

University of Groningen

Patienten in getallen

Maurits, N.M.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Maurits, N. M. (2007). *Patienten in getallen: wiskunde in de klinische neurofysiologie*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Patiënten in getallen

Wiskunde in de klinische neurofysiologie

Rede

uitgesproken ter gelegenheid van de benoeming tot
adjunct-hoogleraar in de
Biomedische Signaalanalyse i.h.b. Klinische Neurofysiologie
aan de faculteit der Medische Wetenschappen
van de Rijksuniversiteit Groningen
op 5 juni 2007

door

Dr. ir. Natasha M. Maurits

What is science, if not admitting one's ignorance?

vrij naar Socrates

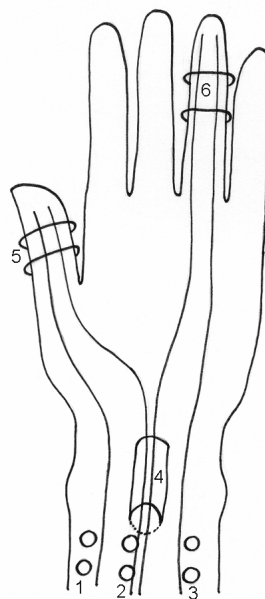
Mijnheer de Rector Magnificus,

Dames en heren,

Hoewel ik het niet hoop, is de kans erg groot dat u zelf, of één van uw naasten, al eens als patiënt in een ziekenhuis bij een specialist bent geweest. En hoewel u natuurlijk nooit als een *nummer* behandeld wilt worden, zullen u en uw klacht binnen zeer korte tijd toch in *getallen* uitgedrukt zijn. Dat moet ik misschien even toelichten ...

Hoe gaat dat nou, zo'n specialisten bezoek? U komt binnen, wisselt beleefdheden uit en vervolgens begint de arts met het afnemen van de anamnese. Hij of zij vraagt u wat uw klachten zijn, hoe lang u de klachten al heeft en of ze bijvoorbeeld ook in de familie voorkomen. Tot zover geen getallen. In de volgende fase van het consult zal de arts waarschijnlijk wat meer of minder eenvoudig lichamelijk onderzoek doen. Uw reflexen worden getest, u moet een stukje lopen of uw armen bewegen, uw bloeddruk wordt gemeten en misschien wordt uw temperatuur opgenomen. Nu worden u en uw klachten al enigszins in getallen uitgedrukt. Uw temperatuur blijkt 37.9°C te zijn. 'Lichte verhoging', zegt de arts. En uw bloeddruk is 160/90. 'Wat aan de hoge kant', zegt uw arts nu. Heeft u zich ooit al eens afgevraagd hoe uw arts nu eigenlijk weet dat die temperatuur licht verhoogd en de bloeddruk aan de hoge kant is? En mocht u daarna verder de medische molen ingaan, dan komen er steeds meer getallen in uw dossier te staan. Bij veel klachten zullen bloedwaarden bepaald worden om bijvoorbeeld na te gaan of u een ontsteking heeft, of bloedarmoede, diabetes of een verminderde nierfunctie. Misschien wordt er een röntgen opname, CT of MRI scan gemaakt, krijgt u een ECG of een EEG, moet u een inspanningstest doen of wordt uw longinhoud gemeten. Een modern ziekenhuis heeft tegenwoordig een heel arsenaal aan tests en onderzoeken voor u in petto. Nadat u al deze onderzoeken heeft ondergaan zal uw arts bepalen of de uitslagen normaal zijn en of ze wijzen op een bepaalde ziekte. Maar hoe weet uw arts dat nu? Wat is normaal en wat is abnormaal, of pathologisch zoals artsen zeggen? En als de uitslag pathologisch is, hoe weet de arts dan om welke ziekte het waarschijnlijk gaat?

Elk jaar in april stellen we soortgelijke vragen aan groepjes VWO-4 scholieren. In het kader van de College Carroussel meten ze bij ons op de afdeling de snelheid van zenuw signalen in hun eigen armen. Nadat voor een tiental leerlingen de gemeten snelheid op een whiteboard is geschreven, stel ik ze vergelijkbare vragen. ‘Kun je nu aangeven wat een normale snelheid is?’ ‘En waarom is dat dan normaal?’ Meestal bedenkt een leerling dan wel dat een te hoge snelheid in elk geval niet erg is, maar dat te langzaam niet goed is. En dat de laagste van de tien metingen misschien te langzaam is, maar dat je in een groepje van tien jonge en hoogstwaarschijnlijk gezonde scholieren aan de andere kant eigenlijk bijna nooit een te lage snelheid zult meten. En zouden de gemeten waarden eigenlijk precies hetzelfde zijn als we iedereen nog een keer zouden meten? En heeft de temperatuur in de armen misschien ook invloed op de snelheid? Bij deze vragen komen al een aantal elementen naar voren die van groot belang zijn om te bepalen of het resultaat van een meting normaal of abnormaal is.



Stimulatie van de medianus zenuw bij de pols om de sensorische geleidingssnelheid te meten. Afleiding bij dig. I en IV.

Is meer meten ook meer weten?

Zoals altijd, maar zeker in het ziekenhuis van de 21^e eeuw, lopen de technische mogelijkheden vaak voor op de klinische toepassingen¹⁰. Het UMCG heeft heel veel geavanceerde meettechnieken in huis, die we alleen nog niet allemaal optimaal weten te gebruiken. We kunnen bijvoorbeeld tegelijkertijd op 128 plaatsen op het hoofd de elektrische hersenactiviteit meten. Maar we weten nog niet goed wat dan normale en wat pathologische resultaten zijn. En hoe kunnen we die techniek dan gebruiken om beter onderscheid te maken tussen verschillende ziekten? Ook maken we hersenfoto's met steeds meer detail, maar weten we nog niet precies wanneer afwijkingen op een dergelijke foto klinisch relevant zijn of wanneer ze eigenlijk helemaal geen betekenis hebben. We kunnen het hele menselijk genoom - wat ons erfelijk materiaal bevat - al enkele jaren ontcijferen, maar weten tot nu toe eigenlijk maar beperkt wat we met al die informatie kunnen doen. In de afgelopen jaren zijn enkele grootschalige onderzoeken gestart waarin mensen regelmatig gedurende tientallen jaren doorgemeten zullen worden. Men hoopt zo belangrijke risico-factoren voor volksziektes zoals hart- en vaataandoeningen, astma of diabetes te vinden⁹. Of het vinden van die factoren ook echt 'ziektewinst' gaat opleveren, zoals men dat noemt, weten we echter nu ook nog niet.

In dit veld beweegt mijn onderzoek zich. Ik bedenk nieuwe meet-, analyse- en modelleringsmethoden om de moderne technieken die we op de afdeling Klinische Neurofysiologie tot onze beschikking hebben, voor de patiënt tot nut te maken. De technieken die ik bestudeer zijn heel divers: op onze afdeling meten we namelijk functies van alle componenten van het centrale en perifere zenuwstelsel, d.w.z. functies van de hersenen, het ruggemerg en de zenuwen. Daarnaast kunnen we de bloedstroom naar de hersenen meten en in beeld brengen en hebben we allerlei mogelijkheden om spierfunctie en -opbouw te bestuderen. Al deze meetmethoden leveren getallen op. Van een enkel getal in het geval van de geleidingssnelheid in de polszenuw, tot miljoenen getallen in het geval van een 128-kanaals evoked potential meting. Met name in het laatste geval is het nog niet zo simpel om daar een voor de patiënt nuttige maat uit te halen, maar daarover later meer.

Eerst een klein stukje historie met betrekking tot patiënten in getallen. In het begin van de 19^e eeuw werd een ziek(t)e namelijk nog helemaal niet in getallen uitgedrukt. Met behulp van de zintuigen werd een patiënt bekeken, beluisterd, beklopt en er werd aan hem of haar geroken. Maar daar bleef het meestal bij. Men dacht toendertijd dat elke patiënt een unieke aandoening had, die gekenmerkt werd door een individuele disbalans in de vier humoren zwarte en gele gal, speeksel en bloed. Behandeling bestond dan ook bijvoorbeeld uit aderlaten of overgeven. Het duurde tot halverwege de 19^e eeuw voordat hier verandering in kwam. Dat de hedendaagse arts bijvoorbeeld weet dat een lichaamstemperatuur van 37.9°C licht verhoogd is, is gebaseerd op onderzoeksresultaten uit de tweede helft van de 19^e eeuw⁸. Ook hier ging de techniek vooraf aan de toepassing bij patiënten. Becquerel en Breschet¹ lieten namelijk in 1835 al zien dat je met een door henzelf ontwikkelde thermometer een geleidelijke temperatuursverandering in de onderarm van vingers naar elleboog kon aantonen. Het duurde echter tot 1869 voordat Wunderlich²⁰ definieerde dat 37°C – om precies te zijn, tussen 36.2°C en 37.5°C - een normale lichaamstemperatuur was. Hij had daarvoor in Leipzig bij zo'n 25.000 patiënten temperatuursmetingen verricht. Kort daarna publiceerde deze Duitse arts ook over veranderingen in lichaamstemperatuur bij ziekte. Deze publicatie maakte de temperatuursmeting bij patiënten pas echt populair.



*Historische beoefenaars van wis- én geneeskunde:
v.l.n.r.: Galenus (129-200), Ali Ibn Rabban Al-Tabari (838-870), Leonardo da Vinci (1452-1519), Nicholaus Copernicus (1473-1543), Florence Nightingale (1820-1910).*

Hoewel niet elke arts vandaag de dag wiskunde als een fundamenteel ingrediënt van medische wetenschap zal beschouwen, werd het idee

van quantificatie juist vroeg in de 19^e eeuw geïntroduceerd om geneeskunde een ‘wetenschappelijk’ fundament te geven⁷. Tot die tijd werd vooral vertrouwd op anecdotes, ongespecificeerde beoordelingen en vage uitdrukkingen van frequentie, zoals ‘veel’ of ‘vaak’. Het was niet voor niets dat dat juist in deze periode gebeurde. De wiskunde had in de 18^e eeuw veel, voor de geneeskunde belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt. In opdracht van goklustige koningen, was de kansrekening tot ontwikkeling gekomen. Integreren en differentiëren waren beschreven en het zogenaamde ‘politiek rekenen’, waarbij geboorte en overlijden in de bevolking werden geteld, had geleid tot het bepalen van mortaliteitsgetallen en levenstabellen. Deze werden, ook toen al, gebruikt om premies voor levensverzekeringen te berekenen. Als gevolg van al deze ontwikkelingen werden rond 1800 artsen aangemoedigd om wetenschappers te worden, door gebruik te maken van het zogenaamde ‘rekenen met waarschijnlijkheden’. In eerste instantie leverde dit woede en weerstand op; de meeste artsen geloofden dat geneeskunst geen wetenschap wilde of behoefde te worden, en al zeker niet met behulp van wiskundige methoden!

Age in years	Survivors at the beginning of the year	Number of deaths during the year	Number of burials during the year	Number of deaths during the year (including burials)	Number of deaths during the year (excluding burials)	Number of deaths during the year (including burials) per 1000	Number of deaths during the year (excluding burials) per 1000
0	1000	1000	0	1000	0	1000	0
1	1000	806	104	117	171	171	28
2	811	681	170	99	134	165	13
3	708	571	237	78	97	130	47
4	565	485	275	66	83	127	30
5	414	416	314	56	70	140	21
6	290	329	311	48	60	160	16
7	192	311	381	41	51	177	11
8	100	322	408	36	41	200	7
9	59	337	431	31	40	240	6
10	26	308	451	28	31	277	5
11	11	182	471	24	29	307	5
12	6	160	480	21	27	334	4
13	4	140	500	18	21	357	3
14	3	123	511	16	21	378	3
15	2	108	520	14	18	396	4
16	1	94	528	12	16	411	4
17	1	81	531	11	14	426	4
18	1	71	536	9	12	438	4
19	1	62	541	8	10	448	5
20	1	56	542	7	9	457	5
21	1	48	541	6	8	465	5
22	1	42	541	5	7	471	5
23	1	37	541	5	6	476	5
24	1	34	540	4	5	481	5

Effect van pokken op mortaliteit: tabel opgesteld door Daniel Bernouilli (1700-1782).

Tegenwoordig, in de tijd van ‘evidence-based medicine’ en ‘randomized clinical trials’, is medisch onderzoek juist doordrongen van (of zelfs gedomineerd door) wiskunde, en in het bijzonder door de statistiek. Hoewel u mij zeker niet zult horen zeggen dat je geen quantificatie in de geneeskunde moet nastreven, heeft het gebruik van statistiek ook nadelen. Er komt weliswaar steeds meer aandacht voor de kenmerken van de individuele patiënt. Ook wordt er geleidelijk aan bij

medisch onderzoek meer onderscheid naar bijvoorbeeld leeftijd, geslacht en ras gemaakt. Toch worden nieuwe medicijnen meestal eerst uitgetest op groepen jonge, blanke en gezonde mannen. Ook wanneer het nieuwe medicijn in een volgende fase op patiënten wordt uitgetest, betreft dit meestal een zeer specifieke groep patiënten, die bijvoorbeeld niet aan andere ziektes mag leiden en geen andere medicijnen mag gebruiken. Verder houden dit soort onderzoeken zich meestal met groepsanalyses bezig. Dan wordt bijvoorbeeld alleen het gemiddelde effect van een medicijn op een hele groep patiënten berekend. Wanneer dit positief uitvalt ten opzichte van een ander medicijn, zegt dat helaas niet dat het nieuwe medicijn voor elke individuele patiënt dan ook tot een beter resultaat zal leiden. Sterker nog: in sommige patiënten zal het nieuwe medicijn juist een slechter resultaat hebben dan het oude, bijvoorbeeld ten gevolge van wisselwerkingen met andere medicijnen. Dit betekent niet dat deze vormen van geneeskundig onderzoek op statistische grondslag zinloos zijn, maar wel dat het noodzakelijk is om in gedachten te houden dat er grenzen zijn aan de toepasbaarheid van de resultaten van een klinische trial.

Ondanks deze kritiek op het gebruik van statistiek in de geneeskunde en het medisch onderzoek, levert het gebruik van wiskunde veel waardevols op voor het bepalen van een diagnose en daarmee, voor het inzetten van een behandelplan. Hierbij is het belangrijk dat de *juiste* diagnose wordt gesteld en in veel gevallen, dat deze diagnose *zo snel mogelijk* wordt gesteld. Een snel vastgestelde longontsteking is immers goed behandelbaar, maar bij lang wachten wordt deze misschien wel levensbedreigend.

Van getal naar diagnostiek

Eerder schetste ik al dat de moderne onderzoekstechnieken vaak getallen opleveren, van één enkele tot miljoenen. Hoe gebruik je die hoeveelheid gegevens nu om tot een nuttige maat te komen, die bijdraagt aan het snel stellen van een juiste diagnose?

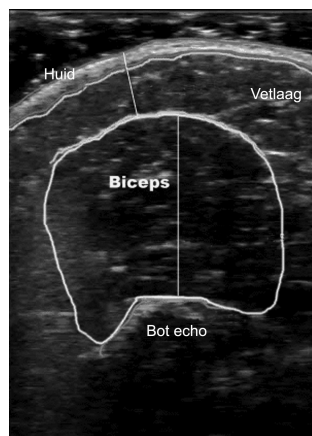
Temperatuur, zenuwgeleidingssnelheid en alle andere getalsmatige samenvattingen van de toestand van een patiënt, zou je ook als

biomarkers kunnen beschouwen. Om een biomarker van nut te laten zijn in de klinische praktijk is het belangrijk te weten (1) wat de verwachte waarden in de meest gezonde en in de meest zieke mensen zijn; (2) hoe de biomarker verandert als iemand langs het continuum van gezond naar ziek schuift en (3) hoe specifiek de biomarker is voor een bepaalde ziekte. Ofwel: kunnen andere ziekten of veranderingen in bijvoorbeeld levensstijl een zelfde verhoging of verlaging in de biomarker geven? Daarnaast moet elke nuttige biomarker betrouwbaar en herhaalbaar te meten zijn en dit liefst zonder al te veel belasting voor de patiënt. Dat zijn dus heel wat vereisten!

Om een biomarker geschikt te maken voor klinisch gebruik is het dus allereerst belangrijk zogenaamde normaalwaarden te bepalen. Je weet dan welke waarden de biomarker kan aannemen in een groep van gezonde mensen. In 2001 hebben wij met promovendus Martijn Beenakker normaalwaarden voor kracht in kinderen vast gelegd. Kracht wordt door een neuroloog vaak op een semi-quantitatieve schaal - de MRC schaal¹⁴ - vast gelegd. Die varieert van 5, wat een normale kracht betekent, tot 0, waarbij helemaal geen spiercontractie plaats vindt en er dus eigenlijk sprake is van verlamming. U kunt zich vast voorstellen dat op een dergelijke schaal kleine veranderingen ten gevolge van een werkende behandeling of natuurlijke verbetering of achteruitgang niet of nauwelijks vast te leggen zijn. Bij gebruik van een kracht- ofwel dynamometer, kan de kracht veel nauwkeuriger worden vast gelegd. Om normaalwaarden te bepalen, moet je een representatieve steekproef uit de gezonde bevolking nemen. Bij kinderen, die immers in de groei zijn, betekent dit dat je voldoende kinderen van elke leeftijdsgroep moet testen en dat voor beide geslachten. Daarbij moeten behalve de kracht zelf ook de waarden van andere variabelen, die mogelijk van invloed op de kracht kunnen zijn, genoteerd worden. Hierbij kunt u denken aan bijvoorbeeld lengte of gewicht. Een veertienjarig slank meisje, dat de puberteit al heeft doorlopen zal immers niet vanzelfsprekend dezelfde kracht leveren als een veertienjarige mollige jongen, die zijn puberteitsgroeispuurt nog moet krijgen. Als er veel variatie in kracht binnen elke leeftijdsgroep is, zullen er meer kinderen per leeftijdsgroep moeten worden gemeten om tot betrouwbare normaalwaarden te komen. Om te bepalen wat normale kracht bij

kinderen is, hebben we de onderzochte kinderen uiteindelijk niet alleen op leeftijd ingedeeld, maar ook op gewicht. Hierdoor kun je ook bij patiëntjes met een groeiachterstand nog nagaan wat een normale kracht is. Om betrouwbaarder waarden te krijgen, hebben we niet naar de kracht per spiergroep gekeken, maar naar de totale kracht, opgeteld over verschillende spiergroepen, zoals arm- en beenspieren. Een abnormale kracht hebben we gedefinieerd als een kracht die lager is dan de kracht die 97.5% van de kinderen in dezelfde leeftijds- of gewichtsklasse kan leveren. Deze normaalwaarden hebben inmiddels hun weg gevonden in de medische wereld, getuige de vele referenties naar het betreffende artikel².

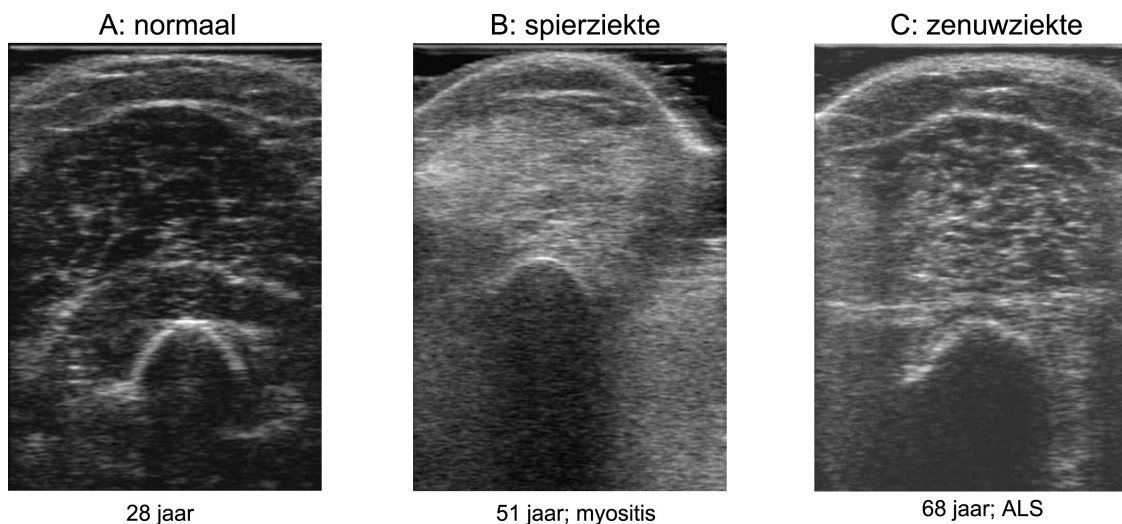
Niet altijd geeft de meting zelf direct de variabele waar de normale waarden van bepaald kunnen worden, zoals dat bijvoorbeeld bij temperatuur, bloeddruk of kracht wel het geval is. Soms moeten de verkregen gegevens eerst voorbewerkt worden. Hierbij wordt meestal geprobeerd om de hoeveelheid gegevens in te perken. Dit heet datareductie. Als voorbeeld van een dergelijke voorbewerking wil ik u iets vertellen over het bepalen van normaalwaarden voor spierechografie beelden. Bij spierechografie maak je een plaatje dat in grijstonen, van wit tot zwart, de opbouw van de spier laat zien.



*Spierechografie: dwarsdoorsnede van bicepsspier.
V.b.n.b.: huid, onderhuidse vetlaag, spier, bot.*

Het doel van spierechografie is nu om te bepalen of de betreffende spier normaal is, of dat het plaatje juist aanwijzingen geeft voor een spier- of zenuwziekte. Tot enkele jaren geleden werden ook deze

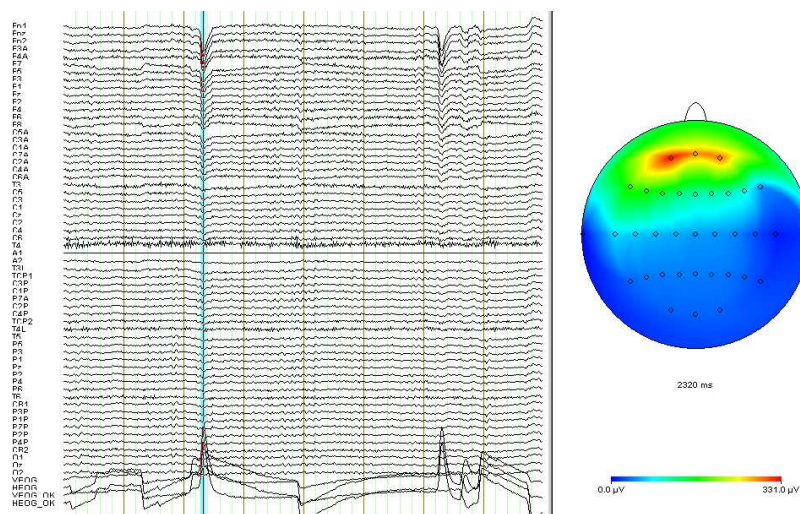
plaatjes voornamelijk kwalitatief beoordeeld. Een egaal zwarte spier betref dan zeer waarschijnlijk een normale spier, een egaal witte spier een spierziekte en een zwarte spier met daarin witte vlekken een zenuwziekte. Om nu een plaatje kwantitatief, d.w.z. getalsmatig, te kunnen analyseren, moet je eerst weten wat een plaatje eigenlijk is. Eenmaal opgeslagen als een computerbestand bestaat een plaatje meestal uit enkele miljoenen getallen, waarbij de getallen de kleuren van beeldpunten vertegenwoordigen. Bij een beeld in 8-bits grijswaarden wordt de kleur gecodeerd door een waarde tussen 0 en 255, waarbij 0 diepzwart is en 255 helderwit. Door nu de gemiddelde kleurwaarde in het spierbeeld te bepalen kunnen we de ‘witheid’ van het beeld in één getal uitdrukken. Ook kan met behulp van filtertechnieken de ‘vlekkerigheid’ van het spierbeeld in slechts één getal uitgedrukt worden. Een flinke datareductie dus! Wij hebben inmiddels laten zien dat deze getallen, samen met maten als spierdikte en -omvang, de mogelijkheid geven om bij volwassenen¹¹ en kinderen¹² bepaalde spier- en zenuwziekten met een zeer hoge gevoeligheid en betrouwbaarheid van elkaar te onderscheiden.



Spierechografie: bicepsspier bij A: gezonde persoon, B: patiënt met spierziekte en C: patiënt met zenuwziekte¹¹.

Bij de hier genoemde voorbeelden van spierkracht en spierechografie, is de vertaalslag van meting naar biomarker relatief eenvoudig. Bij sommige metingen zijn de verkregen gegevens echter niet gelijk

inzichtelijk en ligt de analysemethode ook zeker niet direct voor de hand. Dit geldt bijvoorbeeld voor multikanaals EEG, waarbij tegenwoordig vrij routinematig van 128 posities op het hoofd tegelijkertijd de elektrische hersenactiviteit kan worden gemeten. Wanneer we dat 10 minuten doen, gebruikmakend van een sample frequentie van 2000 Hz – d.w.z. dat we elke seconde op elke positie 2000 getallen verzamelen – levert dat dus 128 keer 2000 keer 60 keer 10 is 153.600.000 getallen op. Voor de meer computer georiënteerden onder u: een bestand van ruim 153 MB! Hoewel klinisch neurofysiologen wel gewend zijn om naar 20 kanalen EEG te kijken en daar afwijkende patronen in te onderscheiden die aan ziektebeelden gekoppeld kunnen worden, is dat voor 128 kanalen niet zo gemakkelijk. Bovendien willen we graag ook deze hoeveelheid data in slechts enkele getallen uitdrukken om een objectieve uitspraak te kunnen doen.



35 kanalen EEG (8 seconden) en topografische weergave van de potentiaalverdeling op het moment van oogknipperen (hoofd van boven gezien).

Gelukkig zijn er veel wiskundige, maar ook visualisatie technieken³ beschikbaar om inzicht in zo'n grote hoeveelheid gegevens te krijgen. Ook hebben we inmiddels gedetailleerde kennis over neurofysiologische processen en pathofysiologische fenomenen die ten grondslag liggen aan bepaalde neurologische ziektebeelden. Dit kunnen we weer voor modellen en slimme analysemethoden gebruiken.

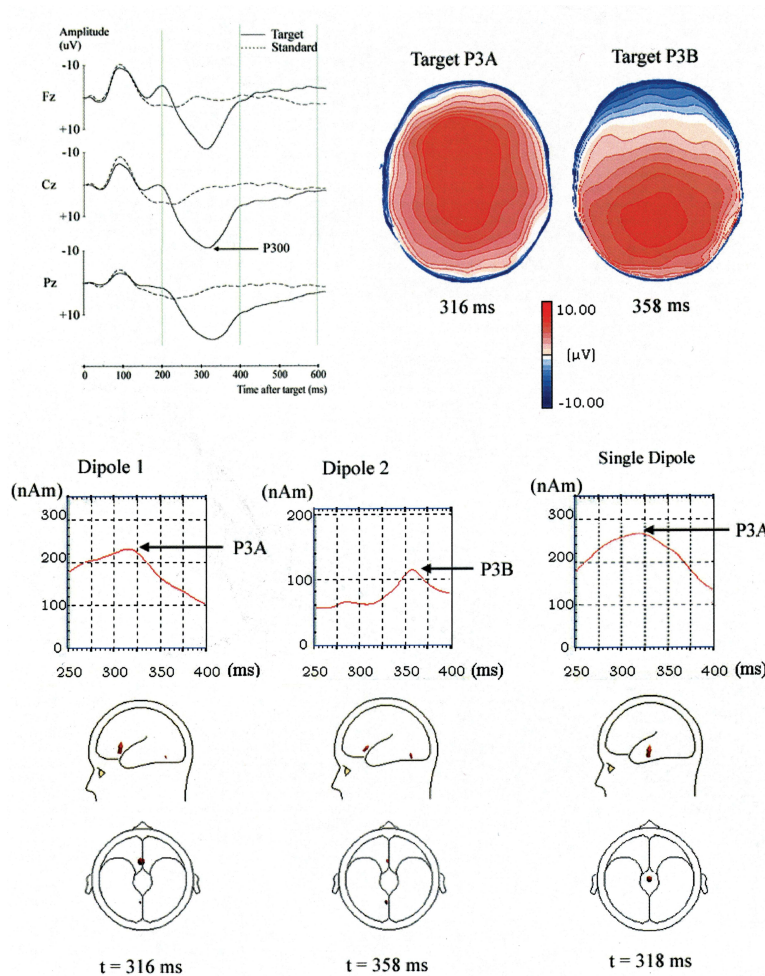
Daarnaast kunnen de klinische kenmerken van een ziekte aanwijzingen geven hoe meetgegevens het beste geanalyseerd, en in enkele getallen uitgedrukt kunnen worden. Dit alles betekent dat we deze beschikbare en gevarieerde kennis kunnen gebruiken om bijvoorbeeld een 128-kanaals EEG meting niet altijd op dezelfde manier te analyseren. We kunnen de analyse laten afhangen van wat de patiënt deed tijdens de meting, van welke ziekte de patiënt verdacht wordt en van wat de vraagstelling van de aanvragend specialist was. Hiermee verwachten we gevoeliger en specifiekere biomarkers te kunnen ontwerpen. Het klinisch neurologisch gebruik van 128-kanaals EEG staat nu nog in de kinderschoenen; in mijn onderzoek probeer ik onder andere daarin verandering te brengen.

Ik wil u nu graag kort enige manieren schetsen, waarop 128-kanaals EEG zijn nut kan bewijzen in de klinische praktijk. Dit betreft wetenschappelijk onderzoek dat ik samen met vele collega's maar met name met Jan Willem Elting, Wilma van de Wassenberg en stage-studenten heb uitgevoerd. Jan Willem is in 2005 gepromoveerd en Wilma zal in 2008 promoveren.

Vaak is de basisvraag van 128-kanaals EEG onderzoek voor mij: 'is meer meten ook meer weten?' Tot nu toe hebben we dan ook met name gekeken naar EEG metingen die eerder al met 3, 5 of hoogstens 20 kanalen werden uitgevoerd. De vraag is dan of het voor een betere diagnostiek loont om met 128 kanalen te meten. Nu zult u misschien denken: meer meten is toch altijd beter? Toch is dat niet altijd zo. Meer meten kost meer tijd, zowel voor de KNF-laborant, de patiënt als voor diegene die de analyse uitvoert. Meer meten kan belastender zijn voor de patiënt en soms worden duurdere materialen gebruikt. Al met al geldt dat hier een kosten-baten analyse gemaakt kán en moet worden. Aan de baten kant zou dan een betere en snellere diagnostiek moeten staan.

Sinds de jaren 60 van de vorige eeuw is de zogenaamde P300 event-related potentiaal bekend. Dit is hersenactiviteit die opgewekt wordt als iemand moet reageren op de minst vaak voorkomende van twee stimuli. Deze hersenactiviteit is te meten met slechts 5 EEG elektroden. Om de

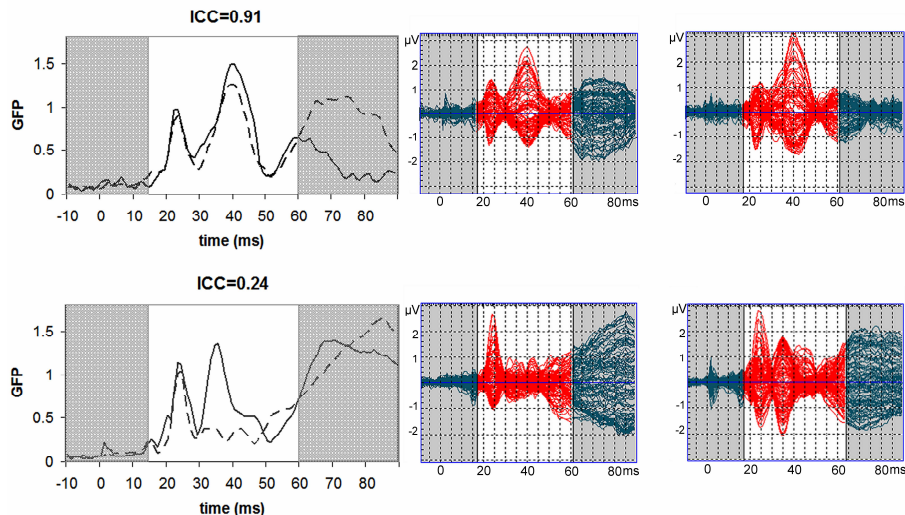
P300 op te wekken, laten we in de klinische praktijk iemand naar tonen luisteren, waarbij 80% van de tonen laag is en 20% van de tonen hoog. Wanneer er een hoge toon gehoord wordt, moet deze geteld worden. Na afloop wordt dan gevraagd hoeveel hoge tonen er gehoord zijn. Al vrij lang is bekend dat de P300 afwijkend is bij patiënten met ernstig schedel- hersenletsel en bij patiënten met dementie. Het optreden van de P300 is dan vertraagd en de amplitude is verlaagd. Als biomarker is de klassieke P300 potentiaal echter niet zo geschikt. Er blijkt pas een verschil te vinden te zijn tussen gezonde mensen en patiënten als de ziekte ernstig of vergevorderd is, en dan nog met name op groepsniveau en niet altijd voor individuele patiënten¹⁵. In het ideale geval zou de P300 subtiele veranderingen in het verwerken van afwijkende stimuli moeten kunnen aantonen. In dat geval zou de vroege diagnostiek bij dementie en de prognosebepaling met betrekking tot het herstel na hersenletsel verbeterd kunnen worden. We zijn er inmiddels in geslaagd om met 128-kanaals EEG registraties en een analyse die gebruik maakt van zogenaamde bronlokalisatie, de P300 biomarker inderdaad te verbeteren voor patiënten met mild tot matig schedel- hersenletsel. Bronlokalisatie maakt gebruik van een wiskundig model voor generatoren van elektrische hersenactiviteit, van een model voor hersenen, schedel en huid én van numeriek wiskundige technieken. Door bronlokalisatie te gebruiken hebben we de totale hoeveelheid gegevens van een 128-kanaals P300 registratie kunnen terugbrengen tot de activiteit van twee bronnen in de hersenen. Hierdoor werd het onderscheid tussen P300 metingen in gezonde mensen en patiënten sterk verbeterd⁶. Verder onderzoek van deze nieuwe biomarker, naar de voorspellende waarde voor herstel bij schedel- hersenletsel patiënten en naar toepassing bij dementie patiënten, loopt.



Resultaten van wiskundige analyse van 128-kanaals P300 registratie⁶.

Een ander voorbeeld van lopend onderzoek naar het klinisch nut van 128-kanaals EEG registraties, betreft somatosensorische evoked potentials, ofwel: SEPs. Dit zijn hersenpotentialen die opgewekt worden door elektrische stimulatie aan de pols- (de medianus) of enkel- (de tibialis) zenuw en die klassiek gemeten worden met slechts een handvol elektroden. Met behulp van deze stimulatietechniek kunnen uitspraken gedaan worden over het verwerken van gevoelsstimuli in de zenuwen en hersenen. Omdat er, zelfs bij gezonde mensen, veel variatie in de amplitude van deze potentiaal is, werd amplitude tot nu toe eigenlijk niet gebruikt voor diagnostiek⁵. Wij hebben laten zien dat door slim gebruik te maken van de verdeling van deze potentiaal over de h ele hoofdhuid (en niet op slechts enkele posities), de spreiding in deze nieuwe maat voor amplitude bij gezonde mensen kleiner wordt¹⁸.

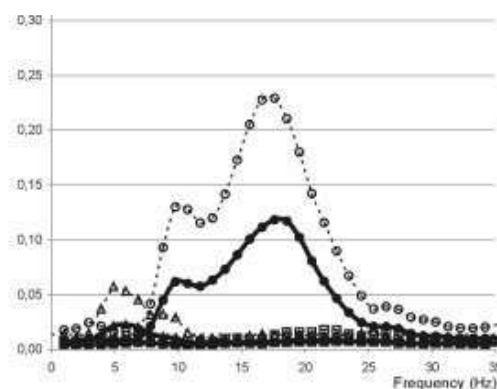
We verwachten daarmee een betere biomarker gedefinieerd te hebben. Ook hier loont het waarschijnlijk dus om meer te meten. Op dit moment onderzoeken we of een 128-kanaals SEP registratie ook gebruikt kan worden om een gevoelige biomarker voor symmetrie tussen hersenhelften te definiëren¹⁹. Hierbij maken we ook gebruik van statistische correlatietechnieken. Dit is naar verwachting met name interessant voor de differentiaal diagnostiek van parkinsonismen, waarbij sommige aandoeningen juist unilateraal (aan één kant) beginnen en andere bilateraal (aan twee kanten). We hopen door dit soort technieken te gebruiken onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende ziektebeelden, nog voordat specifieke ziekteverschijnselen duidelijk zichtbaar worden.



128-kanaals SEP registraties, global field power plots (links) en butterfly plots (rechts), beide voor linker- en rechter medianus zenuw stimulatie: hoge symmetrie komt tot uiting in een hoge waarde voor de intra-class correlatie coëfficiënt (ICC)¹⁹.

In de hier aangehaalde voorbeelden ben ik van simpele biomarkers (de krachtmeting), naar steeds complexere gegaan (de 128-kanaals SEP meting). Maar technische complexiteit zit niet alleen in de hoeveelheid data. Een vrij recente ontwikkeling betreft de ‘multimodaliteitsmetingen’. Dit betekent dat meerdere meettechnieken simultaan worden toegepast. Het is bijvoorbeeld vrij gemakkelijk om naast EEG ook spieractiviteit (EMG) te registreren. Ook kan nu een

EEG worden gemaakt terwijl iemand in een MRI-scanner taakjes uitvoert. EMG wordt ook met fMRI gecombineerd, net als transcraniële magnetische stimulatie (TMS), hoewel dit laatste (nog) niet in Groningen gebeurt. Deze ontwikkeling lijkt nog lang niet beëindigd, omdat de gebruikte technologieën steeds krachtiger, relatief goedkoper en flexibeler worden. De multimodaliteitsmetingen scheppen nieuwe uitdagingen. Aan de baten-kant staat dat door simultaan te meten, verschillende aspecten van een deelsysteem van het centrale zenuwstelsel in één keer in kaart gebracht kunnen worden. Daar tegenover staat aan de lasten-kant dat dit kostbare en technisch vaak lastig uit te voeren metingen zijn. Het is dan ook alleen nuttig twee (of meer) meettechnieken te combineren wanneer dit een meerwaarde heeft ten opzichte van sequentieel (na elkaar) uitgevoerde registraties. Onderdeel hiervan is dat de beide registraties ook samen geanalyseerd moeten worden. Zou je dat niet doen, dan had je de gegevens immers ook niet samen hoeven te registreren. In de afgelopen jaren heb ik met Fleur van Rootselaar, toen promovendus en arts-assistent, inmiddels klinisch neurofysioloog in het AMC, veel onderzoek verricht aan multimodaliteitsmetingen. We hebben laten zien dat de combinatie van EEG en EMG leidt tot een betere diagnostiek voor bepaalde patiënten met tremoren (trillingen). Ook hebben we recent aangetoond dat voor het onderzoek naar de pathofysiologie van bewegingsstoornissen, de simultane registratie van EMG en fMRI informatie oplevert, die met afzonderlijke registraties niet te verkrijgen is^{16,17}.



Onderscheid op basis van EEG-EMG coherentie tussen patiënten met essentiële tremor (open driehoekjes) en corticale tremor (open rondjes).

Deze metingen zijn multimodaal. Het onderzoek eraan is, natuurlijk niet geheel toevallig, meestal multidisciplinair. Voor mij staat vast dat het werken in multidisciplinaire onderzoeksteams, net als de multimodale metingen, een meerwaarde heeft. Hierbij is het totaal meer dan de som der delen. Het is daarbij niet voldoende om mensen met verschillende achtergronden simpelweg bij elkaar te zetten. Net zoals dat geldt voor het samenwerken met mensen uit andere culturen dan de Nederlandse, moeten deelnemers in een succesvol multidisciplinair team zich kunnen inleven in de positie van hun teamgenoten, open staan voor andere denkbeelden en bereid zijn tot open discussies. Het feit dat ik als wiskundige nu benoemd ben tot adjunct-hoogleraar in de medische faculteit, geeft mijns inziens aan dat multidisciplinariteit in Groningen gewaardeerd en aangemoedigd wordt. Ik zou zelf niet anders willen, maar werken op de grenzen van verschillende vakgebieden heeft toch ook nadelen. Om een succesvol wetenschapper te zijn moet je tegenwoordig publiceren in bladen die binnen je eigen vakgebied een hoge impactfactor hebben, moet je een hoge citatiescore halen, moet je subsidies binnenhalen en moet je een sterk (inter)nationaal netwerk hebben. Dit alles lijkt te impliceren dat je in de huidige wetenschappelijke wereld alleen succesvol kunt zijn als je een specialist bent. Dit is schijnbaar in tegenspraak met het feit dat goed onderzoek en wetenschappelijke doorbraken vaak binnen teams met wetenschappers uit meerdere disciplines worden bereikt. Ik zou er dan ook voor willen pleiten om multidisciplinariteit als apart criterium voor goed onderzoek mee te nemen.

Ook wil ik nog graag wat woorden wijden aan de gezonde en zieke mensen die als proefpersoon participeren in mijn onderzoek en zonder wie ik geen onderzoek zou kunnen doen. Noch in mijn studie, noch tijdens mijn promotieonderzoek, heb ik onderzoek aan mensen, gezond of niet, gedaan. Ik deed geen 'in vivo', maar 'in silico' onderzoek. Dat was dus even wennen toen ik in 1999 in het toenmalige AZG kwam werken. Al snel vormde het contact met patiënten juist een constante bron van inspiratie. Ik heb vaak bewondering voor wat proefpersonen bereid zijn allemaal vrijwillig voor mijn onderzoek te doen. Onderzoek met mensen valt in Nederland meestal onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek en toetsing daarvan wordt grotendeels

uitgevoerd door erkende medisch-ethische toetsingscommissies – de METc's⁴. Dit betekent dat je niet zomaar elk onderzoek met mensen kunt uitvoeren en dat is maar goed ook. Bij de toetsing wordt altijd een afweging gemaakt tussen het belang van het onderzoek en de belasting voor de proefpersoon.



Sinds oktober 2005 maak ik zelf deel uit van de METc UMCG en dat heeft mijn ethisch denken met betrekking tot wetenschappelijk onderzoek aangescherpt. Ik vind het boeiende materie en erg leerzaam. Ik probeer onderzoeksethiek ook in mijn onderwijs en onderzoeksbegeleiding te verweven. Ethisch denken leer je namelijk het gemakkelijkst, wanneer dat aan de hand van concrete gevallen gebeurt. Ethisch denken moet groeien en het ethisch leren denken over onderzoek zou daarom volgens mij vast onderdeel moeten uitmaken van stage- en promotietrajecten.

Naast ethisch onderzoeker moet een promovendus en in mindere mate een student, in elk geval leren om zelfstandig onderzoeker te worden. Maar hoe doe je dat? In elk geval niet door hem of haar als je persoonlijke assistent te gebruiken. Wel door open te discussiëren, zonodig je ongelijk te bekennen, snelle en duidelijke feedback te geven, regelmatig te overleggen en geleidelijk aan los te laten. Dit is ook de boodschap van de 'Ten+ rules of good supervision'¹³, die wij recent in de BCN Opleidingscommissie hebben opgesteld. Een goede begeleider is iemand die zelfkennis heeft, in staat is eigen fouten te erkennen en bereid is tot verandering. In Nederland is het niet gebruikelijk, maar zouden wetenschappelijk onderzoekers ook niet meer afgerekend moeten worden op hun capaciteiten om andere onderzoekers op te leiden?

Ik zie mezelf wat dat betreft als een schakel in een groot netwerk van wetenschappers: met vertakkingen in het verleden, het heden en in de toekomst. Allereerst hoop ik, samen met anderen, natuurlijk nog veel belangwekkend onderzoek te doen op het gebied van biomedische signaalanalyse in de klinische neurofysiologie, met toepassingen in diagnostiek, prognosebepaling en therapie. Maar daarnaast zou ik graag ooit, over een aantal decennia, weten dat er na mij onderzoekers komen, die (deels) door mij zijn opgeleid en hun eigen steentje bijdragen aan het uitbreiden van onze kennis.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Becquerel, Breschet. Annales de chimie et de physique t. 9. p. 113. 1835
2. E.A.C. Beenakker, J.H. van der Hoeven, J.M. Fock, N.M. Maurits. Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4 to 16 years by handheld dynamometry. *Neuromuscular Disorders* 2001, 11:441-446.
3. M. ten Caat, N.M. Maurits, J.B.T.M. Roerdink. Design and evaluation of tiled parallel coordinate visualization of multichannel EEG data. *IEEE Trans. Vis. Comput. Graph.* 2007;13:70-79.
4. <http://www.ccmo-online.nl/main.asp>
5. Chiappa KH. *Evoked Potentials in clinical medicine*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
6. J.W. Elting, T.W. van Weerden, J. van der Naalt, J.H.A. de Keyser, N.M. Maurits. P300 component identification using source analysis techniques: reduced latency variability. *J. Clin. Neurophysiol.* 2003, 20:26-34.
7. A.R. Feinstein. Two centuries of conflict-collaboration between medicine and mathematics. *J. Clin. Epidemiol.* 1996, 49:1339-1343.
8. G. Kelly. Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Alternative Medicine Review*, 12-1-2006.
9. <http://www.lifelines.nl>
10. H. van Maanen. De techniek is verder dan de kennis. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2007, 151:36-38.
11. N.M. Maurits, A.E. Bollen, A. Windhausen, A.E.P. de Jager, J.H. van der Hoeven. Muscle ultrasound analysis: normal values and differentiation between myopathies and neuropathies. *Ultrasound Med. Biol.* 2003, 29:215-225.
12. N.M. Maurits, E.A.C. Beenakker, D.E. van Schaik, J.M. Fock, J.H. van der Hoeven. Muscle ultrasound in children: normal values and application to neuromuscular disorders. *Ultrasound Med. Biol.* 2004, 30:1017-1027.

13. N.M. Maurits, 10+ Rules of good supervision, BCN Nieuwsbrief 2007, 69:10-11.
14. Medical Research Council of the United Kingdom. Aids to Examination of the Peripheral Nervous System: Memorandum No 45. Palo Alto, Ca (USA): Pedragon House; 1978.
15. Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int. J. Psychophysiol.* 2000, 38:3–19.
16. A.-F. van Rootselaar, N.M. Maurits, J.H.T.M. Koelman, J.H. van der Hoeven, L. Bour, K.L. Leenders, P. Brown, M.A.J. Tijssen. Coherence analysis differentiates between cortical myoclonic tremor and essential tremor. *Mov-Disord.* 2006, 21:215-22.
17. A.-F. van Rootselaar, R. Renken, B.M. de Jong, J.M. Hoogduin, M.A.J. Tijssen, N.M. Maurits. fMRI analysis for motor paradigms using EMG-based designs: A validation study. *Human Brain Mapping*. Published online 1-2-2007.
18. W.J.G. van de Wassenberg, J.H. van der Hoeven, K.L. Leenders, N.M. Maurits. Multichannel recording of median nerve somatosensory evoked potentials. Under revision.
19. W.J.G. van de Wassenberg, J.H. van der Hoeven, K.L. Leenders, N.M. Maurits. Intraclass correlation coefficient to quantify SEP interhemispheric symmetry. Submitted.
20. K.R.A. Wunderlich. The course of temperature in disease: a guide to clinical thermometry. *Am J Med Sci* 1869, 57:425-447.