

De coronaire circulatie : een ontmoeting tussen kliniek en techniek

Citation for published version (APA):

Pijls, N. H. J. (2000). *De coronaire circulatie : een ontmoeting tussen kliniek en techniek*. Technische Universiteit Eindhoven.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/2000

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

Take down policy

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

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

De coronaire circulatie:

een ontmoeting tussen
kliniek en techniek

Intreerede

prof.dr. N.H.J. Pijls

Intreerede

Uitgesproken op 14 april 2000
aan de Technische Universiteit Eindhoven

prof.dr. N.H.J. Pijls

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en heren,

De vooruitgang in de geneeskunde is gedurende de laatste eeuwen nauw verbonden geweest met technische ontwikkelingen.

Nergens is die verbondenheid zo duidelijk waarneembaar als bij de ontwikkeling van kennis en inzicht in de diagnose en behandeling van ziekten van hart en bloedsomloop.

Toch was, hoe vreemd dit ons nu ook moge toeschijnen, in de oudheid en in de middeleeuwen de functie van het hart als gangmaker van de bloedsomloop niet echt bekend. Het hart werd meer gezien als de zetel van de ziel en woonplaats van alle menselijke emoties en gevoelens waarvan nog heel wat voorbeelden terug te vinden zijn in het Nederlands taalgebruik. Iemand die onbekommerd of enthousiast over iets praat, heeft het hart op de tong liggen. Als we bang zijn, hebben wij het hart niet om te doen wat van ons verwacht wordt of wachten met kloppend hart af.

We kunnen hartelijk om iets lachen of een hartgrondige hekel aan iets hebben. Als we eerlijk en rechtschapen zijn hebben we het hart op de goede plaats zitten en als we ons best doen hebben we hart voor de zaak. We kunnen een hart van steen hebben of

hartstochtelijk liefhebben. In de liefde kunnen we ook ons hart verliezen, ons hart kan in brand staan of het kan zelfs breken.

Problemen kunnen ons zwaar op het hart liggen en door ons hart te luchten of door hartverwarmend toegesproken te worden, kunnen we vervolgens de situatie weer wat beter aan.

Ondanks deze belangrijke rol die het hart toebedeeld heeft gekregen als spil van onze gevoelens en emoties, duurde het tot de 17^e eeuw voordat de eerste echte wetenschappelijke beschrijving van het functioneren van het hart tot stand kwam. Zo dacht Hippocrates dat bloed zelf levend was en uit zichzelf energie bevatte waardoor het kon stromen. Galenus, lijfarts aan het hof van de Romeinse keizer Marcus Aurelius in de 2^e eeuw na Christus, meende dat bloed diffuus door het lichaam aanwezig was en daarin op en neer pendelde. Het bloed zou een soort reservoir zijn waarvan, door een soort ritmische trilling van het hart teweeg gebracht, een deel naar de periferie stroomde en weer terug. Donkerrood bloed zou vervuild zijn door voedsel terwijl helder rode bloed levensgeest bevatte. Van de bloedsomloop zoals wij die kennen, was hem weinig bekend.

Op dit Galenische denken zijn de opvattingen over hart en bloedsomloop tot diep in de middeleeuwen gebaseerd geweest. Hierin

kwam pas verandering in de 16^e eeuw, toen voor het eerst lijkschouwingen werden verricht en anatomen ook de inwendige structuur van het menselijk lichaam gingen bekijken.

Geïnspireerd door de eerste anatomische beschrijvingen van Vesalius in 1543 werd voorzichtig begonnen om ook de fysiologie van het hart te bestuderen.

In 1603 stelde Fabricius ab Aquapendente, hoogleraar aan de Universiteit van Padua, vast dat het hart uit 2 helften bestond en dat er verschillende soorten bloedvaten waren, enerzijds aders die dunwandig waren en donker bloed bevatten en in verbinding stonden met de rechter hartshelft en anderzijds slagaders die dikwandig waren, helder rood bloed bevatten en in verbinding stonden met de linker hartshelft.

Een van de leerlingen van Fabricius was de Engelsman William Harvey en met hem begint het eerste echte wetenschappelijke onderzoek van de circulatie. Na een verblijf van enkele jaren in Padua keerde Harvey terug naar zijn geboorteland en publiceerde in 1628 daar zijn belangrijkste werk, de “*exercitatio brevis de motu cordis et sanguinis in animalibus*” (een “korte verhandeling over de beweging van hart en bloedvaten in dieren”) waarin globaal de grote en de kleine bloedsomloop, de lichaams- en longcirculatie beschreven worden zoals wij die heden ten dage kennen¹.

Het wetenschappelijk denken in Engeland stond in die tijd onder sterke invloed van de opvattingen van de staatsman en filosoof Francis Bacon, die ook beschouwd wordt als de grondlegger van de experimentele methode in de natuur-wetenschappen. De essentie daarvan was dat wanneer een experiment werd verricht op verschillende tijdstippen of verschillende plaatsen, maar onder overigens gelijke omstandigheden, er ook een zelfde uitkomst moest volgen. Als ik vandaag een steen in mijn hand heb en loslaat, valt hij omlaag en als ik dat morgen weer doe moet hetzelfde gebeuren. Naar huidige opvattingen lijkt dit heel vanzelfsprekend maar voor die tijd was zulk een denkwijze een revolutionaire ontwikkeling die voor het eerst het systematisch bestuderen van de natuur mogelijk maakte.

Toepassing van deze nieuwe wijze van denken leidde tot het inzicht dat het hart een pomp is, door een tussenschot in tweeën gedeeld in een linker- en rechter hartshelft waarin een preferentieel stroompatroon van bloed plaats vindt, bepaald door kleppen. Vanaf die tijd is de vooruitgang in het fysiologisch en ziektekundig denken over het hart steeds stapsgewijs toegenomen en gekoppeld geweest aan belangrijke vooruitgangen in technische zin. Om maar enkele van die stappen als voorbeeld te nemen: de fysische diagnostiek met plectrum en stethoscoop, in de 18^e en

19^e eeuw ontwikkeld door respectievelijk Auenbrugger en Laennec, zou niet mogelijk zijn geweest zonder de principes van akoestiek die in die tijd werden ontwikkeld.

De elektrocardiografie, door de Nederlander Einthoven beschreven in 1903, vormt nog steeds een van de belangrijkste, zo niet het allerbelangrijkste diagnostische instrument in de Cardiologie². Deze ontdekking zou niet mogelijk zijn geweest zonder de stormachtige ontwikkelingen in de elektriciteitsleer in de tweede helft van de 19^e en het begin van de 20^e eeuw.

Open-hart-operaties zouden niet bestaan hebben zonder de ingenieuze technieken en materiaalkennis die noodzakelijk zijn om extracorporele circulatie en membraamoxygenatie mogelijk te maken zonder al te grote beschadiging van de samenstellende delen van menselijk bloed. De volledige beeldvormende diagnostiek in de geneeskunde, zowel met behulp van röntgenstralen als met behulp van ultrageluid, kon pas tot stand komen nadat in de natuurkunde en de techniek zowel de theoretische grondslag als de praktische ontwikkeling van deze principes een hoge vlucht genomen hadden.

Dit zelfde geldt ook voor het onderzoek waarover ik nu verder zal gaan spreken namelijk het fysiologisch onderzoek van de

coronaire circulatie. Dit is pas in de afgelopen twee decennia bij de mens goed tot ontwikkeling gekomen en gebaseerd op de vooruitgangen in de microtechnologie welke, gestimuleerd door ruimtevaart en computertechnologie, een hoge vlucht genomen heeft. Om dit verder te verduidelijken is het noodzakelijk eerst een enkel woord te wijden aan de bouw en de functie van de kransslagaders, ook wel de coronaire circulatie genoemd.

De coronaire circulatie

Wanneer het hart wordt beschouwd als een pomp, kunnen de kransslagaders worden gezien als de aanvoerleidingen waardoor brandstof en energie wordt toegevoerd om die pomp zijn arbeid te laten verrichten. Zoals u weet is het hart feitelijk een holle spier en ligt midden in de borstkas. Het bestaat het uit een linker- en rechterhelft. Aderlijk bloed dat zuurstofarm is wordt via de holle aders naar de rechter hartshelft toegevoerd en vervolgens via de longslagader doorgepompt naar de longen alwaar het van zuurstof wordt voorzien. Het zuurstofrijke bloed wordt via de longaders teruggevoerd naar de linker hartshelft en van daaruit opnieuw de lichaamscirculatie ingepompt, in de lichaamsslagader of aorta. Van daaruit gaan vertakkingen naar alle

organen om op deze manier te zorgen dat aan ieder orgaan voldoende zuurstof en glucose wordt toegevoerd. Ook het hart zelf moet van brandstof worden voorzien en dit geschiedt via 2 kleine bloedvaten, de kransslagaders, die aftakken uit het allereerste stukje van de lichaamsslagader, zich vervolgens vertakken en als een krans om het hart heen liggen. Vandaar de naam kransslagaders of coronaire circulatie. De kransslagaders hebben bij de mens een diameter van ongeveer 3 mm. Vanuit deze kransslagaders takken steeds kleinere vertakkingen af, juist zoals bij de takken van een boom en dringen de hartspier binnen om uiteindelijk te zorgen dat ieder spiervezeltje van bloed wordt voorzien.

De meest voorkomende ziekte in onze samenleving (en daaraan danken wij als cardiologen voor een belangrijk deel ons bestaansrecht) wordt veroorzaakt door vernauwingen van deze bloedvaten met als gevolg dat de toevoer van vers bloed naar de hartspier in gevaar wordt gebracht. U kunt zich voorstellen wat er dan gebeurt. Als de brandstofleidingen van een motor geleidelijk aan verstopt raken, zal de motor minder goed gaan functioneren en uiteindelijk afslaan. De oorzaak van het ontstaan van deze vernauwingen wordt door vele factoren bepaald en we weten nu dat roken, hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte in het bloed,

suikerziekte en een bepaalde familiale aanleg daarbij de belangrijkste rol spelen.

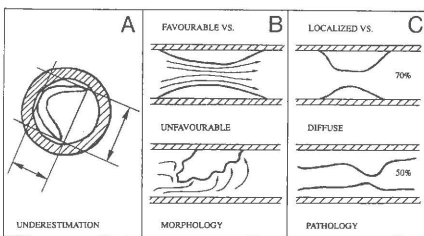
Uiteindelijk zal 40% van ons allen die hier aanwezig zijn overlijden aan ziekten die direct of indirect het gevolg zijn van het ontstaan van zulke vernauwingen. Het belang van onderzoek naar dit soort ziekteprocessen is derhalve onomstreden en wanneer we gaan nadenken over de behandeling hiervan is het nuttig eerst te bekijken hoe we het bestaan en de ernst van deze afwijkingen kunnen vaststellen.

Traditioneel geschiedt dit met een beeldvormende methode, de zogenaamde coronairangiografie, die verricht wordt tijdens een hartcatheterisatie.

Tekortkomingen van beeldvormende technieken

Coronair angiografie is een onderzoek dat berust op beeldvorming met behulp van röntgenstralen en voor het eerst werd toegepast in 1959 door Mason Sones³. Bij dit onderzoek wordt (via een klein sneetje in de huid) een slagader in de lies, in de elleboog of in de pols blootgelegd en daardoor wordt dan een dun slangetje, een zogenaamde catheter opgevoerd die juist vóór de inmonding van een kransslagader wordt gelegd. Vervolgens kan een jodiumhoudende contraststof worden ingespoten in de kransslagader. Wanneer dan tegelijkertijd met behulp van röntgenstralen

een foto of een film wordt gemaakt, zal er een afbeelding ontstaan van de met contraststof gevulde bloedvaten. De röntgenstraling kan immers door het lichaam heen dringen, behalve op die plaatsen waar zich de contraststof bevindt omdat deze de eigenschap heeft om röntgenstraling te absorberen. Op deze manier wordt dan een twee dimensionale projectie verkregen van de betreffende kransslagader waarbij eventuele vernauwingen als uitsparingen kunnen worden gezien. Hoewel dit op zich een heel betrouwbaar onderzoek lijkt - en dat in veel gevallen gelukkig ook is - kleven er aan deze methode van onderzoek toch een aantal belangrijke tekortkomingen, welke deels beeldtechnisch van aard zijn en deels bepaald worden door de discrepantie tussen hoe een orgaan er uit ziet en hoe een orgaan functioneert. Ik zal enkele voorbeelden hiervan geven.



Figuur 1: Enkele voorbeelden van situaties waarin er een discrepantie bestaat tussen de ernst van een vernauwing in een kransslagader op het coronair angiogram en de werkelijke hemodynamisch betekenis van de betreffende vernauwing.

In de eerste plaats lopen bloedvaten soms over elkaar of om elkaar heen waardoor afwijkingen niet volledig in beeld kunnen worden gebracht. Een tweede probleem is dat een vernauwing in een bloedvat niet mooi rond hoeft te zijn maar vaak heel grillig van vorm is. Daardoor kan met behulp van 2-dimensionale projecties niet altijd de oorspronkelijk vorm van de vernauwing terug gevonden worden. Tot slot gaat het er feitelijk niet om hoe een bloedvat er uit ziet, maar hoeveel bloed er doorheen stroomt. En we weten dat hoewel twee vernauwingen anatomisch even ernstig kunnen zijn, de fysiologische invloed op de bloedstroom volkomen verschillend kan zijn omdat er op een andere wijze verlies van energie optreedt ten gevolge van wrijving, turbulentie en dergelijke. Kleine morfologische verschillen in de vorm van een vernauwing kunnen grote hemodynamische invloeden hebben. Vormen deze tekortkomingen van de röntgendiagnostiek al een probleem tijdens de zogenaamde diagnostische onderzoeken, een nog groter probleem is er tijdens het behandelen van vernauwingen met behulp van dotteren of implanteren van zogenaamde stents. Daarbij kunnen ten gevolge van de balloninflatie grillige barsten in de vernauwing ontstaan die, wanneer ze zich vullen met röntgencontrast, de schijn kunnen wekken van een uitstekend resultaat. U kunt zich echter

voorstellen dat in zo'n geval de blijdschap slechts van korte duur is en binnen de kortste keren de fissuren die in de vernauwing zijn ontstaan weer opgevuld zijn met bloedstolsels. Het moge derhalve duidelijk zijn dat er behoefte bestaat aan nauwkeurigere informatie over de werkelijke fysiologische toestand en het functioneren van kransslagaders. En zoals u begrijpt gaat het er daarbij niet om hoe het bloedvat er uitziet, maar hoe het functioneert, m.a.w. om de hoeveelheid bloed die door zo'n bloedvat stroomt en de bloeddruk die voorbij een vernauwing heerst en die bepalend is voor de hoeveelheid bloed die überhaupt nog kan stromen.

Het belangrijkste deel van het onderzoek dat wij in de afgelopen tien jaar hebben verricht, is gericht geweest op het ontwikkelen van technieken om dit soort metingen mogelijk te maken. Niet alleen zijn we daarin op een redelijke manier geslaagd, maar aan de horizon rijzen nog meer en schier onbepaalde mogelijkheden om onze kennis van de kransslagaders verder uit te breiden en daarmee de mogelijkheden om de ziekten ervan te behandelen.

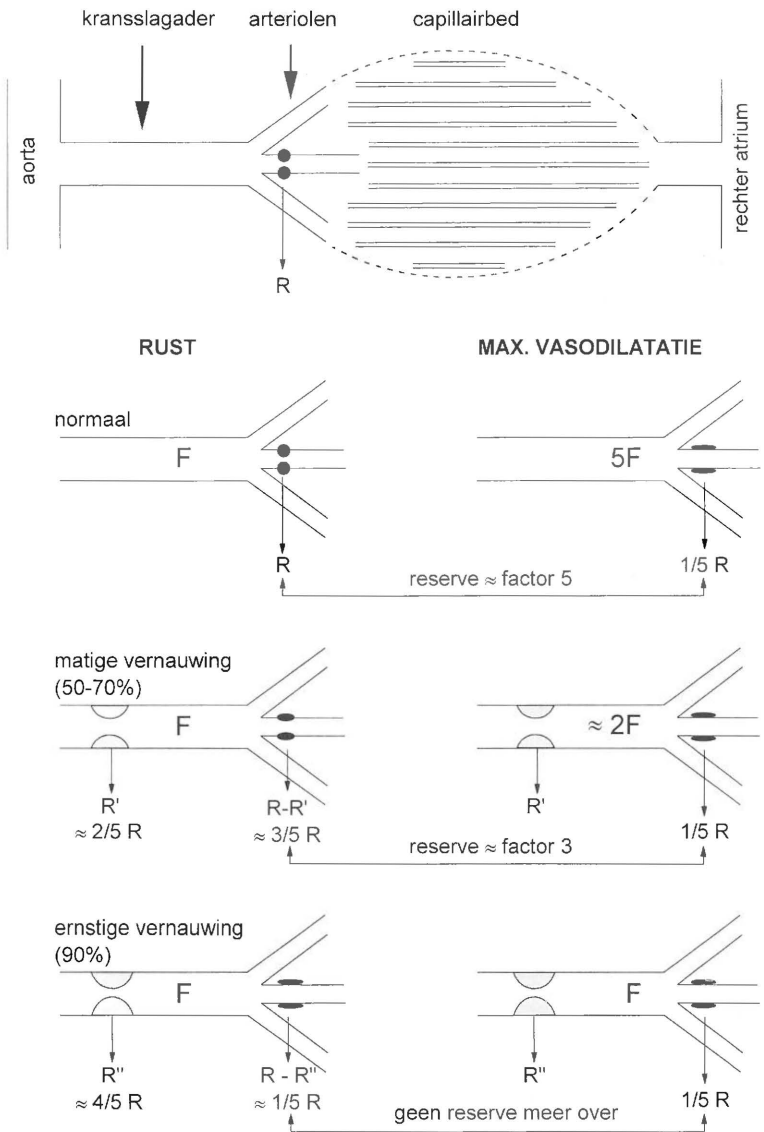
Om dit toe te lichten, zal ik eerst een korte uiteenzetting geven over de manier waarop de bloedstroom door kransslagaders wordt gereguleerd.

Regulatie van de coronaire circulatie

Wanneer u rustig in uw bed ligt te slapen klopt uw hart met een frequentie van ongeveer 60 slagen per minuut en pompt ongeveer 5 liter bloed per minuut uit. Wanneer een gezonde jonge man of vrouw zich maximaal inspant, zal er uiteraard een veel grotere hoeveelheid bloed moeten worden rondgepompt en dit kan oplopen tot 25 à 30 liter per minuut.

U moet eens proberen om thuis met de tuinslang een grote emmer vol met water te spuiten in 1 minuut tijd. Dat zal u niet zo gemakkelijk lukken. Een emmer van die grootte heeft een inhoud van 8 tot 10 liter en wat een menselijk hart dus kan presteren, is het volspuiten van 3 van dit soort emmers in 1 minuut tijd. Dit is een gigantische prestatie, en komt neer op een bloedstroom die minstens 3 keer zo groot is als wat er maximaal uit uw tuinslang kan spuiten.

Om een dergelijke prestatie te kunnen leveren is het natuurlijk noodzakelijk dat ook de brandstofvoeder naar het hart zelf voldoende kan toenemen. Dus ook de bloedstroom door de kransslagaders moet kunnen variëren over een groot bereik. In de coronaire circulatie bevindt zich daarom een wonderbaarlijk mooi en ingenieus regelmechanisme dat als volgt werkt :



Figuur 2: Schematische voorstelling van een kransslagader met zijn arteriolaire vertakkingen en het regulatie systeem voor de coronaire bloedstroom. Voor verdere uitleg: zie tekst.

Zoals ik u al eerder vertelde zijn de kransslagaders kleine bloedvaten met een diameter van ongeveer 3 mm die aan de buitenkant van het hart lopen. Vanuit die kransslagaders dringen kleinere takken de hartspier binnen welke zich verder vertakken tot bloedvaatjes met een diameter van ongeveer 100 tot 400 micrometer. Deze bloedvaatjes heten de arteriolen en op de plaats waar deze arteriolen beginnen bevinden zich kleine kringspiieren of sfincters, gladde spiercellen die in een cirkeltje om de arteriolen heen liggen. Doordat deze sfincters meer of minder aanspannen, wordt als het ware de ingangsweerstand van het arteriool gevarieerd zodat ook de bloedstroom door het vat zal variëren. Verkeert het hart in rust en hoeft er slechts weinig bloed door de kransslagaders te stromen, dan zullen deze sfincters stevig aanspannen waardoor de bloedtoevoer naar het hart automatisch wordt verminderd. Moet het hart veel arbeid verrichten, en heeft het dus veel toevoer van bloed nodig, dan zullen deze kringspiertjes verslappen, het arteriool wordt als het ware wijder en bij een gelijkblijvende bloeddruk zal het bloed gemakkelijker door deze bloedvaten heen stromen. Bij gezonde mensen kan hierdoor de bloedstroom door de kransslagaders met een factor 3 à 4, soms zelfs 5, toenemen. De maximaal haalbare doorbloeding is dus 3 à 4 x

zo hoog als de doorbloeding in rust en dit getal noemen we de coronaire flow reserve (CFR) of doorstromingsreserve van de kransslagaders. In de hartcatherisatiekamer is het mogelijk om door bepaalde medicijnen in te spuiten in een kransslagader, de betreffende kringspiertjes volledig te verslappen en derhalve het effect van maximale inspanning na te bootsen. De bloedstroom door de kransslagaders zal dan dus toenemen met 300 à 400%. Wanneer er nu een vernauwing ontstaat in een kransslagader zal daardoor een extra weerstand ontstaan in het toevoerende traject. Om te zorgen dat, bij overigens gelijke omstandigheden, toch een gelijke hoeveelheid bloed naar de hartspier stroomt, is het derhalve nodig dat een weerstand die verderop gelegen is, afneemt zodat de som van beide weerstanden in serie constant blijft. Het ontstaan van een vernauwing in een kransslagader zal dus leiden tot een toegenomen verslapping van de sfincter bij de ingang van de arteriolen. In eerste instantie zal de patiënt in kwestie niets merken omdat, zeker in rust, de totale hoeveelheid bloed die naar het hart toestroomt ongewijzigd blijft. Wanneer de vernauwing erger wordt, en dus de weerstand in het aanvoerende deel van het bloedvat toeneemt, dient dit verder gecompenseerd te worden

door een nog verdergaande afname van de weerstand bij de ingang van de arteriolen. Nog steeds zal in rust weinig merkbaar zijn van deze ziekteprocessen. De mogelijkheid voor de sfincters om bij inspanning nog verder te verslappen, is nu echter afgenomen en we zeggen dat de coronaire flow reserve verminderd is. Dit betekent dus feitelijk dat onze patiënt reeds bij een lager niveau van inspanning een probleem zal krijgen met de doorbloeding van zijn hartspier. Dit uit zich als pijn op de borst, die angina pectoris wordt genoemd.

Wanneer de situatie nog ernstiger wordt en de toegenomen weerstand in de kransslagader zo groot is geworden dat zelfs maximale relaxatie van de kringspiertjes in de arteriolen dit niet meer kan compenseren, is er reeds een doorbloedingsstoornis in rust en we spreken dan van instabiele angina pectoris.

Een hartinfarct ontstaat wanneer er een volledige afsluiting plaatsvindt waardoor een bepaald gedeelte van de hartspier helemaal geen bloed meer krijgt en derhalve afsterft. Zo'n volledige afsluiting komt meestal tot stand doordat een reeds bestaande vernauwing inscheurt en als reactie daarop een bloedstolsel ontstaat.

Zoals u uit dit verhaal begrijpt is het dus bij het inschatten van de ernst van kransslagaderafwijkingen van bijzonder belang

om informatie te verkrijgen over de maximale hoeveelheid bloed die nog door kransslagaders kan stromen, vooral als daarin een vernauwing aanwezig is. Het zal ook duidelijk zijn dat bij een behandeling, zoals dotteren, vergelijking van de doorbloeding vóór en na de ingreep de nauwkeurigste manier is om vast te stellen wat het resultaat van deze behandeling is.

Toch is het pas in de laatste 10 jaar mogelijk geworden om dit soort metingen op een klinisch eenvoudig toepasbare manier bij de mens te verrichten. Dit is te danken aan de ontwikkelingen in de microtechnologie waardoor het nu mogelijk is om fysiologische parameters in kransslagaders zoals bloeddruk en bloedstroom voorbij de vernauwing te meten door middel van kleine sensors die gemonteerd zijn op zogenaamde voerdraden.

Meettechnieken in de coronaire circulatie

Wanneer men een bepaalde parameter wil meten (zoals in ons geval bloedstroomsnelheid of bloeddruk in een kransslagader) is een eerste vereiste dat de apparatuur waarmee deze meting wordt verricht, zelf geen invloed heeft op de te meten grootheid. Dit betekent dat in het geval van de kransslagaders de meetapparatuur zo klein en dun moet zijn dat de bloedstroom door het bloedvat of de daar

heersende bloeddruk zelf niet beïnvloed wordt door de aanwezigheid van de apparatuur. Tot ongeveer 1990 was dit onmogelijk. Drukmeting in kransslagaders vond tot dan toe plaats door meting met behulp van met vloeistof gevulde cathetertjes die zelf een diameter hadden van 1 - 1,5 mm. U kunt zich voorstellen dat een aanzienlijke verstoring van de normale fysiologie ontstaat wanneer een dergelijk cathetertje over een zekere lengte in een bloedvat van 3 mm diameter wordt gelegd. Pas vanaf 1990 werd het mogelijk om meetapparatuur zo klein te maken dat deze gemonteerd kon worden op voerdraden met een diameter van maximaal 0,3 mm, waardoor het verstorend effect van de meetapparatuur op de bloeddruk en de bloedstroom zelf verwaarloosbaar werd. (Tot die tijd werd bijvoorbeeld algemeen aangenomen dat in een normale kransslagader, dus een kransslagader zonder vernauwing, toch een zekere weerstand aanwezig was voor de bloedstroom. Men nam aan dat er een verval was van bloeddruk tussen de ingang van de kransslagader en de plaats waar hij zich uiteindelijk vertakte⁵. De normale bloeddruk in de lichaamsslagader heeft een gemiddelde waarde van ongeveer 80 - 100 mmHg. In de fysiologische literatuur uit de jaren '70 en '80 wordt bij herhaling gesteld dat er een drukverval optreedt langs kransslagaders tijdens maximale bloedstroom

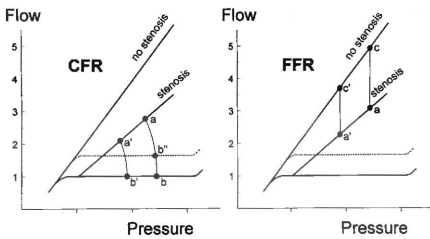
in de orde van grootte van 30 tot 40 mmHg. Deze misvatting heeft geleid tot onderbehandeling van vele patiënten en is uitsluitend het gevolg geweest van artificiële gradiënten ten gevolge van de meetapparatuur zelf zoals wij onomstotelijk hebben aangetoond in 1995)⁶. De eerste ontwikkeling op dit gebied die in de kliniek werd toegepast was de zogenaamde Dopplerdraad⁷. Deze bestaat uit een dunne voerdraad met een diameter van 0,3 mm waarop aan de punt een klein kristal is gemonteerd dat in staat is ultrageluid uit te zenden. Dit ultrageluid wordt van frequentie veranderd door de passerende rode bloedlichaampjes en naarmate de stroomsnelheid van het bloed hoger is, zal ook de verandering van geluidsfrequentie volgens het zogenaamde Dopplereffect toenemen. Op die manier wordt men in staat gesteld om de snelheid van het voorbij stromende bloed te meten. Wanneer dan vervolgens de aanname wordt gemaakt dat het Dopplerkristal zich op een constante plaats in het bloedvat bevindt, dat het stroomprofiel niet verandert, en dat de diameter van het bloedvat gelijk blijft (een aantal aannamen die niet geheel correct zijn) kan de bloedstroomsnelheid in rust-omstandigheden vergeleken worden met de bloedstroomsnelheid in een situatie waarin deze maximaal is. Dit is de situatie die in

fysiologische omstandigheden wordt bereikt wanneer de kringspiertjes in de arteriolen, waarover ik zojuist heb gesproken, maximaal verslapt zijn. Dit geschiedt bij grote inspanning maar kan ook gesimuleerd kan worden in de catheterisatiekamer door toediening van bepaalde medicijnen in de kransslagaders. Men kan vervolgens de maximale bloedstroomsnelheid vergelijken met die in rust en derhalve de coronaire flow reserve meten. Een coronaire flow reserve van 4, betekent dat de stroomsnelheid bij grote inspanning 4 keer zo groot kan worden als in rust. Wanneer er een vernauwing aanwezig is in de kransslagader, zal deze reserve een stuk lager zal zijn.

Door o.a. Kern in St. Louis en Piek in Amsterdam is aangetoond dat bij een waarde onder de 2 à 2,5, angina pectoris kan worden uitgelokt bij voldoende inspanning^{8,9}. Toch kleven er een aantal bezwaren aan het gebruik van deze parameter waardoor de praktische waarde in de kliniek beperkt is gebleven. Dit kan men als volgt begrijpen.

Zoals ik reeds in het voorafgaande heb betoogd, wordt de bloedstroom door de kransslagader naar de hartspier bepaald door de weerstand die het bloed ondervindt. In normale omstandigheden wordt die vooral bepaald door de tonus van de sfincters in de arteriolen en in pathologische omstandigheden

ook door een additionele weerstand in de kransslagader zelf, alsmede door de druk die bij de ingang van het buizenstelsel heerst, de bloeddruk in de aorta. In principe zou de bloedstroom veranderen wanneer er veranderingen in de drijvende druk optreden maar deze veranderingen worden tegengewerkt door toename van de sfincter spanning bij toename van de bloeddruk en door afname hiervan bij daling van de bloeddruk. Daartoe is er een fysiologisch regelmechanisme om in rust (basale omstandigheden) de doorstroming van de kransslagaders constant te houden ondanks wisselende bloeddrukken. Dit regelmechanisme functioneert tussen gemiddelde bloeddrukwaarden van 50 en 150 mmHg en is weergegeven door een horizontale lijn in figuur 3. (Vergeeft u mij het gebruik van de oude eenheid van druk, mmHg, die in de klinische hemodynamica nog steeds in zwang is. Eén kPa komt overeen met ongeveer 7,5 mmHg). Over dat bereik zal dus, ook bij schommelingen in de bloeddruk, de doorstroming van de hartspier constant blijven. Wanneer de arteriulaire sfincters maximaal relaxeren (zoals dus het geval is bij inspanning of in het catheterisatie laboratorium wordt gesimuleerd met behulp van medicamenten), wordt de weerstand in het systeem minimaal en daarom constant. Dit betekent dat in dat geval een



Figuur 3: Relatie tussen bloeddruk en bloedstroom in de kransslagaders. De relatie in basale omstandigheden wordt weergegeven door de horizontale lijn en in die situatie blijft de bloedstroom min of meer constant over een groot bereik van druk. De schuine lijn geeft de relatie tussen druk en bloedstroom weer tijdens maximale arteriolaire vasodilatatie in het geval van een normale kransslagader (no stenosis) en in het geval van een vernauwing in de betreffende kransslag (stenosis).

In de linkerzijde van de figuur wordt de coronaire flow reserve gedefinieerd en in de rechterzijde de fractionele flow reserve. De afhankelijkheid van de eerste parameter van bloeddruk en hartfrequentie en de onafhankelijkheid van de tweede parameter van die grootheden, wordt geïllustreerd.

Voor verdere uitleg: zie tekst.

lineaire relatie ontstaat tussen drijvende druk en bloedstroom. Deze lineaire relatie is in de figuur eveneens aangegeven. De horizontale lijn geeft dus de druk-stroom relatie in rust weer, de bovenste schuine lijn de druk-stroom relatie bij maximale vasodilatatie. In het geval dat een patiënt een vernauwing in zijn toevoerende kransslagader heeft, zal na toedienen van een maximale vaatverwijdende prikkel er eveneens een lineaire relatie bestaan tussen drijvende druk en bloedstroom.

De totale weerstand in het systeem is immers opnieuw geminimaliseerd. Echter, doordat deze weerstand groter is dan in het geval wanneer er geen vernauwing in de kransslagader is, zal deze relatie een andere, minder steile helling hebben en zal bij een zelfde bloeddruk de maximale hoeveelheid bloed die nog door het systeem stroomt afgenomen zijn. De druk-stroom relatie in rust zal door de vernauwing niet wezenlijk worden beïnvloed. De coronaire flow reserve is nu feitelijk gedefinieerd als de hoeveelheid bloed die maximaal door de kransslagader kan stromen, dus een punt op de schuine lijn, gedeeld door de bloedstroom in rust, een corresponderend punt op de horizontale lijn. En u ziet nu al waar het probleem optreedt. Als de patiënt in kwestie om welke reden dan ook een verandering in zijn bloeddruk ondergaat, zal de coronaire flow reserve eveneens veranderen. Als de bloeddruk bijvoorbeeld daalt van 100 naar 80 mmHg zal de ratio $a : b$ afnemen naar $a' : b'$. Een zelfde probleem doet zich voor wanneer bijvoorbeeld de hartfrequentie zal toenemen. In dat geval weten we dat ook de basale bloedstroom toeneemt en zal de horizontale lijn in de figuur naar boven schuiven waardoor ook de coronaire flow reserve verandert. De coronaire flow reserve is in dat geval gelijk aan $a' : b''$. Dit betekent dus dat de parameter

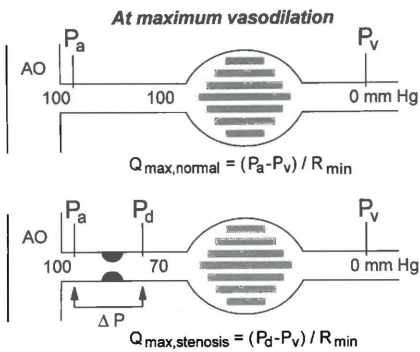
coronaire flow reserve veranderingen vertoont, uitsluitend ten gevolge van veranderingen in de bloeddruk of hartfrequentie, zonder dat er aan de vernauwing zelf iets verandert. En dit betekent derhalve dat deze parameter geen specifieke maat kan zijn voor de ernst van de vernauwing. Een ideale parameter om de ernst van de vernauwing te beschrijven, zal steeds dezelfde waarde moeten opleveren onafhankelijk van de hemodynamische omstandigheden zoals bloeddruk en hartfrequentie die op dat moment bij de patiënt aanwezig zijn. Feitelijk komt het er dus op neer dat er geen normale waarde bestaat voor de coronaire flow reserve maar dat deze afhankelijk is van de waarde van bloeddruk en hartfrequentie waarbij men meet. Bovendien weten we ook nog dat coronaire flow reserve afhankelijk is van leeftijd en diverse andere parameters die ik hier niet zal noemen. Concluderend: Als we dus bij een patiënt met een bepaalde vernauwing in bepaalde omstandigheden een coronaire flow reserve meten van 2,2 dan weten we niet zo goed hoe we deze waarde moeten interpreteren. Betreft het een vrijwel normale waarde bij een patiënt die eigenlijk een normale waarde van 2,5 zou moeten hebben, of betreft het een ernstig pathologische waarde bij een patiënt die eigenlijk een normale waarde van 4 zou moeten hebben? Deze afhankelijkheid van de

coronaire flow reserve van bloeddruk en hartfrequentie is fraai gedemonstreerd in een onderzoek dat in 1996 gepubliceerd is in *Circulation* door De Bruyne en waarbij aangetoond is dat door variatie van bloeddruk en hartfrequentie inderdaad volkomen verschillende waarden voor coronaire flow reserve kunnen worden verkregen¹⁰. Het moge duidelijk zijn dat we, om de coronaire circulatie goed te beschrijven op zoek moeten gaan naar een parameter die niet afhankelijk is van dit soort storende invloeden en die heel specifiek is voor de ernst van de vernauwing zelf. Dit heeft ons geleid tot het ontwikkelen van het concept van de zogenaamde fractionele flow reserve waarbij met behulp van drukmetingen in de kransslagaders gegevens over de bloedstroom worden verkregen.

De Fractionele Flow Reserve

In figuur 4 is een schematische voorstelling gegeven van een kransslagader en de vertakkingen die de hartspier binnegaan. Aan de linkerzijde is de kransslagader zelf weergegeven, een bloedvat met een diameter van pakweg 3 mm, en aan de rechterzijde in de figuur ziet u de arteriolen, de vertakkingen, waarover ik reeds sprak.

Stel nu dat er een bloeddruk in de lichaams-



Figuur 4: Schematische weergave van een kransslagader en het bijbehorende myocardiale vaatbed. De myocard perfusie is gelijk aan de perfusiedruk over het myocard, gedeeld door de weerstand. Omdat deze weerstand bij maximale arteriële vasodilatatie minimaal en daarom constant is, is de maximale bloedstroom in de situatie van een vernauwing (onderste deel van de figuur) in relatie tot de maximale bloedstroom zonder vernauwing (bovenste deel van de figuur) gelijk aan de ratio van perfusiedrukken, gemeten na toediening van een maximale hyperemische stimulus. De fractionele flow reserve is derhalve gelijk aan $(P_d - P_v) / (P_a - P_v)$ welke ratio gewoonlijk vereenvoudigd kan worden tot P_d / P_a . Deze fractionele flow reserve is een specifieke maat voor de ernst van de vernauwing in het toevoerende bloedvat.

slagader heerst van 100 mmHg en dat de druk bij de uitgang van het systeem (dat is de plaats waar het bloed dat door de hartspier gestroomd is weer uitmondt in de rechterboezem) ongeveer 0 mmHg is. En stel verder dat we een farmacologische prikkel toedienen waardoor de kringspiertjes bij de ingang van de arteriolen maximaal verslapt worden

waardoor de weerstand ter plaatse minimaal en derhalve constant wordt. Zoals ik reeds betoogd heb zal in dat geval de bloedstroom door het systeem rechtstreeks afhankelijk zijn van de drijvende druk die er heerst, de zogenaamde myocardiale perfusiedruk die in het bovenste deel van de figuur 100 - 0 mmHg is. Stel nu dat, zoals weergegeven in het onderste deel van de figuur, er een vernauwing is ontstaan in een van de kransslagaders en dat daardoor, tijdens de situatie van minimale weerstand en derhalve voor die situatie maximale bloedstroom, een drukverval optreedt in de kransslagader van bijvoorbeeld 30 mmHg. Dit betekent dat de resterende perfusiedruk over de hartspier verminderd is van 100 naar 70 mmHg. Nu is, bij minimale en constante weerstand in de arteriolen, de bloedstroom door het systeem direct evenredig is aan de heersende perfusiedruk. Dit betekent dat de maximale hoeveelheid bloed die door kransslagader van onze patiënt kan stromen in de aanwezigheid van de betreffende vernauwing, nog slechts 70% is van de waarde die er eigenlijk doorheen zou moeten gaan. We kunnen derhalve stellen dat die fractie van de normale maximale bloedstroom die nog behouden is, ondanks de aanwezigheid van de vernauwing, 70% is of 0,7. En dat is nu precies wat we de fractionele flow reserve noemen^{II}.

In formule uitgedrukt betekent dit de fractionele flow reserve gelijk is aan:

$$FFR = (P_d - P_v) : (P_a - P_v)$$

waarbij P_a de bloeddruk is in de lichaamsslagader, P_d de bloeddruk voorbij de vernauwing en P_v de bloeddruk bij de uitmonding van het systeem, dat is het rechteratrium. Deze laatste waarde P_v is meestal ongeveer gelijk aan 0 en kan dus verwaarloosd worden waardoor de fractionele flow reserve nog vereenvoudigd kan worden tot de eenvoudige formule $P_d : P_a$ waarbij P_d de bloeddruk voorbij de vernauwing is en P_a de bloeddruk aan de voorzijde van de vernauwing, beide gemeten na toediening van een farmacologische prikkel waardoor de weerstand in de arterioliären zoals gezegd geminimaliseerd wordt.

De fractionele flow reserve is dus een rechtstreekse maat voor de maximale bloedstroom en daarmee het maximale inspannings-niveau dat het hart van een patiënt met een vernauwing in de kransslagader nog kan bereiken.

Om deze waardevolle parameter te meten, zijn dus slechts 2 dingen nodig: een goede farmacologische prikkel waardoor inderdaad die minimale weerstand wordt bereikt en een hele dunne voerdraad met daarop een betrouwbare druksensor gemonteerd die in staat is om voorbij de vernauwing de bloeddruk te meten zonder dat de betreffende

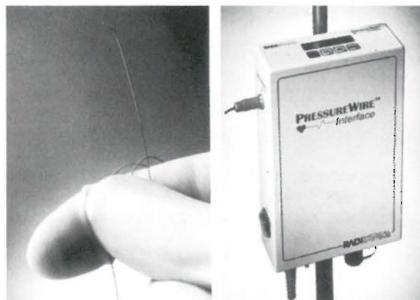
druk daarbij door het meetinstrument zelf wordt beïnvloed. Dit soort draden zijn in de afgelopen jaren ontwikkeld, vooral ook dankzij een zeer vruchtbare samenwerking op technologisch gebied met de firma Radi Medical Systems uit Zweden waarop ik in het dankwoord nog terug zal komen.

In figuur 5 ziet u een voorbeeld van een dergelijke drukdraad die een dikte heeft van 0,3 mm en waarbij op 3 cm afstand van de punt, de druksensor gemonteerd is. Het is de moeite waard om even stil te staan bij de technologische ontwikkelingen die ten grondslag liggen aan deze draad.

Het eerste type draad waarmee wij gewerkt hebben, was gebaseerd op een fiberoptisch principe waarbij in deze metalen draad een glasvezel liep die uitkwam bij een zeer klein spiegelkje dat gemonteerd was op 3 cm afstand van het uiteinde van de draad. Deze draad werd door een catheter opgevoerd tot in de kransslagader en de plaats waar het spiegelkje zat werd voorbij de vernauwing gebracht. Door de hoogte van de bloeddruk die ter plekke heerste werd de positie van het spiegelkje enigszins veranderd hetgeen resulteerde in een veranderd interferentie patroon van de lichtstralen die werden teruggekaatst. Daaruit kon dan de druk berekend worden. Dit systeem had een aantal nadelen waarvan het grootste nadeel was dat de glasvezel continu

verbonden moest blijven met de computer interface die de metingen analyseerde. Voor toepassing in de cardiologie is dat niet zo geschikt omdat wij graag zo'n draad willen ontkoppelen. Immers, wanneer wij bij meting vaststellen dat er sprake is van een ernstige vernauwing, dan willen we daar direct wat aan doen. Wij kunnen dan over de betreffende draad een klein ballonnetje opschuiven om te dotteren of om een stent te plaatsen. Daartoe is het dan wel noodzakelijk dat de draad aan de achterkant los gekoppeld moet kunnen worden. Met het fiberoptische systeem was dat niet mogelijk en ook waren er nog enkele andere nadelen van dit systeem die ik niet zal noemen.

Door de voortgaande ontwikkelingen op microtechnologisch gebied is het vervolgens mogelijk geworden om een elektronische en ontkoppelbare draad te ontwikkelen waarbij een minuscule halve brug van Wheatstone geïntegreerd is in de sensor op de draad en waarbij door de drukveranderingen in het bloedvat de elektrische weerstand van de sensor wordt gevarieerd. Deze verandering van elektrische weerstand wordt dan vertaald in een druksignaal. De eerste maal dat het mogelijk was om met zo'n elektronische microsensoren in een levende mens druk te meten in een kransslagader voorbij de plaats van een vernauwing, was op 25 maart 1997 in



Figuur 5: Soepele metalen voerdraad met een diameter 0,3 mm voor intracoronaire bloeddrukmetingen. De druksensor is geïntegreerd in de draad op een afstand van 3 cm van de tip. De draad kan ontkoppeld worden en verbonden worden met een interface (rechts) voor verdere analyse van zowel bloeddruk als temperatuursignalen.

het Catharina Ziekenhuis en dit betekende de vervulling van een door Bernard de Bruyne en mij lang gekoesterde wens. Omdat nu de overdracht van signalen plaatsvindt via een elektrische stroom, is het veel gemakkelijker om de draad te ontkoppelen en later weer aan te koppelen. Momenteel beschikken wij dan ook over een draad die in alle opzichten vergelijkbaar is met een normale voerdraad zoals wij die bij dotteren toepassen en waarbij de mogelijkheid aanwezig is om met behulp van de druksensor op een betrouwbare wijze de bloeddruk in de kransslagader voorbij de plaats van een vernauwing vast te leggen. Zo kan de invloed van een vernauwing op de bloeddorstrooming van de hartspier nauwkeurig worden bepaald. Daardoor is het

nu mogelijk om in een klinische situatie bijna in een handomdraai de fractionele flow reserve te meten, te kunnen vaststellen of een kransslagadervernauwing werkelijk fysiologische betekenis heeft en kwaad kan voor de patiënt en om de eventuele behandeling beter te evalueren. Enkele aspecten van de op deze wijze gemeten fractionele flow reserve zal ik kort toelichten.

Karakteristieken van de Fractionele Flow Reserve

Tot de belangrijkste eigenschappen van de fractionele flow reserve, behoort ten eerste dat er een uniforme normaalwaarde is van 1.0 voor iedere patiënt, ieder bloedvat en iedere fysiologische omstandigheid en ten tweede dat de waarden die gemeten worden onafhankelijk zijn van schommelingen in bloeddruk of hartfrequentie^{6,10}.

We hebben kunnen vaststellen dat er in een normale kransslagader (zonder vernauwingen) geen verval van druk optreedt, ook niet tijdens maximale doorstroming. Dit betekent dat in een normale kransslagader de bloeddruk helemaal aan het uiteinde gelijk is aan de bloeddruk aan het begin van het vat. En dit betekent derhalve dat een normale fractionele flow reserve theoretisch de waarde heeft van 1. We hebben dit ook experimenteel gevalideerd

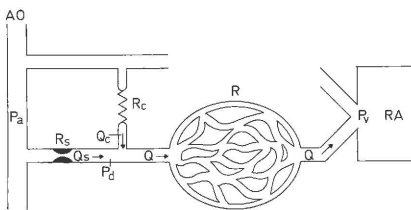
door bij 8 patiënten met volledig normale kransslagaders deze metingen te verrichten waarbij onomstotelijk kwam vast te staan dat een normale FFR inderdaad ongeveer 1.0 is⁶. Dat de fractionele flow reserve onafhankelijk is van schommelingen in bloeddruk en hartfrequentie wordt gedemonstreerd in figuur 3. In de linkerzijde van de figuur ziet u de karakteristieken van de klassieke coronaire flow reserve waarover ik eerder sprak. Aan de rechterzijde ziet u de fractionele flow reserve weergegeven. Opnieuw zien we de relatie tussen bloeddruk en bloedstroom tijdens maximale spierverslapping van de arteriolaire sfincters, dus tijdens maximale vasodilatatie. Deze relatie is getekend voor de normale kransslagader en voor een kransslagader met een vernauwing.

De fractionele flow reserve is nu gedefinieerd als de maximale hoeveelheid bloedstroom die door de kransslagader stroomt in de aanwezigheid van een vernauwing, dus het punt a in de rechterkant van de figuur, gedeeld door de bloedstroom die daar doorheen zou moeten stromen als er helemaal geen vernauwing zou zijn. Dat is het punt c. Indien er nu veranderingen in bloeddruk optreden verschuift deze ratio naar $a' : c'$ en deze ratio is zoals u met behulp van eenvoudige meetkunde kunt berekenen nog steeds dezelfde gebleven. Ook wanneer er

veranderingen optreden in hartfrequentie en de relatie tussen druk en bloedstroom in rust stijgt, heeft dit geen invloed heeft op de fractionele flow reserve.

Dit is weer de theoretische situatie. Dat dit ook in de praktijk zo werkt werd eveneens aangetoond in de studie van De Bruyne die ik hiervoor reeds vermeldde^{IO}. Een en ander betekent dus dat we met de fractionele flow reserve een parameter hebben gevonden die volstrekt specifiek is voor de vernauwing in de kransslagader en niet beïnvloed wordt door andere fysiologische of pathologische variabelen.

Het begrip van de fractionele flow reserve kan nog verder worden uitgebreid door ook de collaterale circulatie van het hart in onze overwegingen te betrekken.



Figuur 6: Schematische voorstelling van de kransslagaders, inclusief de zogenaamde collaterale circulatie. Met behulp van dit model kan, uit de drukken die op de verschillende plaatsen in het model worden gemeten, de separate bijdrage van de bloedstroom door de kransslagader zelf en de bloedstroom door de collaterale circulatie aan de totale myocardperfusie worden bepaald.

Zoals u wellicht weet, nemen soms bij een vernauwing in een kransslagader, uitlopers van naburige bloedvaten via sluiproutes een deel van de bloedvoorziening van het bedreigde stuk van de hartspier over. Dergelijke sluiproutes noemen we collateralen. In de praktijk zal daarom de hoeveelheid bloed die door een deel van de hartspier stroomt, bepaald worden door enerzijds een vrij belangrijke bijdrage vanuit de kransslagader en een in het algemeen kleinere bijdrage vanuit de collateralen. We hebben zowel theoretisch berekend als experimenteel aangetoond dat het mogelijk is om met enkele ingewikkelder formules precies te berekenen welk deel van de bloedstroom van het hart wordt aangevoerd via de normale route en welk deel via deze collateralen^{II}. Daarmee werd een bruikbare methode in de kliniek geïntroduceerd waarmee de collaterale bloedstroom kwantitatief kan worden bepaald. Het is mogelijk om de bijdrage van zulke collaterale bloedstroom naar het bedreigde gebied te kwantificeren tijdens een dotterprocedure en zowel Piek als onze eigen groep hebben aangetoond dat wanneer die bijdrage tenminste ongeveer 30% is van de normale maximale flow, dergelijke patiënten een 6x lagere kans hebben op het krijgen van een hartinfarct dan patiënten bij wie die waarde onder de 30% ligt^{I2, I3}. Omdat de fractionele flow reserve een uniforme

normaalwaarde heeft die gelijk is voor elke patiënt en elk bloedvat en niet beïnvloed wordt door allerlei andere storende variabelen, kan theoretisch ook verwacht worden dat er een scherpe afbakening moet zijn tussen vernauwingen die hemodynamisch voor de patiënt van belang zijn en degene die dat niet zijn. In ons onderzoek van de afgelopen jaren hebben we kunnen aantonen dat zo'n drempelwaarde inderdaad bestaat en dat deze ongeveer 0,75 is^{6,14,15}. Wanneer de hoeveelheid bloed die maximaal door een kransslagader stroomt, minder wordt dan 75% van wat er normaal doorheen zou moeten gaan, kunnen we dus spreken van een functioneel belangrijke vernauwing voor de patiënt. Als zo'n patiënt voldoende belast wordt, zullen er dus tekenen van zuurstofgebrek in de hartspier ontstaan. De nauwkeurigheid van de fractionele flow reserve in dit opzicht is zeer groot en groter dan die van enig ander invasief of non-invasief onderzoek met een specificiteit van 100% en een sensitiviteit van 90%¹⁵.

Wanneer men nu weet dat vernauwingen met een fractionele flow reserve van minder dan 0,75, beschouwd moeten worden als fysiologisch significant en kunnen leiden tot zuurstofgebrek en daardoor tot klachten en schade voor de patiënt, dan kan men daaruit

ook de conclusie trekken dat dergelijke vernauwingen daadwerkelijk behandeld moeten worden met een dotterprocedure of een bypass operatie.

Is het tegenovergestelde ook waar? Als de fractionele flow reserve boven de 0,75 ligt (en er op dat moment dus geen sprake is van een significante verminderde flow reserve, ondanks het feit dat er anatomisch een afwijking aanwezig is), is het dan veilig om een mechanische behandeling achterwege te laten? Over die vraag is er de laatste jaren veel discussie geweest en hieromtrent bestaan vele misverstanden die waarschijnlijk geleid hebben tot het onnodig dotteren van heel wat patiënten.

Door een aantal interventie cardiologen is in de afgelopen jaren het standpunt gepropageerd dat een vernauwing die zichtbaar is op het coronair angiogram, ook als deze geen fysiologische betekenis heeft en derhalve vanuit functioneel oogpunt niet zo ernstig is, toch behandeld zou moeten worden omdat op een goede of beter gezegd kwade dag de aangekoekte plaque kan losscheuren, er een bloedstolsel kan ontstaan en er toch een hartinfarct kan optreden. Dat dit inderdaad kan, is ongetwijfeld het geval maar de vraag doet zich voor hoe groot die kans werkelijk is en hoe deze kans in relatie staat tot de risico's van een behandeling. U moet daarbij weten dat

ook bij dotteren er toch altijd een risico is van enkele procenten op complicaties.

Deze discussie wordt vertroebeld door foutieve interpretatie van gegevens en zoals wel eens vaker voorkomt wanneer een misvatting maar lang genoeg bestaat, heeft deze zodanig post gevat dat mensen elkaar de foute opvatting blijven napraten en deze klakkeloos blijven herhalen zonder er überhaupt nog over na te denken.

De betreffende misvatting dat een milde of matige vernauwing minstens even gevaarlijk zou zijn als een ernstige vernauwing is gebaseerd op de waarneming dat, bij obductie van patiënten die overleden zijn aan een hartinfarct, er minstens even vaak sprake is van een niet zo ernstige onderliggende afwijking als van een ernstige vernauwing. Men concludeert dan dat patiënten met afwijkingen die fysiologisch gezien niet significant zijn, toch gedotterd zouden moeten worden. Dit wordt ook de oculostenotische reflex van de interventiecardioloog genoemd. Daarbij wordt echter volledig voorbij gegaan aan het feit dat minder ernstige vernauwingen in frequentie meer dan 25 keer zo vaak voorkomen als ernstige vernauwingen. Wanneer men 100 schijnbaar gezonde personen van 60 jaar van de straat zou halen en allen zou catheteriseren, zou men bij ongeveer 70% van hen milde of matig ernstige

vernauwingen in de kransslagaders aantreffen. Een groot deel van deze patiënten heeft daar echter geen last van en zal er ook geen last van krijgen. Behandeling wordt pas nodig wanneer zo een vernauwing zo ernstig wordt dat deze leidt tot een verminderde doorbloeding. Het feit dat een hartinfarct vaker optreedt op een plaats die van tevoren niet significant vernauwd was, betekent dus niet dat een niet-significante vernauwing gevaarlijker is maar weerspiegelt slechts dat anatomische milde of matig ernstige vernauwingen veel meer voorkomen dan anatomisch ernstige vernauwingen. Men kan dit vergelijken met de relatie tussen verkeersongelukken en gebruik van alcohol. Wanneer men die relatie bestudeert zal men tot de conclusie komen dat er veel vaker verkeersongelukken zijn waarbij slechts licht tot matig alcoholgebruik in het spel was, dan dat er ongelukken zijn waarbij ernstig alcoholgebruik in het spel was. Hieruit moet dan niet de foute conclusie worden getrokken dat licht of matig alcoholgebruik gevaarlijker is dan ernstig alcoholgebruik in het verkeer. Nee, deze bevinding weerspiegelt slechts het feit dat licht tot matig alcoholgebruik veel vaker voorkomt dan ernstig alcoholgebruik.

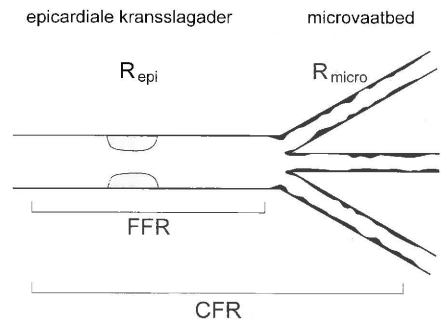
De opvatting dat ook vernauwingen zonder fysiologische betekenis gedotterd zouden moeten worden, berust dus op een onjuiste

interpretatie van gegevens en moet verwezen worden naar het rijk der fabelen. Experimenteel is dit onomstotelijk aangetoond in de DEFER studie, die recent is afgesloten en het onderwerp vormt van het promotieonderzoek van mijn collega Jan Willem Bech. In die prospectieve gerandomiseerde multicenter studie is aangetoond dat het alleen zin heeft om vernauwingen in kransslagaders te behandelen die fysiologische betekenis hebben en dat het niet zinvol en zelfs gevaarlijk is om aandoeningen te behandelen zonder fysiologische betekenis¹⁶. De fractionele flow reserve waarover ik gesproken heb is de meest ideale parameter om tot die besluitvorming te komen over de noodzaak van wel of niet behandelen.

Simultane druk- en stroommetingen

De diagnose en behandeling van aandoeningen van de coronaire circulatie bij de mens, wordt verder gecompliceerd door het feit dat aandoeningen zich niet alleen kunnen bevinden in de toevoerende kransslagaders, maar dat er ook sprake kan zijn van diffuse aantasting van het arteriële systeem. Dit verschijnsel wordt microvasculaire ziekte genoemd en treedt op bij sommige patiënten

met multiple risicofactoren zoals ernstige hypercholesterolemie en diabetes. Bij de beoordeling van de functionele toestand van de coronaire circulatie bij deze patiënten, is het belangrijk om de parameters coronaire en fractionele flow reserve allebei tegelijk te bepalen. Immers, een verminderde bloedstroom door het systeem zal betekenen dat er ergens iets niet goed is. Er kan een aandoening zijn in de toevoerende kransslagader, in de micro-circulatie of een combinatie van beiden.



Figuur 7: Schematische voorstelling van een toevoerende kransslagader en de bijbehorende microcirculatie. Een verminderde coronaire flow reserve betekent een probleem in het ene deel van het systeem, in het andere deel of in een combinatie van beiden. Een verminderde fractionele flow reserve betekent een specifiek probleem in het toevoerende vat. Met behulp van beide parameters kan de separate bijdrage van beide onderdelen van het systeem aan de doorstromingsstoornis gekwantificeerd worden.

Een differentiatie van de locatie kan echter niet zonder meer worden gemaakt. Door een combinatie van beide parameters - stroom en druk - is men nu in staat om de afzonderlijke bijdrage van de afwijking in het toevoerende bloedvat en de afwijkingen in de microvasculatuur apart te kwantificeren.

In het geval van een hoge fractionele flow reserve en een lage coronaire flow reserve, is er sprake van belangrijke microvasculaire ziekte en is mechanische revascularisatie middels dotteren of een bypass operatie niet zinvol. Er moet dan gekozen worden voor een optimale medicamenteuze therapie.

In het geval van een lage fractionele flow reserve én een lage coronaire flow reserve, zit het probleem vooral in het toevoerende vat en kan door dotteren of het aanleggen van een bypass het probleem wel grotendeels verholpen worden. Tot op heden is het nodig om voor het verkrijgen van beide parameters (coronaire en fractionele flow reserve) twee afzonderlijke metingen te doen met 2 verschillende voerdraden, één met een Doppler kristal en één met een druksensor op de draad gemonteerd. Momenteel wordt op de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit en in het catheterisatie laboratorium van het Catharina Ziekenhuis onderzoek verricht naar de ontwikkeling van één voerdraad welke het mogelijk maakt om

beide parameters tegelijkertijd te meten. Als dat lukt, zal het mogelijk worden om de behandeling van een patiënt veiliger, sneller en goedkoper te maken. Ik zal hier nog nader op terug komen.

Coronaire temperatuur metingen

Inmiddels zijn onze onderzoeken op het gebied van de voerdraden met microsensoren uitgebreid met temperatuurmetingen.

Experimenten op dit gebied vinden simultaan plaats op de faculteit Biomedische Technologie aan de hand van computermodellen en laboratoriumopstellingen en in het catheterisatielaboratorium van het Catharinaziekenhuis en het cardiovasculaire centrum in Aalst in België.

Bij de ontwikkeling van de apparatuur en de software wordt samengewerkt tussen beide ziekenhuizen, de Faculteit Biomedische Technologie en Radi Medical Systems. Aan deze belangstelling voor coronaire temperatuur metingen liggen twee zaken ten grondslag.

In de eerste plaats is in recente publicaties van onder andere Stefanadis gesuggereerd dat een hartinfarct (veroorzaakt door een acute afsluiting op de plaats van een reeds eerder bestaande vernauwing in een kransslagader) vooraf gegaan zal worden door een stijging van

de temperatuur in de wand ter plaatse¹⁷. Men moet zich daar dan bij voorstellen dat er klaarblijkelijk een ontstekingsreactie in de wand plaatsvindt waardoor de structuur van de bestaande afwijking wordt aangetast, minder stabiel wordt en de atherosclerotische plaque kan openscheuren. Of dit werkelijk gepaard gaat met temperatuurstijging ter plaatse, is nog de vraag. In onze experimenten bij patiënten met instabiele angina pectoris of een acuut hartinfarct kon tot dusverre slechts in enkele gevallen een dergelijke temperatuurstijging worden aangetoond. Bovendien doet zich daarbij dan de praktische vraag voor hoelang van tevoren dit effect meetbaar is. Als dat slechts enkele uren of dagen is, is het van weinig klinisch belang. Indien deze tijdsspanne veel groter is, zou dit wel klinisch van belang kunnen zijn omdat het optreden van een hartinfarct dan voorspeld zou kunnen worden. De temperatuurmetingen zoals beschreven door Stefanadis vonden plaats met een volumineuze catheter die maar zeer kortstondig bij de afwijking kon worden gebracht omdat anders ernstig zuurstofgebrek van het hart optrad door verstoring van de bloedstroom. Nu realiseerden wij ons min of meer bij toeval dat de druksensor die zich bevindt in de Pressure Wire tevens bijzonder temperatuur-gevoelig is en gebruikt kan worden voor temperatuur metingen met een

nauwkeurigheid van één honderdste deel van een graad Celsius. Onze voerdraad werkt immers via een aantal geschakelde weerstanden en de gevoeligheid daarvan verandert onder invloed van de temperatuursveranderingen. Nog gelukkiger waren we toen bleek dat we deze draad zelfs konden gebruiken als een duale thermosensor waarbij op twee verschillende plaatsen temperatuur kon worden geregistreerd, namelijk aan de schacht van de draad waar deze uit de coronair catheter komt en bij de temperatuursensor dicht bij de punt. Dat opende de weg om behalve de temperatuurmeting strictu sensu, ook de coronaire bloedstroom te gaan bepalen met behulp van de zogenaamde thermodilutie-methode, die al langere tijd bekend is in de geneeskunde voor bloedstroommeting in grote bloedvaten. Deze thermodilutie-methode is een variant van de meer algemene indicator-dilutie-methode waar ik aan het einde van de jaren '80 intensief mee gewerkt heb in het St. Radboudziekenhuis in Nijmegen. Voortbouwend op vroegere experimenten van Rutishauser¹⁸ probeerden wij in die tijd met behulp van contrastverdunding in het myocard een maat te vinden voor de coronaire bloedstroom. Het onderzoek werd in die tijd sterk bemoeilijkt door de aard van de indicator die wij gebruikten, namelijk de contrastvloeistof. Deze heeft zelf een sterke

invloed op de te meten grootheid, de bloedstroom. Bovendien moest getriggerd gewerkt worden hetgeen betekende dat het inspuiten van de indicator synchroon moest gebeuren met de hartslag en met de beeldacquisitie door de beeldversterker. Terwijl de patiënt doodstil lag en zijn adem inhield, moest vervolgens met behulp van digitale subtractie beeldverwerking plaatsvinden en kon een parameter worden gevonden die de bloedstroom voorstelde. Door de noodzaak van deze voorzorgsmaatregelen werden de procedures sterk verlengd en was het slechts mogelijk om bij stabiele patiënten die goed getraind konden worden in het inhouden van de adem, interpreteerbare onderzoeken te verkrijgen¹⁹. Door de mogelijkheid van een duale thermosensor op onze drukdraad, lijkt het nu mogelijk om de bloedstroom in de kransslagader te meten met behulp van de thermodilutie-methode. Daarbij wordt nu als indicator 3 cc fysiologisch zout op kamertemperatuur gebruikt dat fysiologisch inert is en de meting zelf niet beïnvloedt. Validatiestudies zijn momenteel in volle gang en wij hopen de eerste resultaten van deze studies reeds dit jaar te publiceren. Dit opent het perspectief dat we in de zeer nabije toekomst beschikken over één voerdraad waarmee zowel bloeddruk voorbij de vernauwing, bloedstroom, als temperatuur

gemeten kunnen worden. Daarmee zijn dan alle belangrijke fysiologische parameters in de kransslagaders bekend en kunnen ze verkregen worden op een min of meer routinematige manier met behulp van één stukje apparatuur, de voerdraad, die bij diagnostische catheterisaties eenvoudig kan worden ingebracht en bij dotteren toch al wordt gebruikt. Enkele voorbeelden van deze temperatuurstudies laat ik u zien. Het principe berust hierop dat de voerdraad met de sensor voorbij de vernauwing wordt gelegd. Vervolgens wordt 3 ml fysiologisch zout op kamertemperatuur ingespoten. Dit hoeft niet getriggerd te geschieden. Er wordt dan een verbazingwekkend mooie thermodilutiecurve verkregen die ons na semi-logarithmische verwerking in staat stelt om de gemiddelde passage tijd te berekenen die de indicator nodig heeft gehad om van de injectieplaats tot de meetplaats te komen. De reciproke waarde van deze passagetijd is evenredig met de coronaire bloedstroom. Het belangrijkste praktische probleem hierbij is de ideale fitting te vinden van de gevonden dilutie-curven die waarschijnlijk kwadratisch exponentiele functies zijn en de bewijsvoering dat de parameters die wij hanteren inderdaad representatief zijn voor de bloedstroom. Daarnaast moet worden aangetoond dat triggeren inderdaad niet noodzakelijk is en dat

de hoeveelheid ingespoten indicator er niet toe doet. Wij verwachten in de loop van het komende jaar deze techniek te kunnen transformeren in een klinisch toepasbare meting, die tijdens catheterisaties bij mensen in enkele minuten kan worden toegepast. Daarmee is dan de droom verwezenlijkt te beschikken over één normale PTCA-voerdraad welke in staat is om gelijktijdig druk en bloedstroom te meten.

Het werken met geïsoleerde bloedvaten

Oefenen enerzijds morfologische afwijkingen, dus vernauwingen in kransslagaders, een sterke invloed op de daar gemeten druk en bloedstroom, anderzijds kunnen ook druk en bloedstroom op hun beurt bestaande afwijkingen in hun ontwikkeling beïnvloeden. We weten dat hoge bloeddruk het ontstaan van vernauwingen in bloedvaten bevordert en we weten dat turbulente in plaats van laminaire bloedstroom een negatieve invloed uitoefent op de samenstelling van de wand van het bloedvat en aldaar een proces van atherosclerose in gang kan zetten. Op dit terrein is veel onderzoek gedaan op de afdeling WMT van deze universiteit, de voorloper van de huidige faculteit Biomedische Technologie. In de afgelopen jaren is daar een geweldige expertise

opgebouwd op het terrein van onderzoek naar stroompatronen in grotere bloedvaten zoals de halsslagaders, stroompatronen rondom hartkleppen en stroompatronen in de linkerkamer van het hart²⁰⁻²⁷.

Dit onderzoek werd geëntameerd en vond plaats onder leiding van Professor Jan Janssen, de eerste en huidige decaan van de faculteit BioMedische Technologie, Van Steenhoven, Baayens, Van de Vosse en in nauwe samenwerking met het Cardiovasculaire Research Instituut van de Universiteit van Maastricht waarbij o.a. Reneman en Arts genoemd moeten worden.

In deze onderzoekingen werd het mogelijk gemaakt om stroompatronen in bloedvaten volledig te analyseren en de lokale krachten die de bloedstroom uitoefent op de vaatwand in maat, richting en getal uit te drukken. Gebruikmakend van deze gegevens doet de afdeling Materials Technology onder leiding van Baayens en Meijer momenteel onderzoek om artificiële bloedvaten te maken van zodanige materialen dat deze de natuurlijke situatie optimaal benaderen. In samenwerking met collega Buth van de afdeling Vaatchirurgie van het Catharinaziekenhuis is tevens een opstelling gemaakt om ook menselijke bloedvaten aan alle mogelijke vormen van druk en stroombelasting te onderwerpen en op deze manier informatie te verkrijgen over

achtergrondprocessen die een rol spelen bij het ontstaan van atherosclerose en interventies die we zouden kunnen toepassen om een dergelijk ongunstig proces om te keren of af te remmen. Tot dusverre heeft dit zich afgespeeld op het gebied van perifere bloedvaten.

Maar recentelijk is dit uitgebreid naar kleine vaten met een diameter van 3-5 mm zodat ook kransslagaders in dit project betrokken kunnen worden. Op deze manier wordt de mogelijkheid geschapen om de effecten van mechanische interventies in kransslagaders, het plaatsen van een stent, of intracoronaire bestraling beter te analyseren.

Een volgende stap is om van kadaverbloedvaten over te gaan naar levend weefsel. We komen dan terecht op het gebied van celkweken en tissue- engineering. Hiermee is recent in het cellaboratorium van de Faculteit Biomedische Technologie een aanvang gemaakt. Onder leiding van Carlijn Bouten en Marcel Rutten wordt geprobeerd om de verschillende celsoorten die de wand van een bloedvat vormen in cultuur te brengen en op deze manier een soort nabootsing te verkrijgen van dierlijke of menselijk bloedvaten. Hierbij valt nog een lange weg te gaan en de expertise op dit gebied is, ook wereldwijd, nog beperkt. Een dergelijk onderzoek zal zich derhalve nog over vele jaren uitstrekken maar is bijzonder belangrijk omdat het, bij succes, mogelijk zal

worden om allerlei experimentele technieken en nieuwe behandelings-methoden in het laboratorium uit te proberen. Dit geldt onder andere voor de intracoronaire bestraling waarover mijn collega Bonnier vanmiddag reeds gesproken heeft. We hoeven dan niet meer de voor- en nadelen van zo'n nieuwe techniek te leren kennen door te vallen en op te staan in de catheterisatiekamer, we hebben wellicht dan ook geen dierexperimenten meer nodig, maar kunnen in een laboratoriumopstelling de effecten van nieuwe methoden onderzoeken. Biologisch-technisch gezien wordt het dan ook mogelijk om cellen waaruit de vaatwand is opgebouwd op een dusdanige manier genetisch te manipuleren dat ze beter bestand worden tegen het ontwikkelen van vernauwingen. Een dergelijk onderzoek bevat echter ook een groot aantal praktische en medisch-ethische consequenties waarop ik hier niet dieper kan in gaan. Bij dit type onderzoek zal ook zwaar geleund moeten worden op de medische faculteit en het CARIM van de Universiteit van Maastricht en hun inbreng in de faculteit Biomedische Technologie. Het moge duidelijk zijn dat bij alle stappen die ik zojuist genoemd heb, een van de noodzakelijke voorwaarden is dat voldoende meetapparatuur nodig is om ook op microscopisch niveau allerlei processen in een cel te kunnen beïnvloeden en bestuderen.

Slot en Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,

Aan het einde van een inaugurale rede hoort een dankwoord thuis. En dat is niet voor niets zo. Hoewel het bereiken van de status van hoogleraar doorgaans voor een deel kan worden geschreven op het conto van de persoon in kwestie zelf, moet men zich goed realiseren dat zo'n benoeming alleen tot stand kan komen dankzij gunstige randvoorwaarden en de verdiensten van een aantal personen om je heen.

Allereerst wil ik daarom een woord van dank richten tot de Stichting Vrienden van het Hart in de regio Zuid-Oost Brabant die de instelling van de huidige leerstoel "Pathofysiologie van de Circulatie" mogelijk heeft gemaakt. Zonder één van de andere bestuursleden en begunstigers van deze stichting te kort te willen doen, wil ik daarbij de naam noemen van Jules Keijzer, aan velen van u welbekend, die één van die zeldzame bevlogen personen is die zich op ieder terrein inzetten om het niveau van de samenleving in de regio Eindhoven in de breedste zin te verhogen.

In niet mindere mate gaat mijn dank uit naar Professor Jan Janssen, die de stuwende kracht is achter het ontstaan van de eerste faculteit

Biomedische Technologie aan een Nederlandse Universiteit en daarbij zo succesvol is geweest dat zijn initiatief navolging heeft gekregen in een vergelijkbare samenwerking tussen andere Nederlandse technische universiteiten en medische faculteiten. Hoewel ik weet dat Jan dit een beetje voelt als plagiaat, denk ik dat deze navolging slechts gezien kan worden als een bevestiging van het feit dat hij het bij het goede einde heeft gehad en ik ben er dan ook trots op om te mogen werken op een faculteit die met zoveel bezieling en idealisme tot stand is gekomen. Ik zal proberen om het in mij gestelde vertrouwen daarbij waar te maken. Dit zelfde geldt ten aanzien van de overige medewerkers van de TUE waarmee ik inmiddels samenwerk en die mij ook maar in hun schoot geworpen kregen. Ik wil daarbij speciaal noemen Frans van de Vosse, Frank Gijsen, Marcel Rutten, Carlijn Bouten, Dick Slaaf, Frank Baayens, en Han Meijer. Ook de verschillende collega's van het cardiovasculaire onderzoek instituut van de universiteit van Maastricht die bij de faculteit BioMedische Technologie betrokken zijn, zoals o.a. Theo Arts, Rob Reneman, Harry Struijker Boudier, Luc Snoeckx en Jos Smits wil ik in deze uitspraak betrekken.

Een speciaal woord van dank moet ik richten tot mijn collegae cardiologen in het

Catharinaziekenhuis. Zonder hun visie, hulp en toewijding zou het onmogelijk zijn geweest om in de afgelopen 7 jaar klinisch en wetenschappelijk onderzoek te verrichten op een manier en met een resultaat zoals dat nu is geschied. Door mij voldoende tijd en middelen ter beschikking te stellen en op moeilijke momenten uit de wind te houden, ben ik staat geweest om het concept van de fractionele flow reserve te ontwikkelen en te valideren.

Beste Mamdouh, Dorus, Hans, Rolf, Kathinka, Frank, Jacques, Albert, Jan-Melle en Cees-Joost, ik ben jullie daar bijzonder dankbaar voor.

Ik verkeer in de gelukkige omstandigheid te mogen werken in wat waarschijnlijk het beste catheterisatielaboratorium van West Europa is. Dat is niet mijn verdienste maar die van de ongeëvenaarde bemanning van onze HCK, Berry van Gelder en zijn team, met de technische ondersteuning van Jan Kalter, die dag en nacht bereid waren om moeilijke en ingewikkelde protocollen samen met mij uit te voeren en die gedurende de vele lange uren dat wij metingen verrichtten nooit enige krimp hebben gegeven.

De audiovisuele presentatie van al onze activiteiten, inclusief de vele satelliet uitzendingen naar ziekenhuizen en congressen elders in de wereld, is steeds perfect verzorgd door Guy van Dael, die samen

met Ingrid van de Kerkhof ook vorm heeft gegeven aan de rede waar u nu naar luistert en kijkt. De arts-assistenten in ons ziekenhuis, verpleegkundigen, secretaresses en andere medewerkers die bij de verschillende studies betrokken zijn geweest, wil ik eveneens in dit dankwoord betrekken. Zonder deze mensen zou het onderzoek dat tot op heden is verricht onmogelijk zijn geweest.

Ook de directie van het ziekenhuis ben ik dankbaar voor de ruimte die zij mij gegeven hebben en om hun steun bij de huidige benoeming.

Meer dan aan wie ook ben ik echter dank verschuldigd aan mijn dierbare vriend en collega Bernard de Bruyne uit het cardiovasculaire centrum in Aalst in België. Vanaf het eerste moment hebben Bernard en ik samengewerkt aan de ontwikkeling van de coronaire fysiologie en alles wat ik vanmiddag verteld heb over de resultaten van de afgelopen jaren komt in volstrekt gelijke mate op het conto van Bernard. Er zijn weinig mensen in deze wereld die ik zo ben gaan waarderen en waarvoor ik zoveel sympathie ben gaan voelen als voor hem.

De samenwerking tussen de afdelingen cardiologie van Aalst en Eindhoven, heeft aangetoond dat twee plus twee niet altijd vier maar soms ook zes kan zijn.

A special word of thanks should be directed to Radi Medical Systems, the manufacturer of the Pressure Wire in Uppsala in Sweden.

When Bernard de Bruyne and me started our experiments and ideas in the early nineties, nobody believed that such an apparently simple approach could result in sophisticated knowledge about the coronary circulation. In that time, Bernard and me visited a number of manufacturers of medical equipment throughout the world to ask for the development of a pressure monitoring guide wire. Generally, this was in vain. The only manufacturer who was willing to embark with us in this adventure was Radi Medical Systems, presided by Thomas Engström.

Dear Thomas, you always believed in our ideas and always supported us even in a time when it was a hazardous enterprise and completely unpredictable if all your investments in our ideas would ever yield a positive outcome in terms of a salable product. Without the continuous support of your company the concept of fractional flow reserve would have died an early death by lack of equipment to measure it. You have never connected any condition to your support, never tried to influence the scientific experiments we did, and always gave us the freedom to continue our work at our own speed thereby neglecting your own commercial interest. Without your

commitment and the continuous support of your company, the scientific status of coronary physiology would never have reached its present level. It was not only a pleasure to work with you from a professional point of view and to know you as a reliable partner, but over the years I have also learned to know you as a good personal friend. The same holds true for Lars Tenerz and Leif Smith, the engineers with whom we spent many hours and who were able to translate our medical wishes into a workable product. As a matter of fact, I'm also grateful to the many other fine people working in your company who made it to a special pleasure to cooperate as we will continue to do in the future.

Last but not least, wil ik mijn echtgenote Francine en mijn kinderen Marjolijn, Margot en Reinier bedanken. Hen heb ik het liefst van allemaal en zij gaven mij de inspiratie mijn werk te verrichten zoals ik het heb gedaan. Ooit hoorde ik de uitspraak dat het leven van een wetenschapper hard en eenzaam is, waarop diens echtgenote antwoordde dat het leven van de partner van een wetenschapper nog harder en nog eenzamer is. Zo erg is het gelukkig bij ons niet, maar ik realiseer mij terdege dat de manier waarop ik mijn werk probeer te verrichten, ook offers vraagt van het thuisfront. Gelukkig hebben ze daar (bijna)

altijd veel begrip voor en mijn vrouw en kinderen geven mij de inspiratie om mij optimaal in te zetten voor de goede zaak. Ook mijn ouders wil bedanken voor de stimulerende invloed die zij op mij gehad hebben en de mogelijkheden die zij mij geboden hebben om zolang te studeren als ik wilde. Mijn moeder kan vandaag helaas niet meer aanwezig zijn maar zij zou ongetwijfeld trots op me zijn geweest.

Mijn vrienden en kennissen tenslotte vormen het sociale vangnet dat iedereen zo af en toe nodig heeft om de accu te kunnen opladen. Ook hen wil ik daarom hier noemen.

Tot slot nog een woord voor de dames en heren studenten van de afdeling Biomedische Technologie: jullie vormen de voorhoede van een nieuwe generatie wetenschappers. Over twee jaar zullen een aantal onder jullie een nieuwe, voor het eerst in Nederland opgeleide discipline vertegenwoordigen. Aan jullie is het om het grensvlak tussen geneeskunde en technologie verder te verkennen en uit te bouwen. Gezien mijn achtergrond en mijn leeropdracht zullen de meeste van jullie pas met mij in aanraking komen in de latere studiefase en ook dan nog maar in beperkte mate. Niettemin hoop ik een bijdrage te kunnen leveren aan het slaan van een brug van technologie naar geneeskunde en omgekeerd,

hetgeen een voorwaarde zal zijn voor de toekomstige ontwikkeling van zowel de geneeskunde als de biomedische technologie. Ik dank jullie en met jullie alle andere aanwezigen dat u hier was om mijn rede te beluisteren.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. William Harvey. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. Fitzer, Frankfurt 1628.
2. Einthoven W. Die galvanometrische Registrierung des menschlichen Elektrokardiogramms. *Pflügers Arch* 1903;99:472-483.
3. Sones FM, Shirley EK. Cine Coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-739.
4. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. Saunders, Philadelphia 1986, pg. 303.
5. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978;43:242-253.
6. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels KH, Bracke FALE, Bonnier JJRM, El Gamal MIH. Fractional Flow Reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-3193.
7. Doucette JW, Corl PD, Payne HM. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;83:1899-1911.
8. Piek JJ. *Intreerede 1999*, Universteit van Amsterdam.
9. Kern MJ, De Bruyne B, Pijls NHJ. From research to clinical practice. Current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:613-620.
10. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94:1842-1849.
11. Pijls NHJ, Van Son JAM, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after PTCA. *Circulation* 1993;87:1354-1367.
12. Piek JJ, Van Liebergen RAM, Koch KT, Peters RJG, David GK. Clinical, angiographic, and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:275-282.
13. Pijls NHJ, Bech GJW, El Gamal MIH, Bonnier JJRM, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1522-1528.
14. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995;92:39-46.
15. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels KH, Van der Voort PH, Bonnier JJRM, Bartunek J, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708.
16. Bech GJW, De Bruyne B, Suryapranata H, De Jaegere P, De Muinck E, Escaned J, Pijls NHJ. A randomized comparison of performance vs deferral of angioplasty based upon coronary pressure-derived fractional flow reserve (in press).
17. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Dernelis J, Toutouzas K, Stefanadi E, Toutouza P. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo. *Circulation* 1999;99:1965-1971.
18. Rutishauser W, Simon H, Starchy JP, Schad N, Nosedo G, Wellauer J. Evaluation of rontgen cinedensitometry for flow measurement in models and in the intact circulation. *Circulation* 1967;36:951-963.
19. Pijls NHJ, Uyen GJH, Hoevelaken A, Arts T, Aengevaeren WRM, Bos HS, Fast JH, Van Leeuwen K, Van der Werf T. Mean transit time for the assessment of myocardial perfusion by videodensitometry. *Circulation* 1990;81:1331-1340.
20. Van de Vosse FN, van Steenhoven AA, Janssen JD, Reneman RS. A two-dimensional numerical analysis of unsteady flow in the carotid artery bifurcation. *Biorheology* 1990;27:163-189.

21. Palmen DEM. The influence of minor stenoses on carotid artery flow. Thesis, Eindhoven, 1994. ISBN 90-386-0373-8.
22. Palmen DEM, Gijsen FJH, Van de Vosse FN, Janssen JD. Diagnosing minor stenoses in carotid artery bifurcation models using the disturbed velocity field. *J Vasc Inv* 1997;3:26-41.
23. Gijsen FJH, Brands PJ, Van de Vosse FN, Janssen JD. Assessment of wall shear rate measurements with ultrasound. *J Vasc Inv* 1998;4:187-197.
24. Rutten M. Fluid-solid interactions in large arteries. Thesis, Eindhoven, 1998. ISBN 90-386-0790-3.
25. Cacciola G. Design, simulation, and manufacturing of fiber reinforced polymer heart valves. Thesis, Eindhoven, 1998. ISBN 90-386-0850-0.
26. Gijsen FJH. Modeling of wall shear stress in large arteries. Thesis, Eindhoven, 1998. ISBN 90-386-0680-X.
27. Gijsen FJH, Van de Vosse FN, Janssen JD. The influence of the non-Newtonian properties of blood on the flow in large arteries: Steady flow in a carotid bifurcation model. *J Biomech* 1999; 32:601-608.



Curriculum vitae

Nico Pijls werd geboren in 1952 te Heerlen. Na het behalen van het diploma gymnasium bèta aan het St. Bernardinus College in zijn geboortestad, studeerde hij wis- en natuurkunde en geneeskunde in Nijmegen, welke studies beide cum laude werden afgerond in 1976 en 1979.

Na het behalen van het arts diploma werd de opleiding gevolgd in de interne geneeskunde en vervolgens de cardiologie en werd hij geregistreerd als cardioloog in 1986.

Na enkele stages in experimentele laboratoria in de Verenigde Staten, werd begonnen met een promotieonderzoek naar de bepaling van de myocard perfusie met behulp van contrastverduunningsmethoden. Dit resulteerde in een proefschrift waarop hij in 1991 cum laude promoveerde en dat bekroond werd met de ICIN-prijs voor het beste cardiologische proefschrift in 1991.

Vanaf 1 februari 1992 is hij werkzaam op de afdeling Cardiologie van het Catharina ziekenhuis in Eindhoven alwaar de studies werden verricht naar de principes en toepassingen van coronaire drukmetingen met behulp van op voerdraden gemonteerde sensors en waar het concept van de fractionele flow reserve en de klinische toepassingen daarvan werden ontwikkeld.

Op 1 mei 1999 werd hij benoemd tot deeltijd Hoogleraar aan de nieuwe faculteit Biomedische Technologie van de T.U.E., welke is voortgekomen uit een nauw samenwerkingsverband tussen de Technische Universiteit Eindhoven en de Universiteit van Maastricht en de eerste opleiding op dit gebied is binnen Nederland.

TU/e technische universiteit eindhoven

Informatie:
Service Bureau Auditorium Plus
Telefoon (040) 247 22 50

ISBN 90 386 1511 6