

## 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/2066/139810>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-01 and may be subject to change.

# *Personalized medicine in een nieuw perspectief*

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. IR. NICO VERDONSCHOT

*in au  
gurele  
redo*

*change perspective*

Radboud Universiteit



## INAUGURELE REDE

PROF. DR. IR. NICO VERDONSCHOT



Nico Verdonschot laat in zijn oratie zien hoe *personalized medicine* toegepast kan worden op specifieke orthopedische patiëntgroepen.

Het bewegingsapparaat (spieren, botten en pezen) van elke individu is verschillend, daarom vergt een afwijking (artrose, kruisbandletsel, botbreuk, tumor) ook een individuele

analyse. Met nieuwe beeldvormende technieken kan het bewegingsapparaat van een patiënt in een computer worden nagebouwd en zijn bewegingen, inwendige krachten en ziektebeeld van een patiënt na te bootsen. Vervolgens is een chirurgische ingreep te simuleren en voor de specifieke patiënt te optimaliseren. Een beter inzicht in de effectiviteit van dergelijke chirurgische ingrepen leidt tot betere behandelingen en lagere kosten.

Nico Verdonschot studeerde Werktuigbouwkunde aan de Universiteit Twente. Hij specialiseerde zich in computersimulaties waarmee het falen van gewrichtsprothesen kan worden voorspeld.

In 2007 werd Verdonschot hoogleraar Implantaat Biomechanica aan de Universiteit Twente en in 2014 volgde de benoeming tot hoogleraar Biomechanische diagnostiek en evaluatiemethoden in de orthopedie aan de Radboud Universiteit/het Radboudumc. Verdonschot was initiator van een intens samenwerkingsverband tussen beide instellingen. Hij was president van onder meer de *European Orthopaedic Research Society* en van de *International Society for Technology in Arthroplasty*.

Radboud Universiteit



PERSONALIZED MEDICINE IN EEN NIEUW PERSPECTIEF



## **Personalized medicine in een nieuw perspectief**

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Biomechanische diagnostiek en evaluatiemethoden in de orthopedie aan de Radboud Universiteit/het Radboudumc op vrijdag 21 november 2014*

**door prof. dr. ir. Nico Verdonschot**

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Print en Druk  
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. ir. Nico Verdonschot, Nijmegen, 2014

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

*Mijnheer de rector magnificus, hooggeleerde heren en dame, collega's, vrienden en familie,*

Ik heet u allen van harte welkom bij mijn oratie met de titel: *Personalized medicine in een nieuw perspectief*.

Het is voor mij een eer om voor zoveel mensen mijn oratie te mogen uitspreken. Zoals u weet is dit mijn tweede oratie en bij een tweede oratie hoort ook een nieuwe toga. Ik had al een toga van de Universiteit Twente en de toga die ik vanaf vandaag mag dragen is van de Radboud Universiteit. Ik heb uitgezocht waarom de toga van Twente groene biezen heeft en die van Nijmegen rode. Het antwoord is minder spannend dan ik had gehoopt. Groen staat voor het Twense groene landschap en het rood in deze Radboud-toga vertegenwoordigt de kleur van de Radboud Universeit: Radboud-rood. De rode biezen van de Radboud- toga zijn pas recentelijk toegevoegd. In 2008, voorafgaand aan de viering van het 17<sup>e</sup> lustrum van de universiteit werden de Radboud toga's verfraaid met de rode biezen, omdat de rector vond dat een hele zwarte toga wat saai was. Het is een mooie toga die ik met trots zal dragen. Een toga wordt met de hand en helemaal op maat gemaakt. Hij wordt dus ook helemaal *ge-personalized* wat tevens het thema is van deze oratie.

Om de term *personalized medicine* goed te begrijpen gaan we veertig tot vijftig jaar terug in de tijd. Als voorbeeld neem ik u mee naar de stand van de orthopedische prothesiologie op dat moment. In die tijd waren er vele soorten heupprothesen op de markt, maar niemand wist goed welke de beste was. Daarom werden verschillende soorten uitgetest. Het was dus een tijdperk van *trial-and-error* en men leerde van de fouten. Op deze wijze kreeg men een steeds beter beeld van wat werkte en wat niet. Vervolgens ging men bijhouden hoe die implantaten in grote groepen patiënten functioneerden, om zo bewijs te verzamelen over de beste prothese, de beste operatietechniek, enzovoorts. Dit wordt momenteel aangeduid met de term *Evidence Based Medicine*.

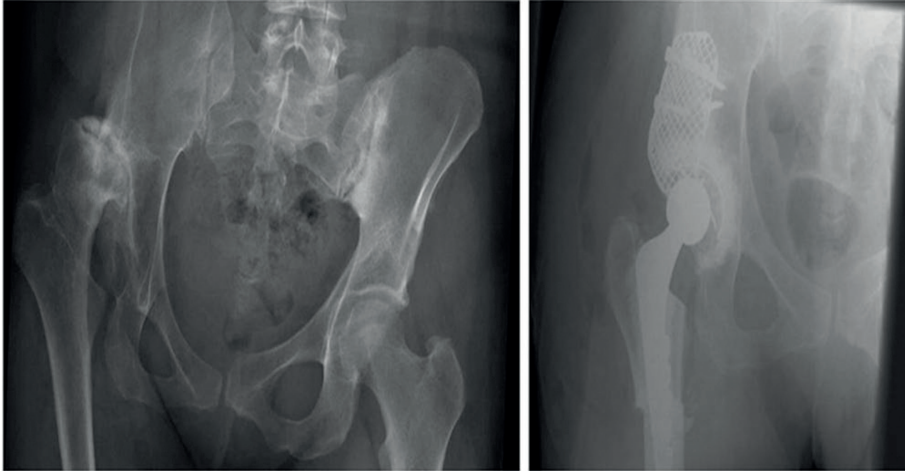
In 1978 was Zweden het eerste land dat de levensduur van heupprothesen op landelijk niveau onderzocht. Gelukkig hebben we sinds 2008 ook een implantatenregister in Nederland: het Landelijk Register voor Orthopedische Implantaten of afgekort het LROI (zie [www.LROI.nl](http://www.LROI.nl)). Zo weten we nu dat er in Nederland ongeveer 25 duizend heupprothesen per jaar worden geplaatst en dat er ongeveer drieduizend heupprothesen jaarlijks worden gereviseerd. Het LROI-register is nog te jong om vragen te beantwoorden over de levensduur van prothesen, maar daar komt dus in de komende jaren verandering in.



In het Nederlandse register wordt elke prothese via een unieke code individueel geregistreerd. Dus als er iets misgaat met een fabricageserie, kunnen direct de patiënten teruggevonden worden die een verkeerde prothese geïmplantéerd hebben gekregen. Deze traceerbaarheid was een uitdrukkelijke wens van de minister en we zijn een van de weinige landen die dit zo perfect geregeld hebben.

Als we dan even terug gaan naar het Zweedse register, dan ziet we dat 90 procent van de heupprothesen na tien jaar nog functioneert. Dit betekent dus dat bij 10 procent een revisie-operatie is toegepast. De vraag rijst dan: waarom gaat het bij sommige patiënten wel goed en bij andere niet, terwijl ze precies dezelfde behandeling krijgen? Volgens mij heeft dat te maken met het feit dat iedereen verschillend is. Dat betekent dat patiënten verschillend kunnen reageren op een identieke behandeling. Als u tijdens de Nijmeegse vierdaagse de moeite neemt om de deelnemers en hun looppatroon goed te observeren zult u constateren dat niemand dezelfde benen heeft en dat als gevolg daarvan vrijwel niemand hetzelfde looppatroon heeft.

Dat looppatroon analyseren wij in het Orthopedisch Research Laboratorium in samenwerking met de Universiteit Twente in detail. Als voorbeeld geef ik u een patiënt met een heupdysplasie. Deze patiënt loopt helemaal niet symmetrisch. Dat heeft natuurlijk alles te maken met de bouw van haar lichaam; haar anatomie. We zien op een röntgenfoto (Figuur 1) dat de twee heupgewrichten niet even hoog staan waardoor het voor haar onmogelijk is om symmetrisch te lopen. Als we dat willen herstellen brengen we het heupcentrum omlaag, zodat de anatomie van de patiënt weer symmetrisch wordt. Om deze operatie zo goed mogelijk te kunnen uitvoeren is er veel onderzoek nodig. Natuurlijk veel klinisch onderzoek, om te analyseren hoe goed het met de patiënten gaat en of de operatietechniek nog kan worden verbeterd. Er is ook veel biologisch onderzoek nodig om te bestuderen of de reconstructie goed zal vergroeien in de loop van de tijd. En uiteraard is er ook biomechanisch onderzoek nodig om er zeker van te zijn dat de reconstructie de dynamische krachten goed kan weerstaan. De rector heeft mij vandaag slechts drie kwartier gegeven om ons onderzoek toe te lichten en ik moet me dus beperken en zal dat doen, door te focussen op het biomechanische onderzoek, zonder afbreuk te willen doen aan het belang van de twee andere onderzoeksgebieden.

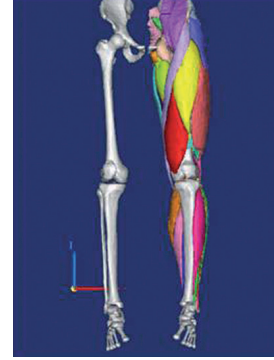


Figuur 1: links een röntgenfoto van een patiënt met een dysplastische heup en rechts het resultaat na de operatie, waarbij de anatomie symmetrisch wordt gemaakt.

Vanuit dit biomechanische perspectief en het besef dat alle mensen verschillend gebouwd zijn, zie ik een nieuwe vorm van *personalized medicine* en kan ik onze missie als volgt formuleren: we willen het spierskelet-systeem van elke individuele patiënt vatten in een computermodel, zodat we precies kunnen onderzoeken wat het probleem is en hoe we dat het best kunnen reconstrueren.

Dus allereerst willen we de anatomie van een persoon simuleren in de computer en dat doen we door gebruik te maken van een MRI-scan. Deze MRI-scan wordt bewerkt met software die we binnen een Europees project hebben ontwikkeld. Dit Europese project heeft de naam TLEM-safe (zie [www.tlemsafe.eu](http://www.tlemsafe.eu)). TLEM staat voor *Twente Lower Extremity Model* (dit is een spierskelet representatie van de mens) en *safe* betekent dat we het TLEM-model willen gebruiken om veilig te kunnen opereren. Met de software kunnen we de botten nauwkeurig en toch tamelijk eenvoudig uit de MRI-beelden segmenteren en verkrijgen we aldus de skelet-anatomie van de persoon in kwestie in de computer. Om de spieren te kunnen segmenteren maakt de software gebruik van een atlas die we hebben gegenereerd door heel minutieus alle spieren in het been te segmenteren vanuit de plakjes van de MRI-scan (zie Figuur 2).

Door vervorming van deze atlas zodat de spieren goed passen op de scans van een andere persoon, kunnen we ook de spieren van een volgende persoon snel en nauwkeurig in de computer representeren. Door de combinatie van botten en spieren wordt een gepersonifieerd spierskelet-model verkregen. Binnen het TLEMsafe-project hebben we op deze wijze tien verschillende gezonde mensen heel nauwkeurig in de computer kunnen nabouwen. Tevens hebben we de anatomie van ongeveer tien heuppatiënten en vijftien tumorpatiënten in het project gesimuleerd. Met dergelijke modellen wordt het vervolgens mogelijk om te bepalen welke spieren worden gebruikt tijdens activiteiten die belangrijk zijn in het dagelijkse leven, zoals bijvoorbeeld hurken of traplopen en hoe deze spieractivatiepatronen afwijken bij heup- en tumorpatiënten.



Figuur 2: de spier-atlas ontwikkeld binnen het TLEMsafe-project.

Dergelijke modellen zien er vaak indrukwekkend uit, maar zijn de voorspellingen van de spierskelet-modellen wel correct? Dat hebben we op verschillende manieren uitgezocht en ik zal er twee bespreken.

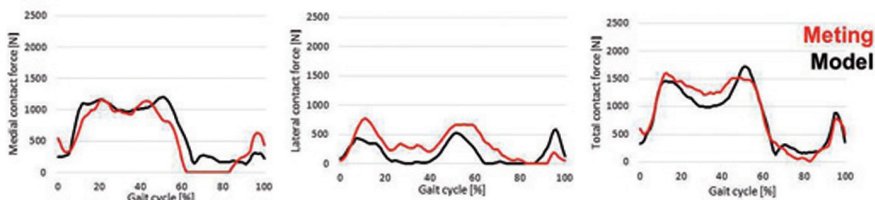


Figuur 3: de glucose-opname met over-projectie van de spieren.

Allereerst hebben we de modelvoorspellingen willen vergelijken met de glucose-opname in de spieren. Als een spier zeer actief is, zal die ook veel glucose opnemen. Het testprotocol voorzag erin dat de persoon zestig minuten op een loopband liep, waarna een glucose-oplossing die een heel klein beetje radioactief was, werd toegediend. Vervolgens liep de persoon nog eens dertig minuten, zodat de glucose goed in de spieren kon worden opgenomen en vervolgens werd een PET/CT-scan gemaakt. Deze scanner detecteert de radioactieve stof, en daarmee kunnen we dus bepalen waar in het lichaam de glucose is opgenomen. Vanuit het TLEMsafe-project hebben we de unieke kans om de spiervolumes over de glucosebepaling te leggen en op deze wijze kunnen we dus bepalen welke spier veel/weinig glucose heeft opgenomen (Figuur 3). Dus het is nu mogelijk om per individuele spier te analyseren hoe actief de spier is geweest tijdens het lopen op de loopband. We kunnen ook bestuderen hoe spieren samenwerken. Als we bijvoorbeeld naar de glucosepatronen van de drie kuitspieren (*Gastrocnemius Medialis*, *Gastrocnemius Lateralis* en de *Soleus*) kijken, zien we dat deze drie spieren een opnamepatroon hebben waaruit blijkt dat ze als één geheel functioneren. Momenteel wordt er nog veel onderzoek gedaan om te analyseren of de voorspel-

lingen van spieractiviteit vanuit onze modellen aansluit op de bevindingen van de werkelijke glucose-opname. We zien in elk geval wel dezelfde trends, waarbij vooral de kuitspieren worden gebruikt tijdens het lopen.

Een tweede methode die we gebruikt hebben om onze modellen te valideren was door deelname aan de zogenaamde *Grand Challenge competition to predict in vivo loads*. Dit is een wedstrijd binnen de orthopedische-biomechanicawereld waaraan in totaal vijftwintig onderzoeksgroepen hebben meegedaan. Bij een knieprothesepatiënt werd een bijzondere knieprothese geïmplant. Deze knieprothese was voorzien van krachtensensoren, waarmee de krachten in de knie tijdens allerlei activiteiten kon worden gemeten. Dr. D'Lima, een van de onderzoekers uit San Diego, heeft mij wat opnamen van deze patiënte gestuurd. Tijdens het lopen genereert de patiënt een kracht die gelijk is aan driemaal het lichaamsgewicht. Als zij echter struikelt, loopt de kracht op tot wel zes keer het lichaamsgewicht. Ook zijn er metingen verricht tijdens het skiën. Het blijkt dat tijdens het skiën de krachten vaak tot bijna zesmaal lichaamsgewicht komen. Het blijkt dus dat skiën vrijwel net zoveel krachten in de knie genereert als continu struikelen, dus skiën lijkt mij echt af te raden voor patiënten met een knieprothese. In de *Grand Challenge competition* hebben we een patiënt zo goed mogelijk nagebouwd in de computer. Daarbij hebben we gebruik gemaakt van 3D-beelden om de anatomie te bepalen. Middels fluoroscopische opnamen die beschikbaar werden gesteld konden we de kniebewegingen goed simuleren. De uitdaging van de *Grand Challenge* was om zo goed mogelijk de gemeten krachten in de knie te voorspellen. Wij kwamen tot het volgende resultaat (Figuur 4). Net zoals de meting, voorspellen ook wij een hogere kracht aan de binnenkant van de knie: de mediale zijde. De totale kracht wijkt nog wat af, maar we bleken wel het dichtst bij de gemeten krachten te zitten en dus wonnen we de *Grand Challenge competition* die tijdens het *World Congress of Biomechanics* in Boston aan ons werd uitgereikt. Deze prijs is natuurlijk een enorme opsteker voor ons, want het betekent dat we echt een heel goede representatie van de krachten in het lichaam kunnen genereren.

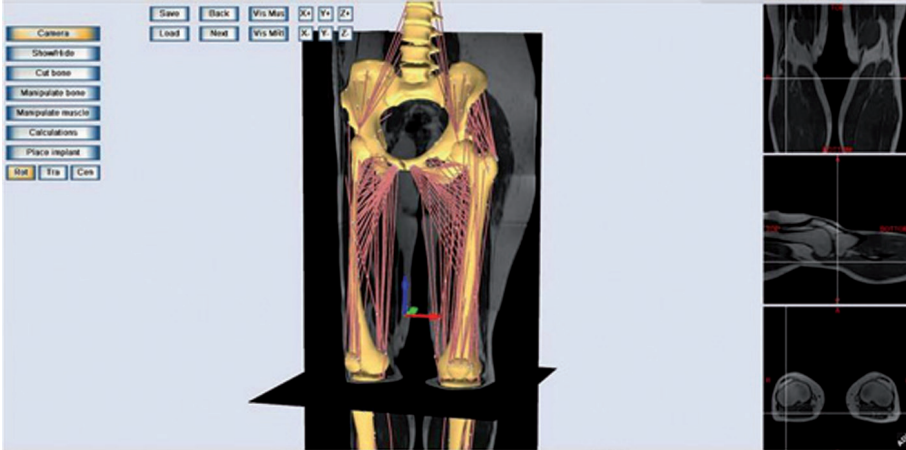


Figuur 4: de voorspelde kniekrachten kwamen goed overeen met de gemeten kniekrachten.

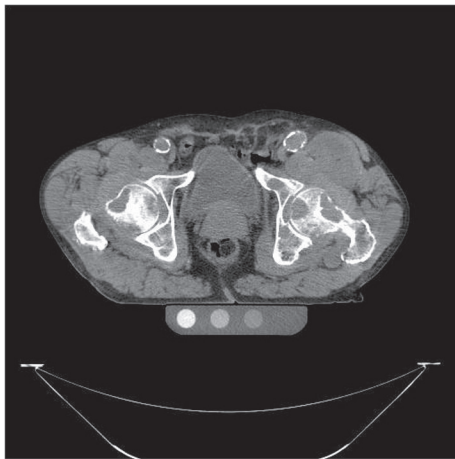
De spierskelet-modellen die ik heb besproken kunnen we ook toepassen op patiënten met een tumor in het been. Bij dergelijke patiënten zal de chirurg het tumorweefsel wegnemen, waarbij ook veel spierweefsel verwijderd zal worden. De vraag is dan of de patiënt straks nog goed zal kunnen lopen. Om deze vraag te beantwoorden kunnen we een gepersonifieerd model van de patiënt maken en inladen in een zogenaamd chirurgisch pre-planningsysteem (Figuur 5). Hiermee kan de chirurg de operatie simuleren. Ook dit pre-planningsysteem is weer gemaakt in het TLEMSafe-project door onze partner uit Polen (*Warsaw University of Technology; WUT*). Dit systeem laat het spierskelet-model van de patiënt zien, geprojecteerd op de MRI-beelden, zodat de chirurg het wat abstracte model kan relateren aan de werkelijke anatomie. Vervolgens kunnen spieren die moeten worden verwijderd tijdens de operatie ook in het model worden weggenomen en kan er berekend worden hoeveel extra kracht de andere spieren moeten leveren om een normaal looppatroon te bewerkstelligen. Een dergelijke berekening levert een enorme hoeveelheid aan getallen op waarop een chirurg moeilijk een conclusie kan baseren. Vandaar dat we een evaluatie-*tool* hebben ontwikkeld die aangeeft of spieren boven fysiologische grenzen geactiveerd moeten worden om een bepaalde activiteit te verwezenlijken. Op deze wijze krijgt de chirurg dus informatie over de kans dat zijn patiënt een goed looppatroon zal laten zien en of hij moeite zal hebben om een bepaalde activiteit uit te voeren. Vervolgens kunnen deze uitkomsten met de patiënt worden besproken en kan een beslissing worden genomen om het been eventueel te amputeren. Momenteel kunnen we dus het spierskelet-systeem van patiënten nabouwen, hun operatie simuleren en de effecten van de operatie schatten. Een klinische patiëntenstudie is nu nodig om te bewijzen dat de voorspellingen van het model van waarde zijn in de klinische praktijk.

Met de spierskelet-modellen kunnen dus de dynamische krachten in het been worden bepaald. De voorspelling van dynamische krachten kunnen we voor het analyseren van veel andere orthopedische problemen toepassen, waarvan ik er nu aan aantal de revue zal laten passeren.

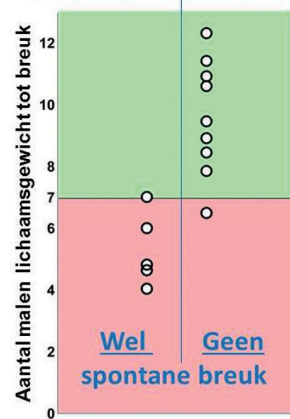
Momenteel is er veel discussie binnen de orthopedie over corrosievorming en slijtage van de protheseconus en de metalen prothesekop. Door de hoge dynamische krachten rondom het heupgewricht worden op deze interface hoge contactkrachten en relatief grote bewegingen gegenereerd. De combinatie van hoge contactkrachten en grote bewegingen leidt tot slijtage en door de spierskelet-modellen te koppelen aan eindige elementen-modellen (hiermee kunnen spanningen en rekken in weefsels en materialen worden berekend) van een conuskop-interface kunnen we bijdragen aan het minimaliseren van dit probleem. We zijn momenteel bezig om met een prothesefabrikant te kijken hoe we deze slijtage kunnen voorkomen door aanpassing van het ontwerp deze conuskop-interface.



Figuur 5: het pre-planningsysteem gegenereerd door WUT, waarbij de chirurg het model kan veranderen zoals bij de operatie kan worden uitgevoerd. Vervolgens wordt uitgerekend welke activiteiten (lopen, hurken, etc.) nog kunnen worden verricht.



### Patiëntenstudie



Figuur 6: links een CT-scan waarop duidelijk de metastasen (gaten) in het bot te zien zijn. Rechts de resultaten van sterkteberekeningen van het dijbeenbot van patiënten. We voorspellen een lage sterkte voor patiënten waarbij ook daadwerkelijk een fractuur optreedt en vice versa.

Omdat we de krachten rondom de heup kunnen berekenen kunnen we ook de spanningen in de botten uitrekenen. Als een spanning hoger is dan de sterkte, zal het bot breken. Vooral bij patiënten met uitgezaaide tumoren (metastasen) kan het voorkomen dat een bot zo is verzwakt dat het spontaan breekt. Metastasen in het bot kunnen worden beoordeeld door middel van een CT-scan. De metastasen manifesteren zich vaak als donkere vlekken op de CT (Figuur 6). Door de combinatie van de spierskelet-modellen vanuit de MRI-scan en de eindige elementen modellen vanuit de CT-scan kunnen we een rekenmodel maken waarmee we kunnen voorspellen of het bot zal gaan breken. We zijn nu bezig om deze techniek toe te passen in de kliniek. Er is een klinische studie waarin een aantal patiënten een spontane breuk en een aantal geen breuk kreeg (Figuur 6). Als wij uitrekenen wat de sterkte van hun bot is, blijkt dat we vrij goed een grens kunnen leggen waarboven het bot sterk genoeg is en dus niet zal breken. Het rode deel is te zwak. Hierbij voorspellen wij een breuk hetgeen ook daadwerkelijk gebeurt; het groen lijkt een veilige sterkte te zijn. Deze methode is veel beter dan die nu gehanteerd wordt in de klinische praktijk, waarbij de sterkte van het bot tamelijk slecht geschat kan worden door onze klinische collega's. Dus binnenkort hebben we een methode die een betrouwbaar advies geeft aan de klinicus om wel of niet het bot te verstevigen middels een operatie.

Onlangs zijn we ook een onderzoek gestart om een dergelijke voorspelling te maken voor het breken van een rugwervel. Als een wervel verzwakt is door een uitzaaiing van een tumor dan kan de wervel breken, maar wellicht nog erger, de wervelbreuk kan het ruggemerg afknellen, waardoor er bijvoorbeeld een dwarslesie ontstaat. Door het combineren van sterkteberekeningen en de spierskelet-modellen proberen we te voorspellen of het ruggemerg gevaar loopt of niet.

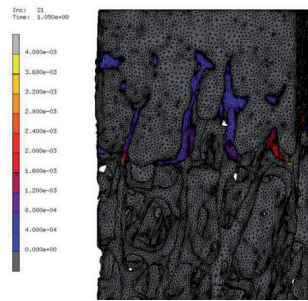
Deze modellen zijn ook zeer interessant voor de orthopedische fabrikanten en momenteel is er erg veel interesse vanuit de industrie om knieprothesen te verbeteren. Een hele nieuwe ontwikkeling is de vervaardiging van een kunststofprothese in plaats van een metalen component. Het voordeel zou kunnen zijn dat een kunststofprothese, omdat deze zachter is, het bot wat normaler belast dan een stijve metalen component. Uit berekeningen blijkt dat inderdaad de spanningen in het bot rondom de kunststof component fysiologischer zijn dan die rondom de metalen component. Er moet nog veel onderzoek gedaan worden, maar het project ziet er tot nu toe veel belovend uit.

Een ander voorbeeld van de toepassing van spierskelet-modellen in combinatie met eindige elementen modellen is de voorspelling van microbewegingen tussen de knieprothese en het bot. Als de prothese is voorzien van een ingroeioppervlak dienen deze bewegingen klein te zijn, zodat het bot goed kan ingroeien. Uit onze simulaties blijkt dat een prothese geringe microbewegingen genereert tijdens normaal lopen, maar dat deze



bewegingen veel groter worden bij een hurkbeweging. Bij een hurkbeweging kan het vastgroeiden van de prothese dus in gevaar komen. Daaruit kunnen we twee conclusies trekken: 1) mocht u ooit een ingroeiprothese krijgen, wees dan voorzichtig met bewegen na de operatie, zodat de prothese goed kan vastgroeien; 2) de ingroeiprothese is niet geschikt voor de Aziatische markt waar veelvuldig wordt gehurkt en geknield. Samen met een groot internationaal orthopedisch bedrijf zijn we nu bezig om de prothese aan te passen, zodat deze ook geschikt wordt voor deze belangrijke Aziatische groeiemarkt.

In plaats van vastgroeien kan een prothese ook worden gefixeerd met zogenaamd botcement. Tijdens de operatie wordt het cement als een soort lijm in het bot geperst, waarna het implantaat in het cement wordt gedrukt. Als het cement is uitgehard, is de prothese met het bot verankerd. De cementpenetratie in het spongieuze bot verschilt veel per patiënt en locatie rondom de prothese. Het is echter onbekend of dit grote consequenties heeft voor de fixatiesterkte van de reconstructie. Samen met de groep van prof. Ken Mann (*SUNY Upstate Medical University, Syracuse, USA*) doen we onderzoek naar de hechtingsterkte van de cement-botverbinding. Daartoe worden kleine proefstukjes gescand met een micro-CT-scanner en vervolgens gestest om de sterkte te bepalen. Tevens worden vanuit de micro-CT scans micromodellen gemaakt waarmee de spanningen en rekken in bot en cement kunnen worden uitgerekend. Bovendien kan het lokale loslatingsproces van deze verbinding met de modellen worden geanalyseerd. Op deze wijze wordt informatie verkregen over de effecten van botkwaliteit en cementeringstechnieken op de verkregen fixatiesterkte. Met deze kennis zullen we in de toekomst in staat zijn om de cementeringstechnieken te verbeteren en het ontwerp van implantaten aan te passen, zodat de hechtingsterkte gemaximaliseerd wordt.



Figuur 7: een eindige elementen computermodel op microniveau. Boven is het cement; onder de botbalkjes. De kleuren tonen de microbewegingen tussen bot en cement tijdens dynamisch belasten.

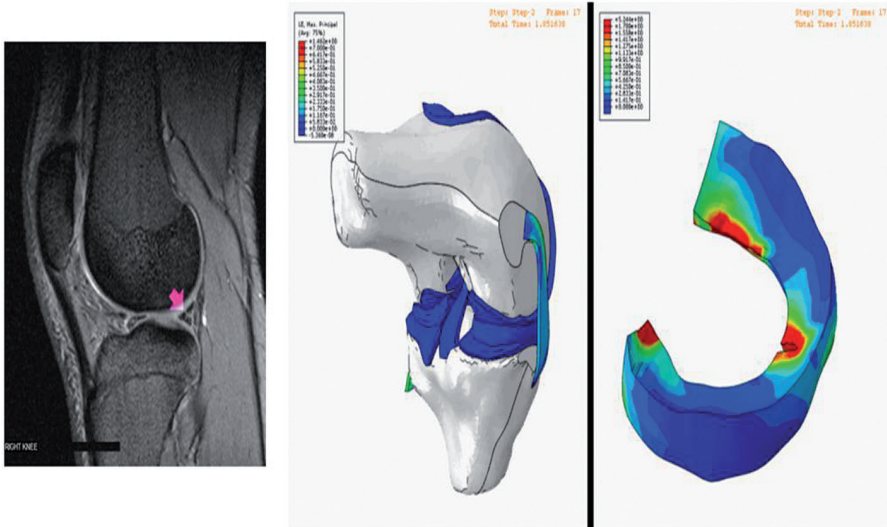
U hebt nu een aantal voorbeelden gezien waarbij orthopedische reconstructietechnieken zijn toegepast om de situatie voor onze patiënten te verbeteren. Graag wil ik nog eens extra uiteenzetten wat volgens ons de definitie is van reconstructieve chirurgie. Reconstructieve chirurgie zou in de meest optimale situatie moeten resulteren in de reconstructie van de gezonde situatie. Dit houdt in dat de patiënt niet zou moeten kunnen aangeven in welk been een reconstructie heeft plaatsgevonden. De reconstructie is dus 'onvoelbaar'. Reconstructieve chirurgie wordt bijvoorbeeld toegepast bij een versleten knie. Als het kraakbeen versleten is ontstaat er een pijnlijk gewricht. De pijn ver-



dwijnt vaak nadat een knieprothese is geplaatst. Echter, de knie voelt vaak niet helemaal natuurlijk aan. Soms voelt die wat instabiel of beweegt hij wat anders. Dit betekent dus in onze ogen dat de reconstructieve chirurgie maar deels is geslaagd: de pijn is weggenomen, maar de knie is niet helemaal anatomisch hersteld. Het onderzoek waar we momenteel aan werken en waar wij de *Advanced European Research Council* subsidie voor hebben gekregen zorgt voor nog een extra stap in deze reconstructieve benadering (zie [www.biomechtools.eu](http://www.biomechtools.eu)). Wij richten onze aandacht niet alleen op anatomische reconstructie van het gewricht onder statische omstandigheden, maar we proberen juist om onder dynamische omstandigheden dezelfde beweging van het gereconstrueerde gewricht te verkrijgen. Dit houdt in dat als een patiënt het gewricht beweegt, wij kunnen vaststellen dat de botstukken en weke delen (zoals spieren en banden) op een hele normale, fysiologische wijze vervormen. Indien alle weefsels normaal bewegen en vervormen, is er een perfect gereconstrueerde situatie verkregen, waarbij de patiënt eigenlijk niet voelt dat er iets in het lichaam is veranderd. Deze benadering betekent dat we verder moeten kijken dan de patiënten te reconstrueren met de MRI-scans, zoals ik reeds eerder besproken heb. En dat doen we dus ook.

Samen met het AMC Amsterdam en de TU Eindhoven zijn we bezig om een magnetische coil te ontwikkelen die het MRI-beeld kan vangen tijdens een buig-strekbeweging van de knie. Zo kunnen we analyseren hoe de botstukken ten opzichte van elkaar verplaatsen en hoe kniebanden, menisci en spieren vervormen. De meerwaarde van zo'n bewegende analyse wordt meteen duidelijk aan de hand van een toepassingsvoorbeeld: een gescheurde meniscus. Een dergelijke scheur kan op een statische MRI-scan gezien worden als een wat wit vaag lijntje (zie Figuur 8). Als we echter een model van de knie kunnen maken en het mechanische gedrag van de meniscus goed in kaart kunnen brengen, kunnen we de scheur in de meniscus goed laten zien en ook bestuderen of de losse stukken moeten worden gehecht of dat de meniscus beter getrimd kan worden, waarbij het beschadigde deel wordt weggenomen.

Dergelijke modellen kunnen we dan ook gebruiken om bijvoorbeeld een meniscusprothese te ontwikkelen. Samen met Koninklijke DSM n.v. en een aantal andere partners wordt gewerkt om een anatomisch gevormde meniscusprothese te maken. Dit door het BMM gesponsorde project leidt wellicht tot de eerste meniscusprothese wereldwijd die echt lijkt op een humane meniscus. Uiteraard moet die prothese vervormen als een echte meniscus, wat we met onze simulatietechnieken kunnen bestuderen.



Figuur 8: links een aanzicht door het kniegewricht met een traditionele MRI-scanner (de meniscusscheur is aangegeven met een pijl). Rechts een model gebaseerd op dynamische MRI-waarbij de consequenties van de meniscusscheur veel beter kunnen worden bepaald dan op de traditionele manier.

Een andere toepassing van dynamische beeldverwerking gekoppeld aan biomechanische modellen, is de analyse van de vervorming van weefsels rondom het kniegewricht na het implanteren van een knieprothese. Veel patiënten hebben pijn aan de voorzijde van de knie na het plaatsen van een prothese. Vervormt die knie wel op een normale gezonde manier? Er wordt vaak gepubliceerd over het feit dat de knieschijf na het plaatsen van een knieprothese op een andere manier beweegt dan in de natuurlijke knie. In ons onderzoek gaan we analyseren in welke mate deze onfysiologische kinematica leidt tot niet-normale spanningen (en rekken) in de weke delen rondom het gewricht en of deze abnormale vervormingen correleren met de pijn die patiënten ervaren.

Een soortgelijke toepassing maken we ook voor patiënten die lijden aan een zogenaamde patellafemorale instabiliteit. Daarbij voelt de knieschijf instabiel en kan deze bij sommige activiteiten zelfs uit de groeve van het dijbeenbot gedwongen worden. Hoe deze patiënten het best behandeld kunnen worden is lastig te bepalen. Met onze dynamische modellen kunnen we daarin een grote stap voorwaarts maken.

Als laatste geef ik u het voorbeeld van een voorste kruisbandreconstructie voor de toepassing van onze dynamische beeldverwerking gekoppeld aan biomechanische modellen. Bijna de helft van de patiënten met letsel van de voorste kruisband ontwikkelt ar-

trose. De huidige behandeling is dus nog niet goed genoeg. Als de band scheurt, wordt er een zogenaamde graft (vaak een pees) elders uit het lichaam gebruikt om de stabiliteit van het gewricht weer in orde te maken. Echter, hoe deze graft geplaatst wordt en onder welke spanning deze moet staan is niet goed bekend en kan voor elke patiënt anders zijn. Onze hypothese is dat als we met onze modellen kunnen voorspellen hoe de knie na de reconstructie zal bewegen, we de reconstructie echt biomechanisch onzichtbaar kunnen maken. De patiënt voelt dus niet dat er iets in de knie veranderd is. Deze gepersonifieerde reconstructie zal uiteindelijk moeten leiden tot minder gewrichtslijtage.

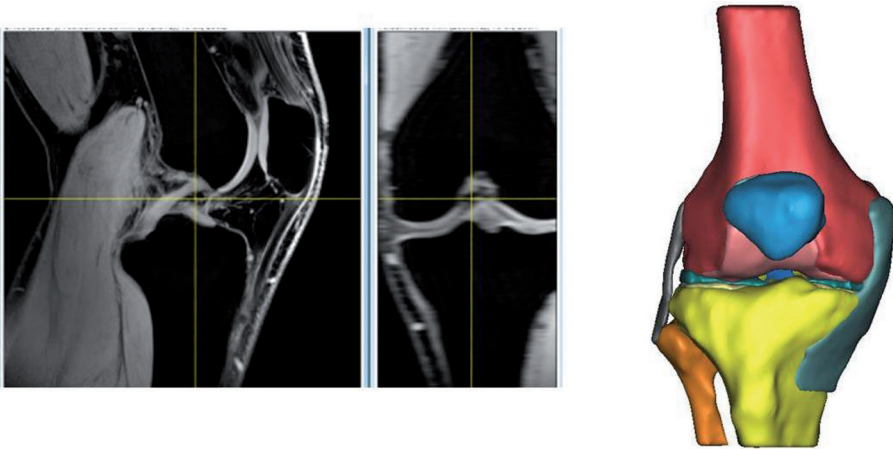
Ik heb u willen tonen dat de bewegende MRI-beelden een enorme stap voorwaarts zijn in de analyse van het spierskelet systeem van de mens. Die beelden zijn echt prachtig en veelbelovend. Maar MRI heeft ook nadelen. Het is bijvoorbeeld moeilijk om MRI-beelden te maken tijdens een loopbeweging of tijdens het opstaan vanuit een stoel. Dus voor dergelijke belaste omstandigheden is het moeilijk om een MRI-scanner te gebruiken. Dit probleem willen we gaan oplossen door gebruik te maken van echobeelden. Net zoals een echoapparaat gebruikt wordt om in het lichaam van de moeder te kijken of de foetus goed groeit, kunnen we met eenzelfde soort echoapparaat naar binnen kijken om de vervormingen van spieren en banden te meten. Deze techniek is toepasbaar tijdens belastbare activiteiten zoals lopen en opstaan vanuit een stoel. Momenteel ontwikkelen we algoritmes om dit heel nauwkeurig te doen, zodat we straks bij allerlei activiteiten kunnen zien hoe de weefsels vervormen en of dat voor en na een operatie precies hetzelfde blijft.

De methode van *personalized medicine* zoals ik die heb geschetst is een hele uitdaging en er zijn mensen die zich afvragen hoe dicht we bij een echte simulatie van de individuele patiënt kunnen komen. Volgens mij zijn er vier belangrijke ingrediënten nodig om deze uitdaging mogelijk te maken te maken. Dat zijn:

- 1) een goede en gedetailleerde beeldvorming;
- 2) bepaling van de mechanische eigenschappen van het weefsel in het lichaam;
- 3) om de modellen klinisch te gebruiken moet er van een patiënt heel snel een model gemaakt kunnen worden, en
- 4) we hebben computerpower nodig om de modellen snel te kunnen doorrekenen, want het heeft weinig zin wanneer de clinicus weken op het antwoord moet wachten.

Allereerst is het zo dat beeldvormingstechnieken zich razendsnel ontwikkelen. Ik ben in het foto-archief van het Radboudumc gedoken en ontdekte daar een foto van de afdeling radiologie in 1966 die laat zien dat er in vijftig jaar enorm veel kan veranderen. De ontwikkelingen in de scannertechnologie en de beeldverwerking nemen een grote vlucht.

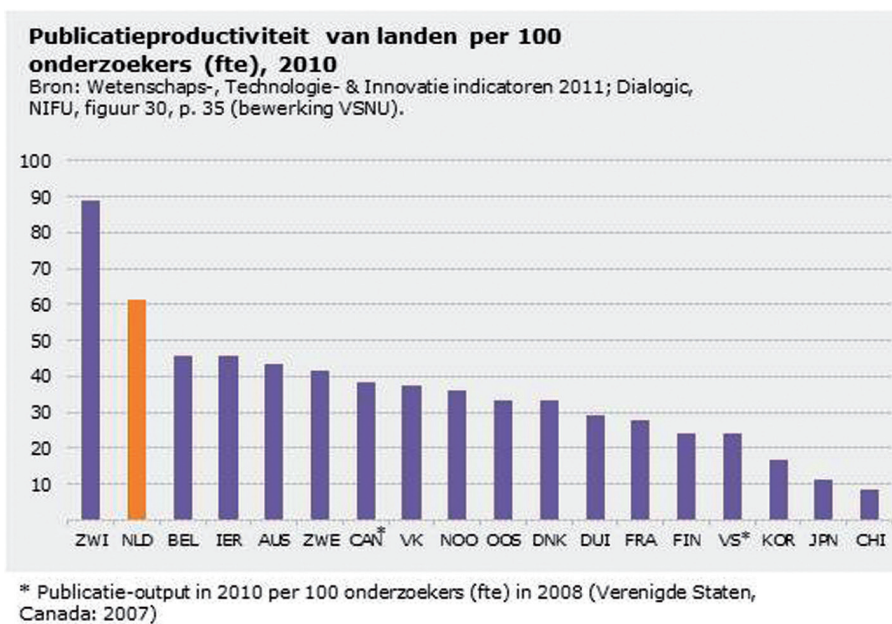
Het zal daarom ook niet lang meer duren voordat we vanaf een MRI-achtige toepassing zelfs de mechanische eigenschappen van de weke delen kunnen schatten, net zoals dat nu al kan met de boteigenschappen vanaf een CT-scan. De verbeterde scanmogelijkheden zullen er ook toe bijdragen dat we beter de diverse weefsels binnen het been kunnen onderkennen. Hiermee wordt het snel genereren van de computermodellen makkelijker gemaakt. Tevens zullen we gebruik maken van databases die bestaan uit gesegmenteerde knieën en deze toepassen op zogenaamde *statistical shape models*. Op deze wijze moeten we in staat zijn om de anatomie van bijvoorbeeld het kniegewricht van de patiënt in enkele minuten in de computer te modelleren. Tenslotte verwacht ik dat de computerpower door de tijd zal worden opgelost, want ook computers ontwikkelen zich razendsnel. Er is een wet van Moore (de oprichter van Intel) die aangeeft dat sinds de zeventiger jaren de capaciteit elke twee jaar verdubbelt; het gebrek aan computerpower is dus slechts een kwestie van tijd.



Figuur 9: links een MRI-scan met de nieuwe coil waarmee een prachtig contrast te zien is (de kruisbanden zijn bijvoorbeeld heel goed te herkennen). Rechts een gesegmenteerde knie waarbij nauwkeurigheid en snelheid van de segmentatie heel belangrijk zijn.

Dus ik heb er alle vertrouwen in dat we uiteindelijk gepersonifieerde modellen van patiënten zullen kunnen maken en dat we die modellen voor klinisch gebruik kunnen gaan inzetten. Temeer omdat er steeds meer initiatieven zijn vanuit de Europese Unie, maar ook vanuit de Verenigde Staten, om computermodellen aan elkaar te koppelen. De ene simulatie werkt op celniveau; de andere, zoals die van ons, meer op orgaanniiveau. En zo zullen we ooit in staat zijn om de hele mens te vatten in computermodellen, zodat we veel meer aan preventie van ziekten kunnen doen, ziekten kunnen vertragen en behandelingen kunnen verbeteren.

Het laatste stuk van mijn oratie besteed ik graag aan het klimaat; en wel het onderzoeksklimaat. We zien dat de bijdrage van de rijksoverheid aan onderzoek de afgelopen tien jaar met een achtste is gedaald. Ook zien we dat de bijdrage vanuit het bedrijfsleven aan het onderzoek in de afgelopen tien jaar achter blijft ten opzichte van de ons omringende landen en dat die bijdrage ook nog eens aan het afnemen is. Toch scoren we volgens een publicatie van de VSNU heel goed op het aantal publicaties per onderzoeker. Na Zwitserland staat Nederland op nummer twee als het gaat om het aantal publicaties per onderzoeker (*fulltime-equivalent*).



Figuur 10: uit een onderzoek van de VSNU blijkt dat Nederlandse onderzoekers zeer veel publiceren (zie [www.vsnu.nl](http://www.vsnu.nl)).

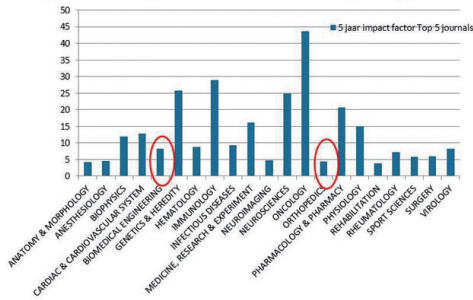
Dit is mijns inziens deels te verklaren doordat in Nederland een grote nadruk ligt op het publiceren van onderzoek: de zogenaamde publicatiedruk. De afgelopen tijd staan de kranten er vol van en het blijkt dat de publicatiedruk vooral gevoeld wordt in de medische wereld, waarbij veel onderzoekers hun werk moeten combineren met patiëntenzorg en onderwijs. De publicaties dienen in tijdschriften te verschijnen die een hoge wetenschappelijke impact hebben. Een blik op de impactscores van de tijdschriften in de diverse onderzoeksvelden laat zien dat het heel moeilijk is om hoog te scoren binnen het gebied van de orthopedie. Voor *biomedical engineering* is het iets beter, maar ook moeilijk om een echte hoge impact te scoren.

Onderzoekers nemen steeds minder tijd om tijdens het reviewproces goed de artikelen van andere onderzoekers te bestuderen voordat ze gepubliceerd worden. Deze screeningsprocedure heeft in de loop der jaren aan zorgvuldigheid ingeboet, wat weer kan leiden tot publicatie van onjuiste gegevens, fraude en plagiaat, kwesties waaraan ook de media de laatste tijd veel aandacht aan hebben gegeven.

Bovenstaande beschouwing van het huidige wetenschappelijke klimaat lijkt wat negatief en voor mijzelf is een dergelijke negatieve benadering volstrekt onnodig. Ik ervaar het doen van onderzoek als een fantastische baan met altijd een uitdaging en iets verrassends in het verschiet. Bovendien is er in het onderzoek een klimaatverandering op komst. Een dergelijke verandering is recent aangekondigd door de Europese Unie. De nieuwe benadering wordt aangeduid met Science2.0 (zie [www.ec.europa.eu](http://www.ec.europa.eu)). Het document beschrijft de toekomst van Europees onderzoek dat meer gericht zal zijn op bijvoorbeeld *science blogs* in plaats van publicaties, open data en open codes van software, die gedeeld worden. Dus ook binnen de wetenschap zullen diverse social media ontstaan die de communicatie tussen wetenschappers gaan beheersen en waardoor het wetenschappelijke proces nog sneller zal gaan verlopen.

Maar ook binnen Nederland zal het onderzoek in de toekomst anders worden beoordeeld. Volgens het *Standard Evaluation Protocol (2015-2021)* (zie [www.knaw.nl](http://www.knaw.nl)) zal er aandacht blijven voor beoordelingscriteria zoals die nu worden gehanteerd, zoals het aantal en impact van publicaties en het aantal promoties. Maar veel meer zal worden gekeken naar het maatschappelijk belang van het onderzoek. Dat is voor ons onderzoeksveld een belangrijke, positieve verandering. Wij leveren immers een grote bijdrage aan het maatschappelijk belang met bijvoorbeeld de ontwikkeling van software, het ontwerpen van producten en het optimaliseren van behandelingen. Kortom we maken een *significant impact on healthcare*.

## 5 jaar impact factor Top 5 journals



Figuur 11: een overzicht van de top-5 impactscores voor de diverse onderzoeksvelden laat zien dat het moeilijk hoog scoren is binnen het orthopedische en biomechanische onderzoeksveld (zie [webofknowledge](http://webofknowledge.com)).



Ik heb mezelf de vraag gesteld waar en wanneer in de tijd wij met onze modellen een *significant impact on healthcare* maken. En dat is bij het testen van orthopedische implantaten en chirurgische technieken al jaren het geval en dat zullen we verder proberen uit te bouwen in de toekomst. Voor de grotere projecten die bij het Orthopaedic Research Lab momenteel worden uitgevoerd schat ik dat we binnen drie jaar een klinische impact kunnen maken met de voorspellingen van botsterkte en met de meniscusprothese die ik u heb laten zien. Over ongeveer zes jaar hopen we een goede voorspelling van de functionaliteit van patiënten te hebben die een uitgebreide reconstructie hebben ondergaan en het zal nog wel wat langer duren voordat we de diagnostiek en voorspelling met de vervormingen binnen het lichaam klaar hebben voor klinische toepassingen. Maar dat dat gaat lukken, daarvan ben ik overtuigd!

#### EN DAN NU DE WOORDEN VAN DANK

Uiteraard wil ik het college van bestuur van de Radboud Universiteit en de raad van bestuur van het Radboudumc danken voor mijn aanstelling en het in mij gestelde vertrouwen. Dit geldt ook voor het college van bestuur van de Universiteit Twente, dat mij al eerder als hoogleraar aanstelde. Ik denk dat ons werk voor beide instituten een win-win situatie oplevert.

Bovendien is het op zijn plaats om de Europese Unie te danken voor het mogelijk maken van een groot deel van het onderzoek. En daarbij wil ik ook uitdrukkelijk de orthopedische industrie noemen waarmee we intensief nationaal en internationaal samenwerken.

Uiteraard zijn er veel meer mensen die belangrijk zijn voor ons onderzoek, zoals het AMC in Amsterdam, de TU Eindhoven, de Sint Maartenskliniek, het Rijnstate Ziekenhuis en het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis. Al diegenen met wie we in het verleden hebben samengewerkt danken we voor de samenwerking en we hopen dat we nog veel onderzoek samen zullen initiëren en publiceren.

Zo'n onderzoeksnetwerk hebben wij ook in Europa en vooral de partners van het TLEM-safe-project wil ik danken voor de samenwerking; we hebben samen prachtig werk verricht!

En dan natuurlijk ook onze klinische collega's; een mooie club van mensen die veel voor elkaar over hebben. Ik dank jullie voor de continue steun en collegialiteit. Ook Karin Pol, de penningmeester van de afdeling, wil ik bedanken voor haar voortdurende support aan het ORL.

Dank aan de vele collega's in Twente. Ik kom maar een dag per week bij jullie maar voel me er erg thuis. De toegang tot een enorme technische infrastructuur en jullie technische kennis is voor het lab in Nijmegen van essentieel belang; erg bedankt voor de soepele samenwerking!

Dan de collega's van het ORL. Uit het verleden en het heden. Ieder van jullie vormt een belangrijke schakel van ons lab. Wij doen toponderzoek waarop ik heel trots ben en dat kan met toponderzoekers; maar voor een topsfeer heb je topmensen nodig en dat zijn jullie ook; dank daarvoor!

En dan mijn eigen *personalized models*. Ik voel me rijk als ik naar jullie kijk en ben heel trots op ieder van jullie. En dan mijn steun en toeverlaat: Petra. Na de dagen van drukte en vermoeidheid ben jij mijn *personalized medicine*. Ik hoop nog lang van dat medicijn gebruik te mogen genieten. Ik hou van je!

*Ik heb gezegd.*









