.tue.nl/oraties/](http://www.tue.nl/oraties/)

**Bezoekadres**

Auditorium (gebouw 1)  
Groene Loper, Eindhoven

**Navigatieadres**

De Zaale, Eindhoven

**Postadres**

Postbus 513  
5600 MB Eindhoven

Tel. (040) 247 91 11  
[www.tue.nl/plattegrond](http://www.tue.nl/plattegrond)



Technische Universiteit  
**Eindhoven**  
University of Technology