

prof.dr. R.M. Heethaar

Fysica en medische technologie maken ons beter!

Rede uitgesproken ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de medische fysica aan de faculteiten der Geneeskunde en Exacte Wetenschappen van de Vrije Universiteit Amsterdam/ VU medisch centrum op 1 september 2009

vrije Universiteit

amsterdam



Mijnheer de Rector, dames en heren,

In dit afscheidcollege noem ik enkele hoogtepunten van de ontdekkingsstocht die ik heb gemaakt in het land waar fysica en geneeskunde in elkaar overvloeien. De tocht begon op een winteravond, vele, vele jaren geleden. Ik was toen 8 jaar oud. Mijn moeder bereidde het eten en ik verwijderde in de keuken de isolatie van een dik stuk koperdraad. Er heerste een gezellige sfeer. Mijn eerste natuurkunde experiment zou weldra beginnen. Plotseling stak ik de koperdraad in het stopcontact. Het effect was overweldigend: vonken, een klap, duisternis. In niet mis te verstane woorden liet mijn moeder weten dat dit experiment nooit, nooit meer herhaald mocht worden. Ik had wel dood kunnen zijn! De sfeer was veranderd. Uit de enorme intensiteit van de reactie van mijn moeder bleek niet alleen grote bezorgdheid voor haar zoon, maar ook angst voor de onvoorspelbaarheid van de krachten van elektriciteit. Deze heftige reactie zou mij nog lang bijblijven. Voor een achtjarige is leven gewoon, de dood ver weg en onbekend. Dat elektriciteit het leven kon beïnvloeden, ja zelfs beëindigen was toen nog onbegrijpelijk.

De wetten van de mechanica leerde ik spelenderwijs kennen. Soms waren een ziekenhuisbezoek en hechtingen nodig als de krachten uit de valwetten van Newton de grenzen hadden overschreden van wat mijn lichaam schadeloos kon incasseren.

Op de middelbare school had de natuurkunde opnieuw een sterke invloed op mij. We deden er experimenten met licht en lenzen. Dat je de gang van lichtstralen kon beïnvloeden door glas een zekere kromming te geven vond ik boeiend. Dat je dit ook nog kon beschrijven met wiskundige formules vond ik fascinerend. Wiskunde kreeg daardoor een nieuwe betekenis. Het was de taal waarmee het universum kon worden beschreven, de taal van het leven. Wat werd de wereld om mij heen plotseling scherp en mooi toen ik mijn eerste bril kreeg! Velen van u zie ik een bril dragen, sommigen zullen contactlenzen hebben, enkelen misschien geïmplanteerde kunstlenzen. Ik hoop dat ook u zich realiseert dat de kwaliteit van uw leven aanzienlijk is toegenomen door dit relatief eenvoudige medisch technologische hulpmiddel, gebaseerd op de brekingswetten van licht. Lezen, leren en een scherpe blik op het leven wor-

den er door mogelijk. Helaas zijn in deze wereld nog miljoenen mensen, vooral kinderen in ontwikkelingslanden, verstoken van dit prachtige fysische hulpmiddel.

De zojuist genoemde voorbeelden leerden mij dat natuurkunde en leven onlosmakelijk met elkaar zijn verbonden. Gelukkig kreeg ik de mogelijkheid wis- en natuurkunde te gaan studeren in Utrecht. Geleidelijk aan gaven vakgebieden zoals elektromagnetisme, mechanica, optica, thermodynamica en kwantummechanica hun geheimen prijs. Ik genoot. Ik leerde van atomen en moleculen, maar van de mens nog niets. Daarvoor volgde ik een aantal colleges geneeskunde en leerde dat de mens opgebouwd is uit ongeveer 10^{14} (miljoen*honderdmiljoen) cellen: kleine door een membraan begrensde eenheden, elk met een bepaalde functie. Deze cellen communiceren met elkaar, sommige door direct contact, andere via lange uitlopers op grote afstand, b.v. de zenuwcellen die onze spieren aansturen. De bloedcellen zwerven door ons lichaam langs de wegen van ons hart en vaatstelsel.

Tussen atoom en mens is een grote afstand te overbruggen: zij liggen 10 grootteordes uit elkaar, zoals is weergegeven in fig. 1. In deze figuur is iets fascinerends verborgen. Aan de ene kant de atomen: dode materie. Aan de andere kant de mens: levend en wel. Dus ergens op deze schaal moet het leven zijn intrede doen. Waar precies is nog niet eenduidig bepaald maar het ligt in het aangegeven gebied. Ik blijf me verbazen over het feit dat in mij miljoenen cellulaire processen plaatsvinden, die tot gedachten leiden die hier uitgesproken worden. Dat geluidgolven door mijn stembanden worden opgewekt, uw trommelvlies bereiken en bij u uiteindelijk weer gedachten vormen. Interessant nietwaar?



Fig. 1 Van atoom tot mens.....

Pas in het jaar van mijn afstuderen werd het mogelijk natuurkunde toe te passen op een levend orgaan: het oog. In het Ooglijders Gasthuis kon ik destijds onder leiding van prof. Bouman, hoogleraar medische fysica, de accommodatie-eigenschappen bestuderen. Het onderzoek leidde tot inzicht in de grenzen van het volgen van snel bewegende objecten met ons oog.

Dit onderzoek leidde bij mij ook tot een steeds sterker verlangen de natuurkunde toe te passen op het menselijk lichaam en theorieën en hulpmiddelen te ontwikkelen waarmee ziekte en gebreken zouden kunnen worden vermindert en de kwaliteit van leven zou kunnen worden bevorderd. De mogelijkheid daartoe deed zich onverwacht snel voor. Nog voor mijn afstuderen kwam een jonge cardioloog, prof. dr. F.L. Meijler naar het Academisch Ziekenhuis Utrecht om er een nieuwe afdeling Cardiologie op te zetten. Hij had een sterke belangstelling voor de basisvakken en bood mij een promotieonderzoek aan naar de elektrische geleidingseigenschappen van het hart. Prof.dr.ir. J.J. Denier van der Gon, hoogleraar medische fysica in Utrecht, nam de fysische begeleiding op zich. De vraagstelling waaruit mijn promotieonderzoek voortkwam betrof het onregelmatige hartritme bij boezemfibrilleren, een ziekte waaraan velen leiden.

Een normaal hart pompt ongeveer 5 liter bloed per minuut uit. Bij een getraind hart kan dit bij inspanning oplopen tot wel 30 liter per minuut. Zeggen die getallen u eigenlijk iets? Om een voorstelling te krijgen van deze enorme prestatie van het hart stel ik voor dat u vanavond het volgende experiment doet. U neemt een emmer, plaatst deze onder de kraan in de keuken en zet de kraan helemaal open. U meet de tijd waarin de emmer vol loopt. Dit zal ongeveer 1 minuut zijn. De inhoud van de emmer is ongeveer 15 liter. De output van het hart van 30 liter per minuut is dus ruim twee maal de vloeistofstroom die uit uw kraan komt, als deze maximaal openstaat! Ziet u het al voor u?

Het normale hart is opgebouwd uit twee boezems en twee kamers (zie fig. 2). Eerst worden de boezems gevuld met bloed uit verschillende delen van het lichaam, dan trekken de boezems samen en pompen het bloed naar de kamers, vervolgens trekken de kamers samen en pompen het bloed naar de verschillende delen van het lichaam en begint de cyclus opnieuw. Het samentrekken van de spiervezels wordt in gang gezet door elektrische processen in de cellen. De elektrische activiteit start automatisch in de SA-knoop, loopt over de vezels van de boezems naar de enige elektrisch geleidende verbinding tussen boezems en kamers: de AV-knoop en bundel van His en dan naar de kamers. In de tijd dat de elektrische impuls door de AV-knoop heen gaat stroomt het bloed van de boezems naar de kamers. De volgorde van elektrische activatie in een normaal kloppend hart kunt u nu op het scherm waarnemen.

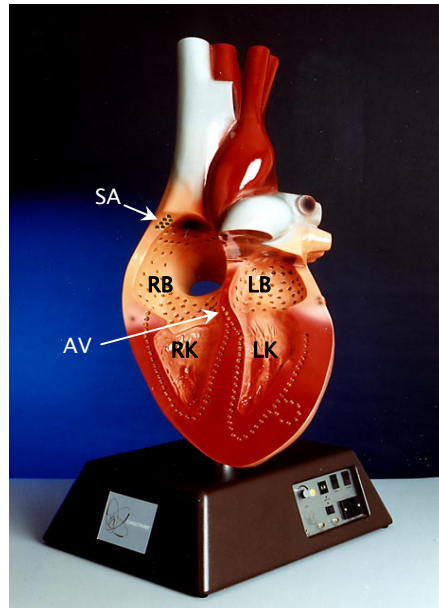


Fig. 2. Opengewerkt hart met SA-knoop (SA), AV-knoop (AV), rechter en linker boezem (RB resp. LB) en rechter en linker kamer (RK resp. LK).

Bij boezemfibrilleren is de elektrische activatie van de boezems zeer onregelmatig. Als de ene vezel samentrekt ontspant de andere zich waardoor een effectieve pompwerking is verdwenen. De kamers vullen zich echter toch doordat ze bloed uit de boezems aanzuigen als zij zich ontspannen na een contractie. Bij boezemfibrilleren worden uit alle kanten elektrische impulsen afgevuurd op de AV-knoop, die af en toe een impuls doorlaat, waardoor de kamers onregelmatig samentrekken, zoals u nu op het scherm kunt zien. Om de wetmatigheden van de geleiding in de AV-knoop te onderzoeken volgde ik de weg van de fysica: *experimenteren, theorie- en modelvorming en opnieuw experimenteren*. Voor de experimenten bouwde ik een omvangrijke

opstelling voor het kunstmatig stimuleren en registreren van de response van het geïsoleerde, kloppende rattehart (zie fig. 3).

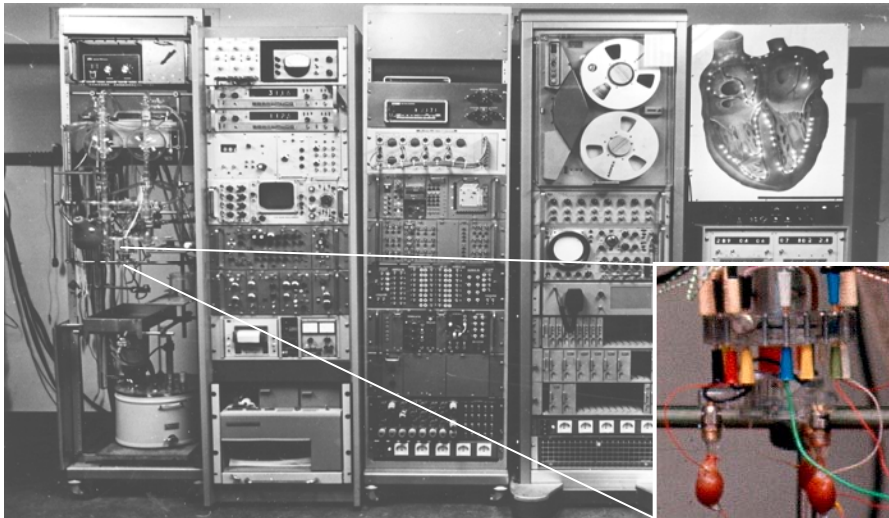


Fig. 3. Meetopstelling voor het geïsoleerde, kloppende rattehart. Inzet: 3 hartjes

Als het hart regelmatig wordt gestimuleerd dan heeft de geleidingstijd in de AV-knoop een bepaalde waarde. Verhogen we de stimulatiefrequentie dan duurt het enige tijd voordat een nieuwe geleidingstijd zich heeft ingesteld. Doen we dit voor verschillende frequentiestappen dan ontstaat het beeld in fig. 4. Op zich niet bijzonder opvallend. Maar zetten we niet de geleidingstijden uit, maar de verschillen met de eindwaarde op een logaritmische schaal, dan ontstaat fig. 5. Twee opmerkelijke feiten springen in het oog: ten eerste: door de meetpunten kunnen nu rechte lijnen getrokken worden! Dit houdt in dat de overgang van het ene ritme naar het andere met een exponentiele functie kan worden beschreven, waarvan de tijdconstante uit de hellingshoek bepaald kan worden. Ten tweede: alle lijnen zijn evenwijdig! Dat betekent dat de tijdconstante onafhankelijk is van de frequentiestap. Voor een onderzoeker is een dergelijke vondst een bekroning: je neemt iets waar wat nog nooit eerder door een andere onderzoeker is vermeld.

Deze opmerkelijke gegevens brachten mij ertoe een wiskundig model van de AV-geleiding op te stellen waarmee de response op ieder stimulatieritme zou kunnen worden berekend.

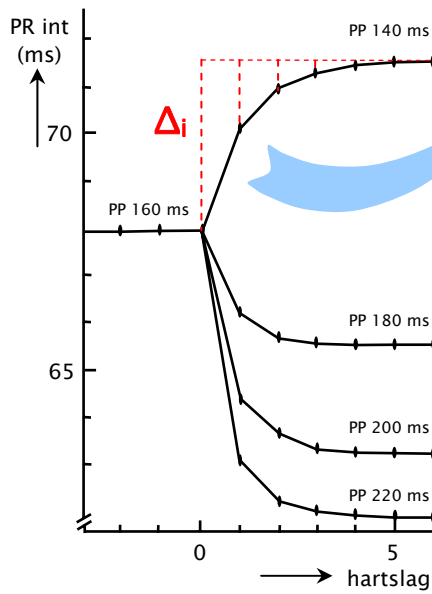


Fig. 4. AV geleidingstijden (= PR int) na frequentiestappen. (PP= stimulatie-interval in ms)

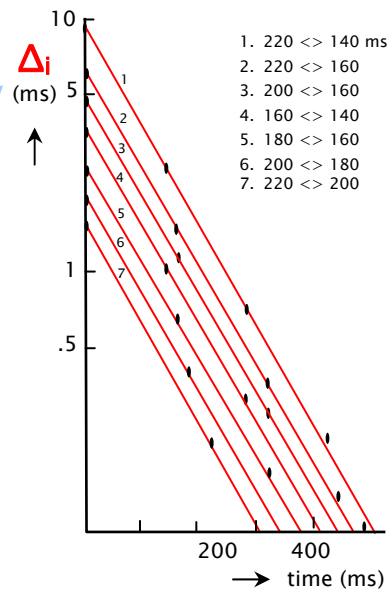


Fig. 5. Veranderingen in AV geleidingstijden na frequentiestappen

Stelt u zich voor: we bieden het hart enkele frequentiestappen aan, maken genoemde grafieken en berekenen de tijdconstante. Vervolgens berekenen we hoe het hartje zich zal moeten gedragen bij een willekeurig ritme volgens het opgestelde wiskundige model (zie fig. 6, zwarte lijn). Dan doen we het feitelijke experiment en zien onze theoretische grafiek punt voor punt benaderd worden door het hartje (zie fig. 6 rode lijn). Een gevoel van triomf maakt zich van je meester. Ook bij andere proefdieren en de mens kon zo'n model worden opgesteld. De AV-geleiding was in kaart gebracht. Echter wiskundig *beschrijven* is niet hetzelfde als *begrijpen* waarom de AV-knoop zo reageert. Maar uitgaande van eigenschappen van afzonderlijke cellen kon dit gedrag worden verklaard en mijn promotie volgde in 1972.^{1,2,3}

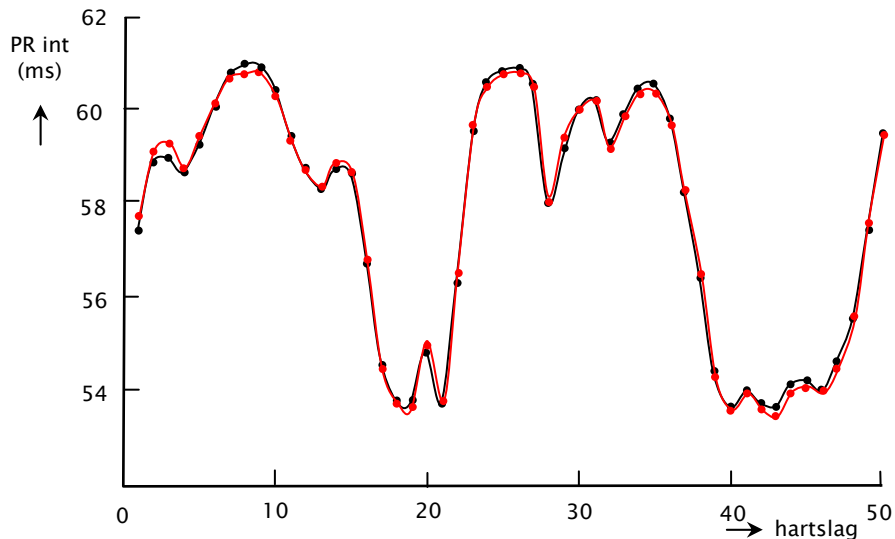


Fig. 6. AV geleidingstijden bij random stimuleren (zwart: model, rood: hart)

Na dit promotieonderzoek kon ik me enkele jaren wijden aan de fysische principes van elektrische hartstimulatie. In de zeventiger jaren van de vorige eeuw was de pacemakertechnologie nog in volle ontwikkeling. We onderzochten in het Academisch Ziekenhuis in Utrecht in het laboratorium van de experimentele cardiologie o.l.v. van prof. dr. A.N.E. Zimmerman welke fysische parameters van belang waren voor een effectieve stimulatie van het hart. Hoe konden we met zo weinig mogelijk lading het hart toch effectief stimuleren? Dit was nodig om ervoor te zorgen dat de pacemakerbatterijen zo lang mogelijk meegingen. Ook hier werden experimenten opgezet en stroomdichtheden in de hartspier berekend als functie van de elektrode-grootte⁴. Het onderzoek droeg bij aan de verdere ontwikkeling van de pacemakertechniek. Ook andere onderzoekers, uit alle delen van de wereld, onderzochten de fysische principes van hartspierstimulatie en ontwikkelden elektronische schakelingen, batterijen en katheters. Het resultaat van wereldwijd fysisch, medisch technologisch en medisch onderzoek: miljoenen pacemakerdragers, die met dit vernuftige apparaatje weer een prima leven leiden. In fig. 7 ziet u de eerste hartstimulator, niet te implanteren. De patiënt is dag

en nacht geconfronteerd met zijn ziekte. Figuur 7 (inzet) geeft een huidige (open-gewerkte) pacemaker, niet veel groter maar wel veel duurder dan twee twee-euro munten. De pacemaker wordt onderhuids geïmplantéerd en de patiënt is zich niet of nauwelijks bewust van de aanwezigheid van dit mooie levensreddende instrumentje. De eerste pacemakers hadden slechts één stimulatiefrequentie. De tegenwoordige pacemakers kunnen het stimulatieritme aanpassen aan de behoefte van het lichaam. Ook kan de pacemaker op afstand worden gecontroleerd en eventueel bijgesteld.



*Fig. 7. Eerste hartstimulator
Inzet: huidige pacemaker*

Na dit onderzoek had ik het bijzondere voorrecht bijna twee jaar aan de fameuze Mayo Clinic te Rochester, USA te kunnen werken op twee geheel nieuwe gebieden: de mechanica van de hartspier en de computertomografie. Het was in het jaar 1974 dat Hounsfield en Cormack de computertomograaf introduceerden: een apparaat waarmee doorsneden van het menselijk lichaam zichtbaar konden worden gemaakt. Voor dit werk ontvingen zij later de Nobelprijs.

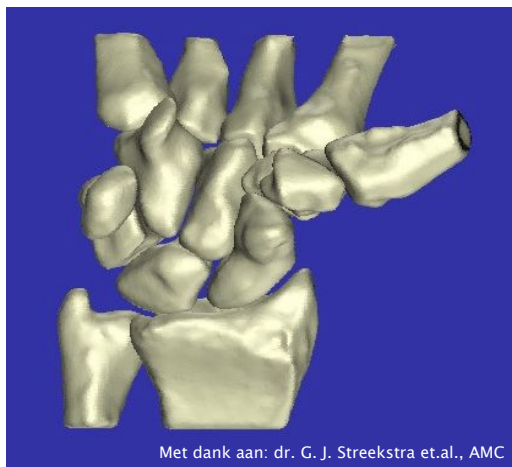
De computertomografie behoort tot de beeldvormende technieken in de geneeskunde waarmee zowel microscopische afbeeldingen als afbeeldingen van organen kunnen worden gemaakt. De *microscopische* technieken kregen al een sterke impuls in de 17^e eeuw. Het is indrukwekkend te zien hoe Anthoni van Leeuwenhoek toen met een zelfgemaakte microscoop met slechts één lensje al objecten kon waarnemen. Hij tekende wat hij zag. Beeldvormende systemen (computers) waren er toen nog niet. Het potlood, oog en hand van de onderzoeker deden hier het werk. Nieuwe onderzoekers kwamen en diverse microscopische technieken werden ontwikkeld. Bij de nieuwste fysische technieken, b.v. de atoomkracht microscoop hoeft de onderzoeker niet meer te tekenen wat hij ziet maar zijn er grafische systemen met grote computer-

kracht die de afbeelding in ieder gewenst detail laten zien. Zij brengen ons in de wereld van cellen, subcellulaire structuren, ja zelfs moleculen en atomen.

Het maken van afbeeldingen op *orgaan*niveau vond zijn oorsprong in de experimenten van Röntgen in 1895. Hij experimenteerde met een luchtledig gepompte glazen bol waarin elektroden waren aangebracht. Als hij elektrische spanningen aanbracht tussen de elektroden lichtten in zijn laboratorium onverwacht bepaalde kristallen op. Deed hij de buis uit dan doofde het licht. Röntgen realiseerde zich dat hij stralen opwekte van nog onbekende oorsprong. Toen hij een fotografische plaat ontwikkelde waarop zijn vrouw geleund had zag hij de eerste röntgenfoto ter wereld (zie fig. 8 links). Binnen enkele maanden werd deze techniek in de geneeskunde geïntroduceerd. Röntgen zorgde voor een revolutie in de geneeskunde: *deze fysische techniek maakte het mogelijk een kijkje in het lichaam te nemen zonder het te openen of te beschadigen!*



Fig. 8. Eerste röntgenfoto (1895)



Met dank aan: dr. G. J. Streekstra et.al., AMC

3D afbeelding polsgewricht (2008)

In de jaren die zouden volgen werd de röntgenapparatuur steeds verder verbeterd en de foto's werden scherper en gedetailleerder. Een tweede revolutie kwam in 1974 toen Hounsfield en Cormack hun computertomograaf presenteerden: een instrument waarbij de röntgenbron om de patiënt draait. Uit

verschillende richtingen worden opnames gemaakt, in de computer ingevoerd en vervolgens wordt een doorsnede van het lichaam berekend en grafisch weergegeven. De scantijd bedroeg toen ongeveer 20 minuten. Tegenwoordig scannen de snelste tomografen in enkele seconden om het lichaam en 3D representaties worden mogelijk zoals u kunt zien in bijgaand filmpje (zie fig 8, rechts). Tegenwoordig beschikken we over een veelheid aan afbeeldingstechnieken die gebaseerd zijn op allerlei fysische principes: b.v. licht, röntgenstraling, ultrageluid, magnetische velden, radioactieve straling, warmtestraling en elektronenstralen.

Terug naar de Mayo Clinic in 1974. Dr. Earl Wood was het hoofd van de afdeling waar ik werkte. Hij wilde het kloppende hart in beeld brengen. Daartoe moest de scantijd van 20 minuten van de apparatuur van Hounsfield en Cormack teruggebracht worden naar enkele milliseconden om de bewegingsonscherpte van het hart te elimineren. Zijn team ontwikkelde de DSR: **D**ynamic **S**patial **R**econstructor. Een apparaat met 28 röntgenbronnen en 28 detectoren. Binnen 10 ms kon het opnames van een bepaalde fase van hart en longen maken. Daarna duurde het 80 uur voordat de eerste reconstructie kon worden getoond.

Wiskundigen aan de Mayo Clinic gingen met hun mathematisch scalpel door hart en longen en konden ieder gewenst deel in goed detail presenteren. Numerieke vivisectie van het lichaam werd mogelijk (fig. 9).

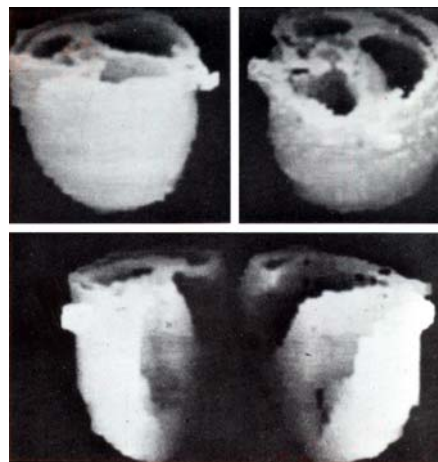


Fig. 9. Numerieke vivisectie van het hart

Het was een waar genoegen in dit sterk gemotiveerde team te mogen participeren in de ontwikkeling van dit bijzondere instrument. Met een prototype kon ik experimenteren. Ik maakte opnames van het geïsoleerde, kloppende hondhart en berekende met zelfgeschreven eindige elementen programma's de krachten in de hartspier. Dit onderzoek leidde tot het inzicht dat krachten in de hartwand sterk tijds- en plaatsafhankelijk zijn (zie fig. 10) en het vormde één van de eerste berekeningen van de drie dimensionale verdeling van de krachten in de hartwand⁵.

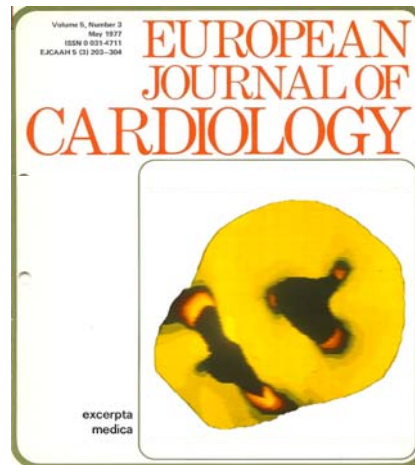


Fig. 10. Kleurgecodeerde krachtsverdeling in de linker en rechter kamer

Toen ik in Utrecht terug kwam wilde ik het hartmechanica onderzoek voortzetten, maar de DSR van de Mayo Clinic was hier niet, evenmin hun miljoenen dollars. Ik dacht toen aan een bescheidener opstelling: ultrageluidtomografie. Bij deze techniek wordt een geluidspulsje door het geïsoleerde kloppende hart gezonden en de tijd gemeten die de puls nodig heeft om van zender naar ontvanger te gaan. Als we metingen doen in verschillende richtingen dan kunnen we ook weer met wiskundige technieken de ultrageluidssnelheid op een bepaalde plaats in het hart uitrekenen. Deze snelheid hangt af van het weefsel en de contractietoestand. Fig. 11 geeft de complexe meetopstelling met hart-longmachine vlak voor het hart wordt ondergedompeld in de tomograaf. Fig. 11B geeft de eerste reconstructie te zien van een doorsnede van het geïsoleerde, kloppende hondhart. In fig. 11A is een doorsnede van het hart te zien, zoals dat na het experiment werd verkregen. De gelijkenis is opvallend.

Het onderzoek bracht de contractie van het hart goed in kaart en kende veel technologische innovaties⁶. We speelden toen met de gedachten de opstelling ook geschikt te maken voor onderzoek naar borstkanker. Echter omdat

we toen op de grens zaten wat technisch haalbaar was en de computers toen te traag waren voor snelle reconstructies werd hiervan afgezien. Het doet me goed te horen dat verschillende onderzoeksgroepen dit onderzoek weer oppakken en het met de nieuwste krachtige computers weer nieuw leven geven.

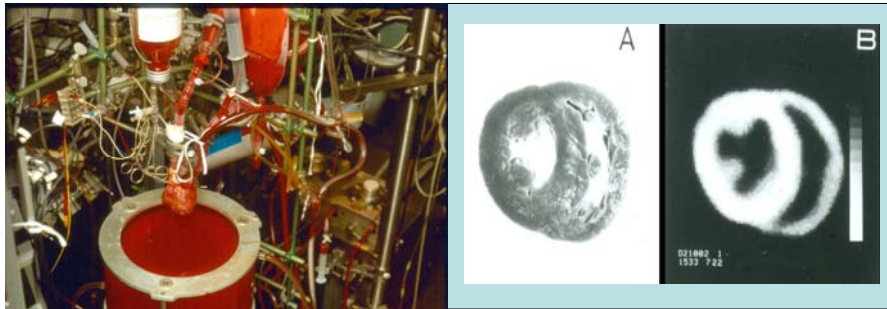


Fig. 11. Geïsoleerde kloppende hondhart Doorsnede en reconstructie van het hart aan de hart-longmachine

Ik heb mijn universitaire carrière niet beperkt tot één onderzoekslijn. Om de vijf tot zes jaar heb ik de koers drastisch gewijzigd. Voor mij had dat het voordeel dat steeds nieuwe onderzoeksvelden konden worden geëxploreerd en nieuwe kennis kon worden vergaard. Maar bij zo'n sterke omschakeling verlies je je oude collega's en moet je steeds weer een geheel nieuw netwerk in het nieuwe onderzoeksveld opbouwen. Gelukkig is dit steeds weer gelukt en konden subsidies worden verkregen voor nieuwe onderzoekslijnen. Door dit brede kennispakket kreeg ik in 1979 een deeltijd hoogleraarschap aan de Technische Universiteit Twente in de medische technologie. Deze aanstelling zou 10 jaar duren. Met de faculteit werktuigbouwkunde en ziekenhuis Ziekenzorg werden promotieonderzoeken gestart naar de doorbloeding van de hartspier⁷ en de relatie tussen geometrie en aderverkalking in de halsslagader⁸.

In Utrecht startten we tegelijkertijd onderzoek naar de doorstroming van de hartspier met een nieuwe techniek: Digitale Subtractie Angiografie⁹. Hierbij worden twee röntgenfoto's van de patiënt genomen, één met en één zonder contrastvloeistof. Trekken we beide foto's van elkaar af dan levert het ver-

schilbeeld idealiter alleen het contrastmiddel. Een eerste vereiste daarbij is dat beide foto's in precies dezelfde positie van de patiënt worden genomen om bewegingsartefacten te vermijden. Het kloppende hart kon echter niet stilgezet worden, vandaar dat we een speciale stimulatietechniek ontwikkelden waarmee we beelden uit precies dezelfde fase van opeenvolgende hartslagen konden aftrekken, één met en één zonder contrast. Combinatie van beelden leverde dan de informatie van fig. 12 op. In deze figuur is in kleur gecodeerd hoever het bloed komt bij vier opeenvolgende hartslagen bij een patiënt met een gedeeltelijke afsluiting van een kransslagader (zie pijl fig. 12A). In fig. 12B ziet u duidelijk een verbeterde doorbloeding nadat de kransslagader is geopend met een PTCA (Dotter) procedure. Bij deze procedure wordt een leeg ballonnetje op een katheter in de vernauwing gebracht. Als het ballonnetje op de plaats zit van de vernauwing wordt het opgeblazen. Het materiaal dat de vernauwing veroorzaakt wordt in de wand gedrukt. Verwijdert men het ballonnetje dan blijft het vat open (vergelijk dit met een stap in de sneeuw). De DSA techniek wordt nu standaard in de geneeskunde gebruikt en geeft goede informatie over de contrastverspreiding en daarmee de doorbloeding van weefsel en vaten.

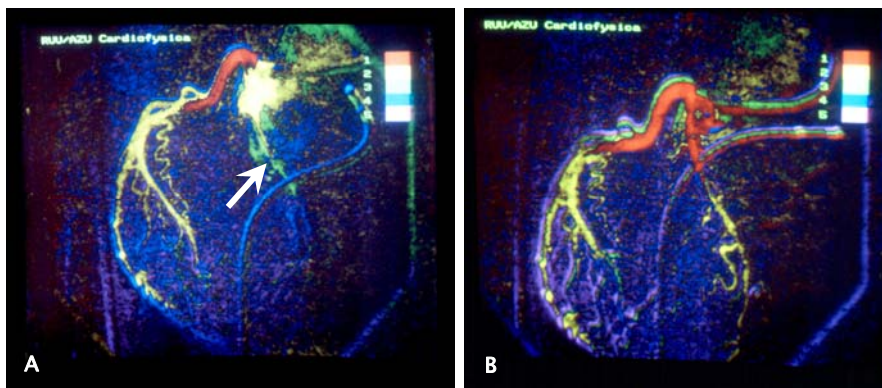


Fig. 12. Verschilbeelden van de doorstroming van de kransslagaderen, gesuperponeerd voor 4 opeenvolgende hartslagen. Rood: eerste hartslag, geel: tweede, groen: derde en blauw: vierde. Bij de pijl is een vernauwing in de kransslagader. Na de PTCA procedure is de vernauwing opgeheven en komt het bloed na de tweede hartslag al ver in de geopende kransslagader.

Ook werd onderzoek gestart naar het stromingsgedrag van bloed^{10,11}. Dit kwam voort uit een vraag van de afdeling Hematologie over de achtergronden van het ontstaan van arterosclerose (aderverkalking). Opvallend is dat aderverkalking optreedt op voorkeurslocaties in het vaatstelsel: splitsingen en sterke krommingen. Fysische invloeden leken van groot belang, o.a. de snelheidsgradiënt van het bloed aan de vaatwand. De Universiteit Utrecht honoreerde al mijn activiteiten met een benoeming tot hoogleraar medische fysica en medische informatica in 1987. Het gaf een extra impuls aan het onderzoek naar het stromingsgedrag van bloed. Deze voor ons leven zo belangrijke vloeistof die ons door d'aderen vloeit is een bijzonder complexe vloeistof. De basis van ons bloed: het plasma gedraagt zich als water, maar de bloedcellen (vooral de rode) zorgen voor een bijzonder complex stromingsgedrag. Een rode bloedcel is ongeveer 8 μm in diameter, maar presteert het om door de kleinste bloedvaatjes te gaan met een doorsnede van ongeveer 5 μm . Dit kan alleen als de rode bloedcel sterk vervormt. Dit vermogen om te vervormen bepaalt in sterke mate het stromingsgedrag van bloed. Maar hoe meet je de vervorming van zo'n kleine cel? We werkten op papier een spannende opstelling uit: twee concentrische cilinders, waar-tussen een dun laagje bloed zit, worden tegen elkaar in rondgedraaid. Aan de wand van de buitenste cilinder wordt het bloed meegenomen met een snelheid v_1 in de ene richting, aan de wand van de binnenste cilinder met een snelheid v_2 in de andere richting (zie fig. 13). Tussen deze wanden moet zich dan een laag bevinden waar de bloedsnelheid nul is: het bloed staat er dus stil. Maar de laag ervoor en erna bewegen in tegengestelde richtingen. Een rode bloedcel die zich in de stilstaande laag bevindt ondervindt schuifkrachten en wordt vervormd, hoe hoger het snelheidsverschil hoe hoger de vervorming. Omdat de vervormde cel stil staat moet hij met een microscoop kunnen worden waargenomen. Toen we aan dit project begonnen werd het ons afgeraden: het zou technisch niet mogelijk

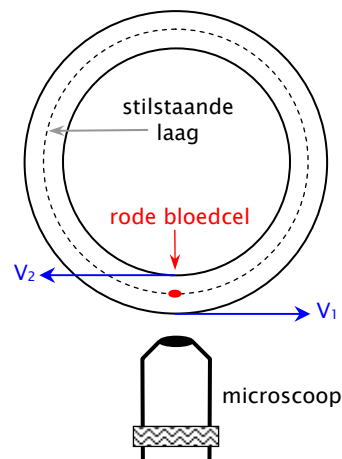


Fig. 13. principe van de meet-opstelling.

zijn. Voor microscopie moeten de objecten bij voorkeur stilstaan en zich vlak voor het objectief bevinden. Bij ons roteerde een deel van de opstelling, was er een grote afstand tussen objectief en rode bloedcel en de cilinders hadden ook nog gekromde oppervlakken. Maar met behulp van de Universiteiten in Utrecht, Eindhoven en Delft en met steun van Philips en Sondag Optische instrumenten lukte het om een uniek meetinstrument met extreme precisie te maken voor het meten van de vervormbaarheid van rode bloedcellen: de reoscoop (zie fig. 14). Dit onderzoek leverde veel nieuwe informatie over het stromingsgedrag van bloed^{12,13,14}.

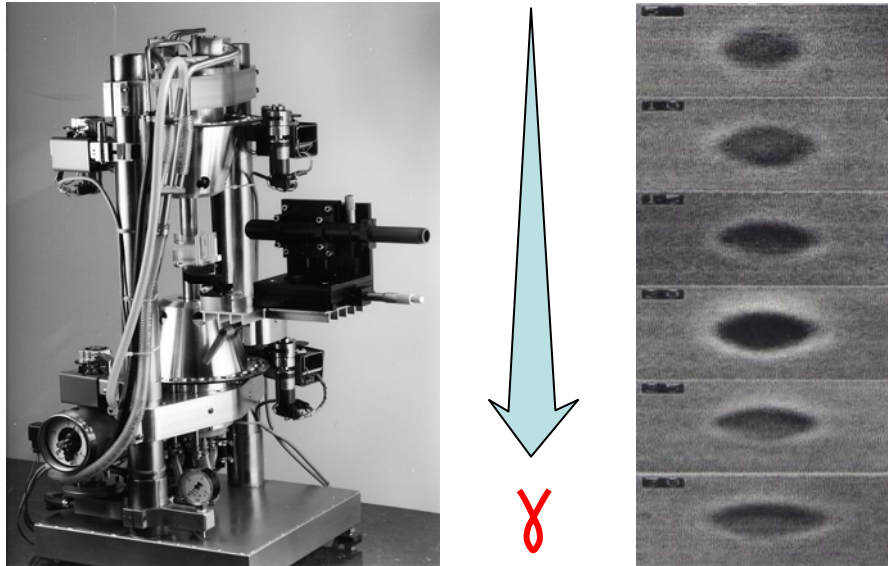


Fig. 14. Reoscoop (links) en rode bloedcellen bij toenemende schuifspanning (γ)

Na mijn benoeming aan de Vrije Universiteit in de medische fysica en medische informatica in 1993 richtte mijn onderzoek zich aanvankelijk op de hartmechanica met MRI-technieken i.s.m. de afdeling Cardiologie. Met deze schitterende fysische techniek wordt de patiënt in sterke magneetvelden gebracht en worden delen van zijn weefsel gemagnetiseerd, andere niet. Het verdwijnen van dit magnetisme kan worden geregistreerd en levert gedetailleerde beelden van de hartcontractie op (fig. 15).

Met deze techniek kan de hartcontractie schitterend in beeld worden gebracht bij pathologische situaties en klinische interventies, b.v. een infarct en resynchronisatietherapie^{15,16,17,18}.

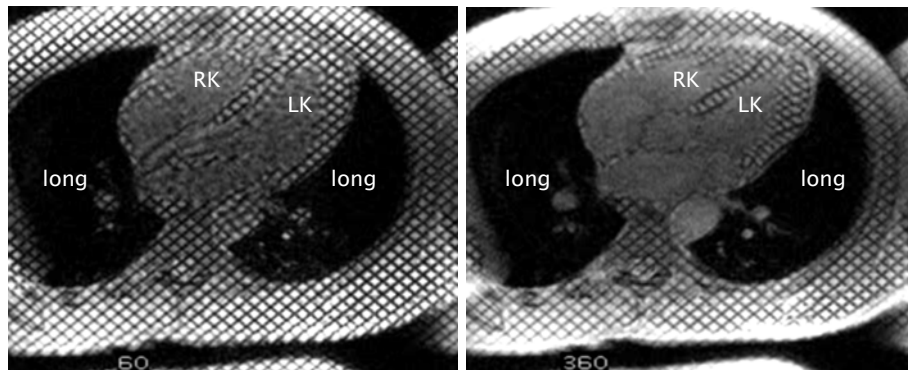


Fig. 15. MRI rasterbeeld van het humane hart vlak na het begin van de contractie (links) en na de contractie (rechts)

MRI en computertomografie zijn bijzonder fraaie maar ook dure technieken. Apart ingerichte kamers zijn er voor nodig om onderzoek mogelijk te maken. In de operatiekamers, intensive care en ambulances kunnen ze niet toegepast worden, enerzijds door hun omvang anderzijds doordat ze niet continu kunnen worden ingezet. Er is behoefte aan kleine apparatuur die continu kan meten. Rond 1960 werkte Kubicek, een Amerikaans onderzoeker aan een meetapparaat om het slagvolume van het hart te bepalen dat zo klein was dat het meegenomen kon worden in een ruimteschip. De NASA kocht enkele apparaten, maar ze voldeden niet goed. Aan het VUmc hebben we onderzoek gestart dat op deze techniek voortbouwde^{19,20,21,22,23}. Bij één ervan, de bio-impedantie tomografie²⁴ worden 16 elektroden in één vlak rond de patiënt aangebracht. Door twee elektroden wordt een stroompje gestuurd, met de 13 resterende elektrodeparen worden resulterende spanningen gemeten. Vervolgens worden twee andere elektrodes gebruikt om het stroompje in het lichaam te brengen en worden spanningen gemeten op de andere elektrodeparen (zie fig. 16).

Als we helemaal rond zijn gegaan met stroominjectie en metingen dan hebben we 208 metingen, waaruit we de elektrische weerstand berekenen in een doorsnede van het menselijk lichaam.

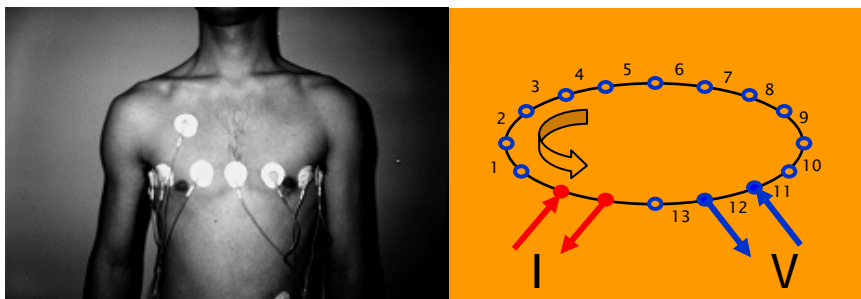


Fig. 16. Elektrodepositie bij bio-impedantietomografie (links) en schematische voorstelling van een stroominjectie (I) en spanningsmeting (V)

Omdat longen een andere elektrische weerstand hebben dan bloed en spierweefsel moet uit een dergelijke berekening ook de lichaamsanatomie in het vlak van doorsnede te bepalen zijn. We zijn een eind gevorderd, zoals blijkt uit dit filmpje waarin u de ademhaling van een pasgeboren baby ziet. De fysische problemen zijn hier echter veel groter dan bij röntgentomografie omdat de elektrische stroom geen rechte paden door het lichaam kiest zoals bij de andere techniek wel het geval is. Ik hoop dat het voor mij mogelijk wordt in de relatieve lufte van het toekomstige bestaan mijn gedachten hierover verder uit te werken.

Ik heb u langs enkele hoogtepunten van het onderzoek gevoerd dat ik met veel collega's heb kunnen uitvoeren in multidisciplinaire teams. Absolute dieptepunten waren het overlijden door ziekte of ongeval van 5 jonge medewerkers, allen betrokken bij de bio-impedantie projecten. Veel onderzoek heb ik hier weggelaten. Hieruit mag niet geconcludeerd worden dat dit niet van belang was. Het was eveneens van grote betekenis voor het ontrafelen van de geheimen van het menselijk lichaam en voor de ontwikkeling van geavanceerde meetinstrumenten en implantaten. In totaal zijn er 36 promotieonderzoeken uit voortgekomen, 33 zijn reeds afgerond. De andere worden binnenkort afgerond.

De afdeling *Fysica en medische technologie*, waarvan ik nu afscheid neem heeft ongeveer 100 mensen, verdeeld over een secretariaat/bedrijfsbureau en een drietal secties. De sectie *Fysica* waar onderzoek wordt verricht, onderwijs wordt gegeven en van waaruit de klinische fysische ondersteuning van de patiëntenzorg plaatsvindt. De sectie *Ontwikkeling* waar nieuwe instrumenten, hulpmiddelen of materialen worden ontwikkeld en de sectie *Support*, die het onderhoud en het technische beheer verzorgt voor al de medische technologische apparatuur in het VUmc. Daarbij moet u denken aan ongeveer 14.000 apparaten met een gezamenlijke aanschafwaarde van ongeveer 140 miljoen euro. Ik prijs me gelukkig aan het hoofd te hebben mogen staan van een afdeling, met zoveel gemotiveerde medewerkers, bereid tot hoge inzet om hun zieke medemens het leven te verlichten.

Mijn afdeling heeft in de faculteit der geneeskunde een bijzondere plaats. De afdeling kent geen bedden en heeft daardoor geen natuurlijke bron voor haar bestaan. Maar door haar taken op de gebieden van patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs heeft ze een terecht gewaardeerde plaats in het VUmc. In het onderwijs uit zich deze bijzondere positie ook. De student geneeskunde is geen medicijnen gaan studeren om in de fysica onderwijs te krijgen. We proberen in ons onderwijs de rol als academicus te benadrukken. De positieve evaluaties van ons onderwijs wijzen op een goede keuze. Graag wil ik hier de woorden aanhalen van de befaamde medicus Boerhaave (1668–1738): *“Slechts dit verklaar ik, slechts dit wilde ik door mijn redevoeing in het licht stellen: dat van twee geneeskundigen, die gelijke ervaring in hun vak hebben opgedaan hij het meest geschikt is om zijn wetenschap vooruit te brengen, die meer dan de ander met de regelen der mechanica vertrouwd is.”* (uit: *Opuscula Selecta Neerlandicus De Arte Medica*).

Hechte samenwerking tussen medici, fysici en technici kan leiden tot succesvolle projecten en producten. Het doet mij dan ook bijzonder veel genoegen dat de afdeling Natuurkunde van de Faculteit der Exacte Wetenschappen zich steeds sterker richt op onderwijs gericht op de levenswetenschappen. In 2001 zijn we gestart met een nieuwe opleiding *“Medische Natuurwetenschappen”* om te kunnen voorzien in het verwachte tekort aan mensen met

een fysisch georiënteerde opleiding in de gezondheidszorg. Mijn afdeling verzorgt daarin veel onderdelen en praktisch geheel de master "*Medical Physics*". Deze master is enkele jaren geleden door de Nederlandse Vereniging van Klinische Fysica geaccrediteerd tot opleiding voor instroom voor klinisch fysicus. De opleiding "*natuurkunde in de context van leven en energie*" is vorig jaar gestart. Een beter afscheidscadeau is niet denkbaar. Ook op het gebied van het onderzoek richt de faculteit der Exacte wetenschappen zich meer en meer op de geneeskunde. VU en VUmc zijn daarin uniek in Nederland. Zoveel kennis geconcentreerd op één campus, moet tot bijzondere prestaties kunnen leiden. Geleidelijk aan wordt deze unieke positie ook landelijk bekend. Hiervan zal een sterk wervende kracht uitgaan voor het aantrekken van nieuwe studenten. Het internationaal vermaarde lasercentrum van de faculteit der Exacte Wetenschappen biedt ongekennde mogelijkheden de geheimen van de levensprocessen verder te ontrafelen en nieuwe diagnostische en therapeutische apparatuur te ontwikkelen. Was de vorige eeuw die van het *elektron*, deze eeuw zal de eeuw worden van het *foton*. Ik hoop van ganser harte dat het lasercentrum zal uitgroeien tot een sterk, multidisciplinair instituut op de campus.

In het bovenstaande liggen de accenten op vermeerdering (onderzoek) en overdracht (onderwijs) van kennis. Niet genoemd zijn de wegen die bewandeld moesten worden om geld, ruimte, laboratoriumvoorzieningen en medewerkers te krijgen. Veel bezuinigingen troffen de universiteiten in de afgelopen 25 jaren. Onder de welluidende namen als: "Taakverdeling en Concentratie", "Selectieve Krimp en Groei", "Gerichte Groei" en "Zilver" werden steeds minder middelen toegewezen. Medewerkers probeerden door extra vindingrijkheid de gevolgen hiervan te beperken. Zij werden opgeleid complexe problemen op te lossen niet om ertegen te protesteren. Zij blokkeren geen havens, wegen of het Binnenhof. De toenemende bureaucratisering²⁵ veroorzaakt echter irritatie en soms lijkt het of het nutteloze met het onaangename moet worden verenigd. Als men alles wil regelen creëert men tenslotte chaos. Ik merk dat de grenzen van het incasseringsvermogen bereikt zijn en de wil om er samen uit te komen ondergeschikt wordt gemaakt aan vermeend eigen belang. In een organisatie moet geen boezemfibrilleren ontstaan, dwz: iedereen voor zichzelf druk bezig, maar het geheel is uiterst inefficiënt.

Zestien jaar geleden aanvaardde ik het ambt van hoogleraar medische fysica en informatica aan de Vrije Universiteit met het uitspreken van de inaugurele rede *“Beter met medische fysica”*. Ik zegde daarin toe nieuwe onderzoeklijnen aan te snijden en nieuwe onderwijsmiddelen te genereren. Terugkijkend meen ik hieraan te hebben voldaan. Op onderwijsgebied hebben we zelfs een geheel nieuwe studie opgericht, de eerder genoemde studie Medische Natuurwetenschappen. Fouten zijn gemaakt, soms moest het wiel opnieuw uitgevonden worden. Maar altijd is gefunctioneerd uit een oprecht besef de fysica en medische technologie in te zetten voor verhoging van de kwaliteit van leven.



Fig. 17. Soms moest het wiel opnieuw uitgevonden worden

Als onderzoeker en docent heb ik met veel enthousiasme de geschetste ontdekkingstocht ondernomen. Maar ook als patiënt maakte ik twee jaar geleden op indringende wijze kennis met de verworvenheden van medisch, fysisch en medisch technologisch onderzoek toen ik te horen kreeg een ernstige vorm van prostaatkanker te hebben. Uitzaaïingen werden gelukkig niet gevonden. Veel op de fysica gebaseerde behandelingen bleken mogelijk: bestraling, extern of intern, uitschakeling van de tumor door verhitting door radiogolven of koeling tot -80 graden Celcius, eliminatie ervan met gefocuseerd ultrageluid of met chirurgische instrumenten. Ik koos voor een totale prostatectomie met de nieuwste techniek: de DaVinci robotchirurgie. Hierbij gaat een aantal chirurgische en beeldvormende instrumenten door kleine openingen het lichaam binnen. De chirurg kijkt op een beeldscherm naar het uitvergroete operatieveld en stuurt de door motoren aangedreven instrumenten via fijne bewegingen van zijn vingers. (fig 18). Ik ben de fysici, technici en medici die deze techniek mogelijk hebben gemaakt zeer dankbaar, in het bijzonder dr. Witt in Gronau, die deze techniek met zijn team zeer succesvol bij mij toepaste. Ik sta goed hersteld voor u en vol energie om een nieuwe toekomst te starten.



Fig. 18. Minimaal invasieve chirurgie met een DaVinci robot.

In de ruim 41 jaar waarin ik mijn vak heb mogen uitoefenen heb ik veel mensen ontmoet die van essentieel belang zijn geweest voor mijn verdere groei en ontwikkeling, zoals mijn leermeesters, de raden en colleges van bestuur van de drie universiteiten die mijn benoemingen mogelijk maakten, mijn vele collega's en industriële partners en vooral ook de medewerkers van mijn afdelingen. Ik wil hen allen bedanken voor hun ideeën, steun en invloed. Het zijn er teveel om hier namen te noemen. Ook ben ik dank verschuldigd aan hen, die voor tegenwerking hebben gezorgd. Waarschijnlijk ongewild, versterkten zij in mij vindingrijkheid en vasthoudendheid.

Het was een genoegen om met jonge mensen om te gaan, om hen te leren en van hen te leren. Aan ruim 7000 studenten mocht ik de beginselen van de fysica en medische technologie bijbrengen. Zij hebben mijn onderwijs genoten, ik hoop dat ze er ook van genoten hebben.

Samenvattend wil ik zeggen dat door hechte samenwerking tussen medici, fysici en medisch technologen kennis van het menselijk lichaam nog dagelijks toeneemt, diagnoses worden verfijnd en nieuwe therapieën bedacht. Miljoenen mensen hebben daarvan de vruchten kunnen plukken. Maar nog veel ziekten zijn niet opgelost, soms komen er nieuwe bij. Ondanks de geweldige technische vooruitgang zijn nog veel mensen ziek of hebben een gebrek. Belangrijk is de mens te blijven zien en te benaderen in zijn totaliteit. Een vriendelijk woord en oprechte aandacht ondersteunen een behandeling en stimuleren het zelfherstellend vermogen van de mens.

De titel van mijn exaugurale rede luidde: *“Fysica en medische technologie maken ons beter”* Ik hoop dat ik u informatie heb aangedragen waardoor u zich kunt vinden in deze titel. Maar uitzonderingen bevestigen de regel. Mijn vrouw en kinderen zullen misschien hun eigen variant hebben ontwikkeld: *“Iets minder fysica en medische technologie maken het voor ons nog beter”*. Lieve Marja, kinderen en kleinkinderen ik zie een nieuwe toekomst met jullie met wat minder fysica en technologie ook bijzonder positief tegemoet.

Mijn officiële ontdekkingsstocht door het boeiende land waar fysica en geneeskunde in elkaar overvloeien is nu ten einde. Ik hoop dat in de studenten, die hier zo goed vertegenwoordigd zijn, de vonk van mijn nog nimmer geënthousiasme voor dit vakgebied zal overslaan en dat zij in de estafette van het leven het stokje zullen overnemen en nog veel bijdragen zullen leveren aan het welzijn van de mens.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Heethaar RM, Denier van der Gon JJ and Meijler FL: A mathematical model of AV conduction in the rat heart. *Cardiovascular Research* VII 1 105-114, 1973
2. Heethaar RM, De Vos Burchhart RM, Denier van der Gon JJ and Meijler FL: A mathematical model of AV conduction in the rat heart II. *Cardiovascular Research* VII 4, 542-556, 1973
3. Heethaar RM, Denier van der Gon JJ and Meijler FL: Interpretation of some properties of AV conduction with the help of analog simulation. *European Journal of Cardiology* 1, 1, 87-93, 1973
4. Lindemans FW, Heethaar RM, Denier van der Gon JJ, Zimmerman ANE: Site of initial excitation and current threshold as a function of electrode radius in heart muscle. *Cardiovascular Research* IX 1, 95-104, 1975
5. Heethaar RM, Pao YC and Ritman EL: Computer Aspects of three dimensional finite element analysis of stresses and strains in the intact heart. *Computers and Biomedical Research* 10, 271-285, 1977
6. Mol CR, Heethaar J, Bakker K and Heethaar RM: Ultrasound velocity tomography, an imaging method. *Journal of Biomedical Engineering*, 3, 235-238, 1981
7. Huyghe JM, van Campen DH, Arts T, Heethaar RM: The constitutive behaviour of passive heart muscle tissue: a quasi-linear viscoelastic formulation. *J. Biomechanics* 24,9, 841-849, 1991
8. Spelde AGA, de Vos RAI, Hoogendam IJ, Heethaar RM: Pathological anatomical study concerning the geometry and atherosclerosis of the carotid bifurcation. *Eur. J. of vascular surgery* 4, 345-348, 1990
9. Van der Werf T, Heethaar RM, Stegehuis H, Meijler FL with technical assistance of Van der Mark M: The concept of apparent cardiac arrest as a prerequisite for coronary digital subtraction angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 4, 2, 239-244, 1984
10. Aarts PAMM, Heethaar RM, Sixma JJ: Red blood cell deformability influences platelet-vessel wall interaction in flowing blood. *Blood*, 64, 6, 1228-1233, 1984
11. Van Breugel HH, Sixma JJ, Heethaar RM: Effects of flow pulsatility on platelet adhesion to subendothelium. *Arteriosclerosis*. May-June; 8(3): 332-5; 1988
12. Uijtewaal WSJ, Nijhof EJ, Bronkhorst PJH, Den Hartog E and Heethaar RM: Near wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *The American J. of Physiology*, 1239-1244, 1993
13. Streekstra GJ, Hoekstra AG, Heethaar RM: Anomalous diffraction by arbitrarily oriented ellipsoids: application in ektacytometry. *Applied Optics*, 33,7288-7296, 1994

14. Uijtewaal WSJ, Nijhof EJ and Heethaar RM: Lateral migration of blood cells and micro-spheres in two-dimensional Poiseuille flow; A laser Doppler study. *J. Biomechanics* Vol.27, nr.1, 35-42, 1994
15. Marcus JT, Götte MJW, Rossum AC van, Kuijter JPA, Heethaar RM, Axel L, Visser CA – Myocardial function in infarcted and remote regions early after infarction in man : assessment by magnetic resonance tagging and strain analysis. *MRM*, 38, 803-810, 1997
16. Kuijter JPA, Marcus JT, Götte MJW, Rossum AC van, Heethaar RM – Simultaneous MRI tagging and through-plane velocity quantification: a three-dimensional myocardial motion algorithm. *J Magn Res Im* 1999, 9: 409-419
17. Zwanenburg JJM, Götte MJW, Kuijter JPA, Heethaar RM, Rossum AC van, Marcus JT – Timing of Cardiac Contraction in Humans Mapped by High Temporal Resolution MRI Tagging: Early Onset and Late Peak of Shortening in the Lateral Wall. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 1872-1880.
18. Marcus JT, Waal LK de, Götte MJW, Geest RJ van der, Heethaar RM, Rossum AC van – MRI-derived left ventricular function parameters and mass in healthy young adults: Relation with gender and body size. *Int J Card Im* 1999, 15: 411-419
19. Heethaar RM, Van Oppen AC, Ottenhoff FA, Brouwer FAS, Bruinse HW: Thoracic electrical Bioimpedance suitable for monitoring stroke volume during pregnancy? *Eur. J of Obstetrics & Gynecology and Reproductive biology*, 58 (1995) 183-190
20. Raaijmakers E, Faes TJC, Goovaerts HG, Vries PMJM de, Heethaar RM – The inaccuracy of Kubicek's one cylinder model in thoracic impedance cardiography. *IEEE transaction on biomedical engineering* 1997, 44,1 70-76
21. Goovaerts HG, Faes ThJC, Valk-de Roo GW de, Bolscher M ten, Netelenbos JC, Vijgh WJF van der, Heethaar RM – Extra-cellular volume estimation by electrical impedance – Phase measurement or curve fitting; a comparative study. *Physiol. Meas.* 1998, 19: 517-526
22. Heethaar RM, Kerckamp HJJ – Niet-invasieve bewaking van de hartfunctie door bio-impedantie. *Ned. Tijdschrift voor Intensive Care* 1999, 14: 62-65
23. Hoetink AE, Faes TJC, Marcus JT, Kerckamp HJJ, Heethaar RM – Imaging of Thoracic Blood Volume Changes During the Heart Cycle with Electrical Impedance Using a Linear Spot-Electrode Array. *IEEE Trans on Med Im* 2002; 21/6: 653-661.
24. Vonk Noordegraaf A, Faes ThJC, Janse A, Marcus JT, Heethaar RM, Postmus PE, Vries PMJM de – Improvement of cardiac imaging in electrical impedance tomography by means of a new electrode configuration. *Physiological Measurement* 1996; vol. 17: 179-188
25. Peters J, Pouw J – Intensive menshouderij. Scriptum, ISBN 978 90 5594 328 9

