

Intreerede
prof.dr.ir. Marcel Breeuwer
20 mei 2011



/ Faculteit Biomedische Technologie

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

Van beeld naar beslissing

Where innovation starts

Intreerede prof.dr.ir. Marcel Breeuwer

Van beeld naar beslissing

**Uitgesproken op 20 mei 2011
aan de Technische Universiteit Eindhoven**

Inleiding

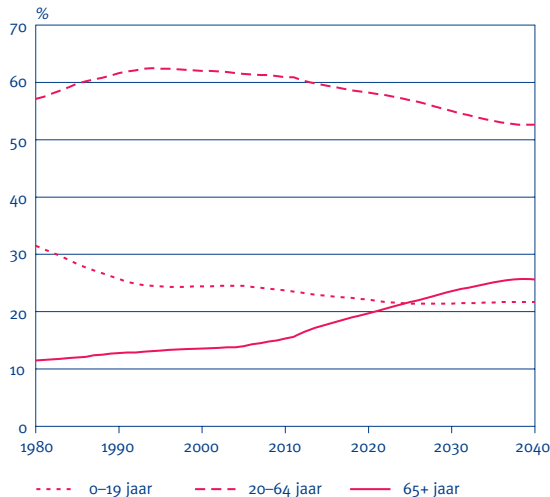
De titel van mijn leerstoel is een lange, namelijk ‘cardiovasculaire beeldanalyse algoritmie en klinische applicatie software’. Ik zal elk van de componenten in deze titel aan bod laten komen in mijn rede, dat wil zeggen: ik zal spreken over cardiovasculaire ziektebeelden, over algoritmen om medische beelden van cardiovasculaire patiënten te analyseren en over de toepassing van deze algoritmen in de klinische praktijk. Ik zal daarbij kort stilstaan bij wat al bereikt is, maar vooral ook ingaan op de onderzoeksvragen waarop wij ons de komende jaren willen richten.

Naast mijn aanstelling als deeltijdhoogleraar ben ik werkzaam als Principal Scientist bij Philips Healthcare, op de afdeling MR Clinical Science, met de beeldanalyse als aandachtsgebied. Deze functie sluit naadloos aan bij mijn hoogleraarfunctie. U zult in deze rede dan ook een aantal voorbeelden aantreffen van resultaten bereikt door gezamenlijk onderzoek van Philips en de door prof. Bart ter Haar Romeny geleide Biomedische Beeldanalyse groep van de faculteit Biomedische Technologie (BMT) van de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e).

Voordat ik de cardiovasculaire ziektebeelden en beeldanalyse algoritmen bespreek, zal ik eerst kort ingaan op de ontwikkelingen en uitdagingen die we momenteel in de gezondheidszorg kunnen waarnemen. Ook ga ik in op de rol die de medische informatietechnologie, waarvan de medische beeldanalyse een onderdeel is, kan spelen bij het vinden van oplossingen voor deze uitdagingen.

De veranderende gezondheidszorg

Onze gezondheidszorg is de laatste decennia aan grote veranderingen onderhevig. We leven in een snel vergrijzende samenleving. De prognoses liegen er niet om. Zo wordt voor Nederland voorspeld dat het aandeel 65-plussers zal stijgen van 15% nu tot bijna 26% in 2040 [1] (figuur 1).



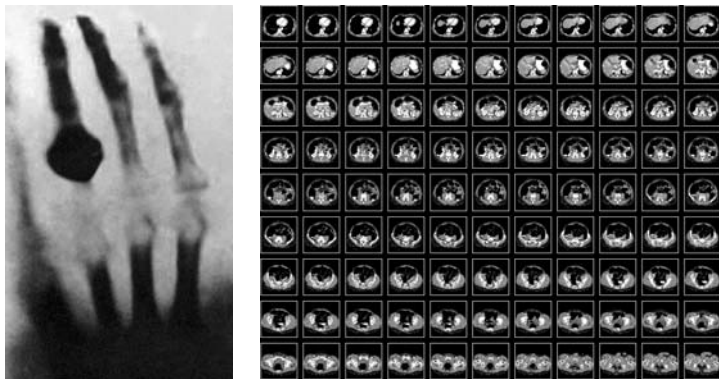
Figuur 1

Bevolking naar leeftijdsgroep [1].

Een gevolg van de vergrijzing is dat het aantal cardiovasculaire patiënten aanzienlijk zal toenemen. Verwacht wordt dat het aantal mannen en vrouwen met een doorgemaakt hartinfarct in de komende 20 jaar met respectievelijk 40% en 34% zal stijgen; het totaal aantal cardiovasculaire patiënten zal tussen nu en 2025 met maar liefst 40% stijgen [2].

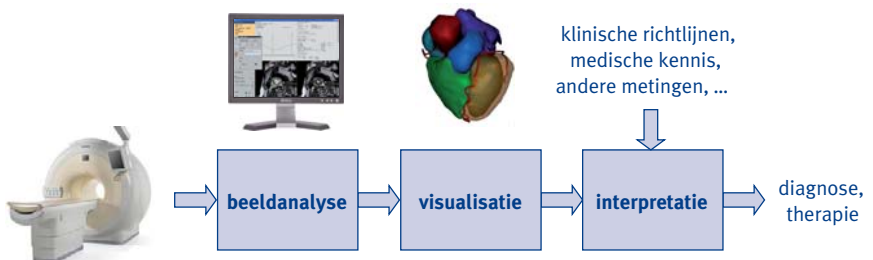
De vergrijzing van de bevolking heeft ook tot gevolg dat er steeds minder medische professionals beschikbaar zullen zijn om de groter wordende groep patiënten van de juiste zorg te voorzien. De vraag naar zorgpersoneel zal de komende jaren blijven toenemen, terwijl het arbeidsaanbod momenteel nauwelijks meer groeit [3, 4].

Bovendien is de laatste decennia de hoeveelheid gegevens, die de arts tot zijn beschikking heeft om de juiste diagnose te stellen en de juiste therapie te bepalen, explosief gestegen. Deze stijging komt voor een belangrijk deel op het conto van de medische beeldvorming. Daar waar enkele tientallen jaren geleden per patiënt slechts 1 beeld werd opgenomen, bijvoorbeeld een doorlichting met röntgenstraling (x-rays), worden nu vele honderden beelden opgenomen met nieuwere technieken zoals Computer Tomografie (CT) en Magnetische Resonantie Beeldvorming (MRI) (figuur 2). Het zal de arts meer tijd en inspanning kosten om uit deze grote hoeveelheid beelden de juiste informatie te bepalen, om vervolgens met behulp van deze informatie inzicht te krijgen in het ziektebeeld van de patiënt en om aan de hand daarvan de juiste therapeutische beslissingen te nemen (figuur 3).



Figuur 2

X-ray van de hand van Röntgen's vrouw (links) en 99 plakken van een CT-opname van hart, longen en organen (rechts).

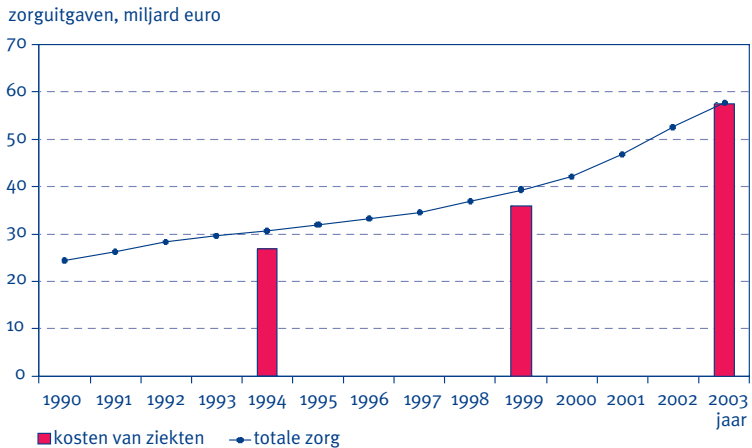


Figuur 3

Van beeld naar beslissing.

Maar het zijn niet alleen de ontwikkelingen op het gebied van de medische beeldvorming die tot een informatietoename hebben geleid. Zo is bijvoorbeeld ook het aantal klinische richtlijnen de laatste decennia flink toegenomen en zijn vele andere meetmethoden in de klinische praktijk geïntroduceerd. Die leveren een veelheid aan informatie op.

Het gevolg van de vergrijzing, de toename aan informatie en de extra inspanning nodig om deze te verwerken, is dat de gezondheidszorg de laatste decennia aanzienlijk duurder is geworden (figuur 4). Verwacht wordt dat de kosten voor cardiovasculaire zorg tussen nu en 2025 rond de 1,5% per jaar zullen stijgen [5], indien geen kostenreducerende maatregelen genomen worden.



Figuur 4

Zorguitgaven in de periode 1990-2003 [5].

Ten slotte kunnen we ook waarnemen dat de laatste jaren de kwaliteit van de gezondheidszorg steeds vaker voor het voetlicht komt en dat er een sterke wens bestaat deze kwaliteit verder te verbeteren. De gezondheidszorg is in de twintigste eeuw kwalitatief een enorme stap vooruitgegaan. Er zijn echter nog steeds situaties waarin de genomen beslissingen en daarop volgende handelingen niet optimaal zijn, soms met ernstig nadelige gevolgen voor de patiënt en/of significante kosten.

Medische informatietechnologie

De vraag is nu: hoe kunnen we ervoor zorgen dat de kosten van de gezondheidszorg de komende decennia acceptabel blijven, zodat de zorg voor iedereen beschikbaar blijft? En hoe kunnen we de kwaliteit van de zorg waarborgen en waar nodig verder verhogen? Om dit te realiseren zal zowel de effectiviteit als de efficiëntie van de zorg verbeterd moeten worden, zodat patiënten beter en sneller behandeld kunnen worden. Het relatief nieuwe vakgebied van de medische informatietechnologie kan hierbij een grote rol spelen.

Het Van Dale woordenboek van de Nederlandse taal omschrijft informatietechnologie als ‘alles wat te maken heeft met de geautomatiseerde verwerving en verwerking van informatie’. Dit is een zeer brede definitie, die met betrekking tot het medische vakgebied de gehele keten omvat van het vergaren, opslaan, analyseren, representeren, integreren, interpreteren en rapporteren van medische informatie.

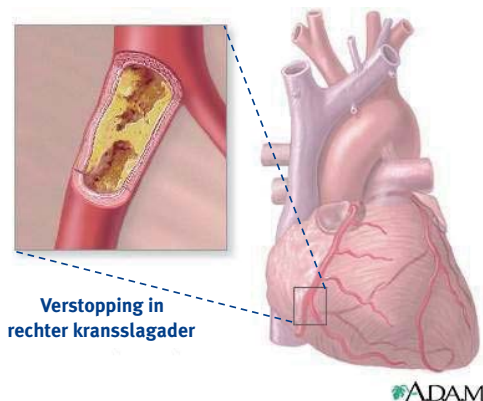
De medische informatietechnologie zal op zodanige wijze ingezet moeten worden dat de diagnose van ziekte sneller en/of beter kan worden gesteld, dat het verloop van de ziekte beter kan worden geprognosticeerd, dat de therapie beter, meer patiëntspecifiek gekozen, gepland en uitgevoerd kan worden en dat het effect van de therapie al in een zo vroeg mogelijk stadium geëvalueerd kan worden, zodat de therapie waar nodig snel bijgestuurd kan worden.

Ik zal mij in de rest van deze rede alleen richten op ‘mijn vakgebied’, namelijk medische beeldanalyse ten behoeve van de zorg van patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

Cardiovasculaire aandoeningen

Cardiovasculaire aandoeningen, dat wil zeggen: hart- en vaatziekten, zijn nog steeds de meest voorkomende doodsoorzaak in onze westerse wereld. Een klein percentage van de bevolking, ongeveer 1 procent, wordt geboren met cardiovasculaire afwijkingen. Die hoeven overigens niet altijd of niet direct tot symptomen en klachten te leiden. Het overgrote deel van de hart- en vaatziekten vormt zich echter gedurende het leven [6].

De meest voorkomende cardiovasculaire aandoening is atherosclerose, het vernauwen of verstopping van de aders in ons lichaam, hetgeen kan leiden tot een breed scala aan ziektebeelden. In het hart kan de vernauwing van de kransslagaders leiden tot onvoldoende aanvoer van zuurstofrijk bloed naar de hartspier, het myocardium (figuur 5). Deze conditie, die ook wel ischemie wordt genoemd, zal ertoe leiden dat de hartspier niet optimaal samentrekt. Hierdoor neemt de pompfunctie van het hart af, wat vooral een probleem is op het moment dat inspanning wordt verricht. Een volledige afsluiting van een kransslagader leidt meestal tot het afsterven van hartspierweefsel, dat wil zeggen: tot een hartinfarct. Dit is een niet-omkeerbare beschadiging, die de pompfunctie van het hart ernstig kan hinderen. Vroegtijdige diagnose en behandeling van problemen in de kransslagaders is daarom van groot belang om het optreden van een infarct te voorkomen.



Figuur 5

Atherosclerose in de kransslagaders.

In vergelijking met enkele decennia geleden overlijden relatief gezien minder mensen aan een hartinfarct. Dit is grotendeels te danken aan de al verbeterde zorg op dit gebied. Echter, steeds vaker ontwikkelen personen die een infarct hebben overleefd op latere leeftijd hartritmestoornissen of hartfalen, een conditie waarbij de hartspier zodanig slecht functioneert dat er onvoldoende bloed door het lichaam wordt rondgepompt.

Naast de eerder genoemde hart- en vaatziekten bestaan er nog vele andere. Ik zal nu niet op deze ziektebeelden ingaan. Wat ik nu wel wil doen, is aangeven hoe cardiovasculaire beeldvorming en met name beeldanalyse kunnen bijdragen aan verbeterde zorg van cardiovasculaire patiënten. Ik zal daartoe de eerder genoemde ziektebeelden hartspier ischemie, hartinfarct en hartritmestoornis als voorbeeld nemen.

Cardiovasculaire beeldvorming

Het doel van cardiovasculaire beeldvorming is het op zo min mogelijk invasieve wijze visualiseren van afwijkingen aan het hart en de bloedvaten in ons lichaam. De oudste techniek, de x-ray angiografie, werd rond 1950 klinisch geïntroduceerd. Deze techniek werd in de jaren 60 van de vorige eeuw al snel aangevuld met ultrasound en nucleaire beeldvorming. De laatste decennia zijn de beeldvormende technieken CT en MRI een steeds grotere rol gaan spelen in de diagnose van cardiovasculaire afwijkingen.

Hoewel ultrasound momenteel het meest wordt gebruikt als eerste diagnostische modaliteit, is het aantal patiënten dat na een ultrasound onderzoek wordt doorverwezen voor CT of MRI de laatste jaren aanzienlijk gestegen [7]. Met deze modaliteiten is het mogelijk om dynamische driedimensionale (3D) opnamen te maken. Het gebruik van CT en MRI leidt er momenteel al toe dat x-ray angiografie steeds minder diagnostisch wordt gebruikt. Ik zal me in de rest van deze rede vooral concentreren op de cardiovasculaire MRI. Veel recent verrichte studies hebben aangetoond dat het gebruik van MRI de zorg van cardiovasculaire patiënten aanzienlijk kan verbeteren.

MRI wordt in het Engels vaak de ‘one-stop-shop’ beeldvormende modaliteit genoemd. Daarmee wordt bedoeld dat met één MRI-opnamesessie alle aspecten van een aandoening gevisualiseerd kunnen worden. Laten we bijvoorbeeld de meest voorkomende hartziekte bekijken: de verstopping van de kransslagaders [8]. De radioloog en cardioloog zullen geïnteresseerd zijn in zowel de anatomie van het hart en de omliggende bloedvaten als in het functioneren van het hart, dat wil zeggen: in de mate waarin de hartspier samentrekt en het bloed het lichaam inpompt. Verder zullen zij geïnteresseerd zijn in eventuele weefselafwijkingen in de hartspier en in de vaatwand. Al deze aspecten kunnen met MRI worden bekeken.

Met elektrocardiogram (ECG) getriggerde cine MRI kan de contractie van de hartspier gevisualiseerd worden. Hierbij is het mogelijk om de hartspier met het vlak, waarin de afbeelding wordt gemaakt, in diverse oriëntaties te doorsnijden. Veel gebruikt zijn de zogenaamde korte-as en twee- en vier-kamer lange-as oriëntaties (figuur 6a en 6b). Een verstopping van een kransslager leidt ertoe dat een deel van

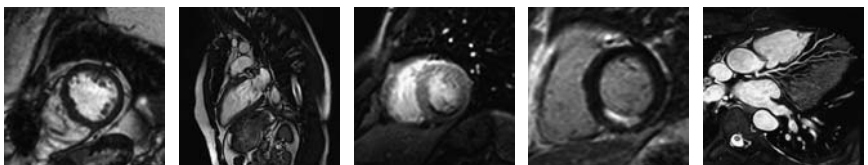
de hartspier onvoldoende zuurstof ontvangt, waardoor dit deel niet of niet optimaal samentrekt. Dit zal in de cine MR-beelden zichtbaar en/of meetbaar zijn.

Het is met zogenaamde perfusie MRI ook mogelijk de doorbloeding van de hartspier te visualiseren. Hiertoe wordt een op Gadolinium gebaseerde contrastvloeistof veneus geïnjecteerd en wordt de eerste passage van deze vloeistof door de hartspier afgebeeld. Gebieden in de hartspier die niet of verminderd aankleuren na contrastinjectie zijn gebieden die verminderde toevoer hebben van bloed. Dit kan duiden op ischemie of een infarct (figuur 6c).

Het is gebleken dat de op Gadolinium gebaseerde contrastvloeistof zeer langzaam in- en uitstroomt in gebieden van de hartspier die afgestorven hartspiercellen bevatten, bijvoorbeeld ontstaan ten gevolge van een hartinfarct. Met zogenaamde 'late-enhancement' MRI, dat wil zeggen: het maken van een opname ongeveer 20 minuten na de contrastinjectie, zijn deze infarctgebieden goed zichtbaar te maken (figuur 6d).

Ten slotte is het ook mogelijk om met MRI de anatomie van het gehele hart en de bloedvaten rond het hart te visualiseren (figuur 6e) en de bloedstroomsnelheid in deze vaten kwantitatief weer te geven.

Het is nu de taak van de radioloog en cardioloog om uit de veelheid aan beelden de juiste informatie af te leiden en deze informatie optimaal te gebruiken voor de diagnose, voor de selectie, planning en uitvoering van de behandeling, en voor het bepalen van het effect van de behandeling. Dit is geen eenvoudige zaak. In veel gevallen betreft het subtiele afwijkingen die met het blote oog niet nauwkeurig waar te nemen en niet te kwantificeren zijn. Hier kan beeldanalyse uitkomst bieden. Met behulp van beeldanalyse kunnen kwantitatieve eigenschappen uit de medische beelden worden afgeleid die de aard en de ernst van het ziektebeeld aangeven en de diagnose en behandeling kunnen ondersteunen. Deze eigenschappen worden tegenwoordig vaak 'imaging biomarkers' genoemd.



Figuur 6

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

Verschillende cardiac MR-beeldtypen (zie tekst).

Cardiovasculaire beeldanalyse

Het vakgebied van de medische beeldanalyse is relatief jong. Het omvat een veelheid aan onderwerpen, waaronder filtering, segmentatie, registratie, kwantificering, detectie en classificatie. De eerste uitgave van het nu meest toonaangevende tijdschrift op dit gebied, namelijk IEEE Transactions on Medical Imaging, vond plaats in juli 1982, dat wil zeggen: relatief zeer recent. Andere toonaangevende tijdschriften zoals Medical Image Analysis zijn zelfs van nog veel recentere startdatum.

Het doel van beeldanalyse is het ondersteunen van de radioloog en cardioloog bij de diagnose en de behandeling. Met behulp van beeldanalyse, die meestal in software is geïmplementeerd, proberen we nauwkeurig en efficiënt de relevante informatie uit medische beelden te extraheren. De analyse kan door de radioloog of cardioloog zelf worden uitgevoerd, maar het streven is om de software zo robuust en intuïtief te maken dat deze ook door speciaal hiervoor opgeleide assistenten bediend kan worden. Dit zal de efficiëntie verhogen en de kosten verlagen.

Ik zal nu één voor één de verschillende cardiac MR-beeldtypen meer in detail bespreken. Ik geef daarbij aan welke informatie uit de beelden afgeleid dient te worden ter ondersteuning van de diagnose en behandeling van ischemie en infarctie. Ook zal ik noemen welke beeldanalysemethoden daarbij een rol spelen. Ik bespreek daarbij vooral ook de onderzoeksvragen waarop wij ons de komende jaren willen richten.

De cine MR-beelden laten de pompfunctie van de hartspier zien. Uit deze beelden kan het bloedvolume gemeten worden dat per hartslag en per minuut wordt rondgepompt. Ook kan hieruit de hartspiercontractie gekwantificeerd worden. Daartoe is het wel nodig de hartspier eerst te lokaliseren in de beelden, een taak die in de beeldanalyse segmentatie wordt genoemd.

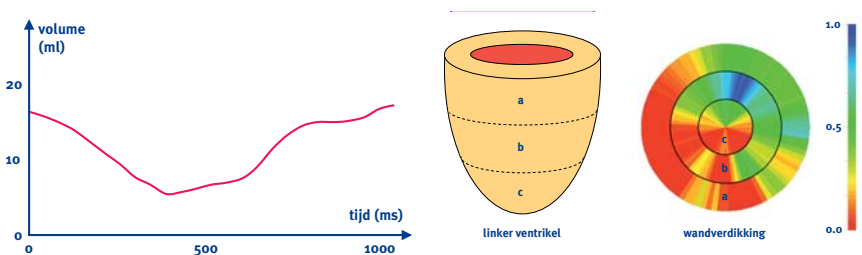
Manuele segmentatie, dat wil zeggen: het met de hand tekenen van contouren op alle cine MR-beelden is een zeer tijdrovende taak, die al gauw vele tientallen minuten per beeldserie in beslag zou nemen. Bovendien zal manuele segmentatie leiden tot aanzienlijke variatie in de uitkomst van kwantitatieve metingen, omdat verschillende personen de contouren op verschillende plaatsen zullen tekenen.

Manuele segmentatie is daardoor niet geschikt voor dagelijkse toepassing in de klinische praktijk.

Er zijn de laatste decennia veel technieken gepubliceerd voor computerondersteunde automatische hartspiersegmentatie. Een voorbeeld is een techniek die door Philips Healthcare en de TU/e-faculteit BMT samen is ontwikkeld in de periode 2004-2007 [9]. Met deze techniek duurt de segmentatie nog maar enkele seconden per beeldserie, in plaats van vele tientallen minuten! Deze techniek heeft inmiddels zijn weg gevonden naar de cardiac analyse applicaties van Philips Healthcare.

Uit de automatisch gedetecteerde ventrikelcontouren kan het ventrikelvolume als functie van de tijd bepaald worden, de zogenaamde volumecurve (figuur 7 links). Uit deze curve kunnen belangrijke diagnostische parameters worden afgeleid zoals 'ejection fraction' (de fractie van het bloedvolume die per hartslag wordt uitgedrukt) en 'cardiac output' (aantal liters per minuut). Deze parameters geven de cardioloog een beeld van de pompfunctie van het hart en helpen te beslissen of behandeling noodzakelijk is. Ook kan uit de contouren een maat voor de contractie op elke positie van de hartspier worden bepaald (figuur 7 rechts), bijvoorbeeld de lokale wandverdikking tijdens contractie. Een afwijkende contractie kan een indicatie zijn van gereduceerde zuurstoftoevoer, dat wil zeggen: van ischemie, of van de aanwezigheid van afgestorven spierweefsel, dat wil zeggen: een infarct [10]. De plaats van de afwijking is indicatief voor in welke kransslagader de vernauwing zich bevindt.

Met de momenteel klinisch gebruikte cine MR-opnamen en segmentatietechnieken is het nog niet mogelijk om zeer nauwkeurig de locatie van de kleppen van het ventrikel te bepalen, wat wel nodig is voor een nauwkeurige volumebepaling. Uit onderzoek is gebleken dat het onnauwkeurig segmenteren van de hartspier-



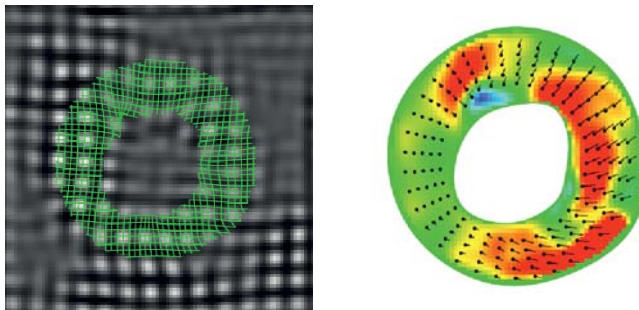
Figuur 7

Kwantitatieve analyse van korte-as cine MRI van het linkerventrikel: volume curve (links) en Bull's Eye met wandcontractie (0 = geen, 1 = maximale contractie) (rechts).

contouren in het vlak van de kleppen kan leiden tot wel 30% onnauwkeurigheid in de schatting van het ventrikelvolume [11]. Een zo grote onnauwkeurigheid zou kunnen leiden tot een verkeerde interpretatie van de ernst van het ziektebeeld. Daarom zal aan nauwkeurige kleppensegmentatie de komende jaren de nodige aandacht worden besteed.

Op basis van de cine MR-beelden is het ook niet mogelijk om de *lokale* beweging binnenin de hartspier te visualiseren en te kwantificeren. Dit is een onderzoeksgebied, waaraan op de TU/e in het kader van het programma van IST/e (Image Science & Technology Eindhoven) in samenwerking met prof. Luc Florack en dr. Hans van Assen de nodige aandacht zal worden besteed. Er zijn de laatste decennia diverse MRI-technieken ontwikkeld om de lokale hartspierbeweging zichtbaar te maken (figuur 8), waaronder ‘tagging MRI’ [12] en ‘phase-contrast MRI’ [13] en ‘DENSE MRI’ [14]. Onderzoek moet uitwijzen hoe met deze technieken het beste de lokale hartspierbeweging geschat kan worden, wat de nauwkeurigheid van deze schatting is en hoe de geschatte beweging het beste klinisch toegepast kan worden. Verwacht wordt, bijvoorbeeld, dat met deze technieken vroegtijdig gebieden met slecht doorbloed of afgestorven hartweefsel gedetecteerd kunnen worden op basis van afwijkende lokale bewegingen. Wellicht is het zelfs mogelijk door gebruik van deze technieken ischemie of infarctie te detecteren zonder de injectie van contrastvloeistof. Dit zou de onderzoekskosten verlagen en bovendien veel patiëntvriendelijker zijn. Wellicht kunnen we in de toekomst met deze technieken ook nauwkeurig zien of nieuwe therapieën zoals het injecteren van stamcellen voor de reparatie van de dode hartspier werkelijk ‘aanslaan’.

De meest belangrijke oorzaak van ischemie en infarctie is de gedeeltelijke vernauwing of volledige afsluiting van de kransslagaders. De mate van vernauwing wordt



Figuur 8

Voorbeeld linkerventrikel tagging MRI (links, 1 kort-as plak) en geschatte radiële strain (blauw = laag, rood = hoog) met bewegingstrajecten (rechts) (Dr.ir. H. van Assen, TU/e BMT).

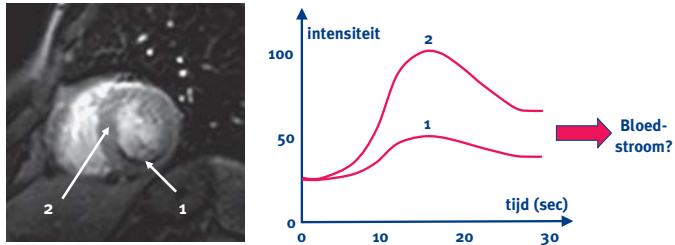
momenteel meestal gekwantificeerd met x-ray angiografie. De mate van vernauwing, vaak aangegeven als percentage, geeft echter geen uitsluitsel over de hoeveelheid zuurstofrijk bloed dat via de kransslagader of via collaterale vaten in de hartspier arriveert en dus ook geen volledig beeld van de ernst van de afsluiting.

Perfusie MRI kan de doorbloeding van de hartspier wel zichtbaar maken. Daarmee kan dus direct het effect van een afsluiting worden bekeken. Met een nauwkeurige meting van de perfusie zal het mogelijk zijn om afwijkingen in de doorbloeding al in een vroeg stadium te detecteren. Hierdoor is het ook mogelijk al in een vroeg stadium therapeutische maatregelen te nemen. Dit is van groot belang, omdat afwijkingen in de perfusie vaak al veel eerder bestaan dan significante afwijkingen in de hartspiercontractie waargenomen kunnen worden.

De segmentatie van de hartspier in de perfusiebeelden en de correctie voor eventuele beweging van het hart ten gevolge van de ademhaling van de patiënt zijn al door velen onderzocht. Bewegingscorrectie blijkt goed mogelijk met behulp van beeldregistratietechnieken [15, 16]. Methoden voor de automatische segmentatie van de hartspier zijn recent ook gepubliceerd [15, 16], maar dit is zeker nog geen afgesloten hoofdstuk. Verder is nog geenszins duidelijk hoe de doorbloeding op basis van het intensiteitsverloop over de tijd in de hartspier nauwkeurig en robuust gekwantificeerd kan worden. Hiernaar zal in de komende jaren onderzoek worden verricht in samenwerking met de TU/e-groep van prof. Klaas Nicolay, met King's College London (prof. Eike Nagel) en met de MR Clinical Science (ir. Marc Kouwenhoven) en MR Advanced Solutions (ir. Gilion Hautvast) afdelingen van Philips Healthcare Best.

De momenteel meest gebruikte techniek om slecht doorbloed hartspierweefsel te detecteren, is het vergelijken van de perfusie wanneer het hart in rust is met die wanneer het hart in een toestand wordt gebracht vergelijkbaar met inspanning. In een gezond hart hoort de doorbloeding een factor 2-4 groter te zijn bij inspanning dan in de rusttoestand. Bij een aanzienlijke verstopping van een kransslagader zal deze verhouding kleiner worden, meer gelijk aan 1, aangezien in de rusttoestand alle arteriële vaten in de hartspier al maximaal verwijd zijn.

Om de doorbloeding te kwantificeren wordt momenteel meestal de helling van de tijdsintensiteitscurve in de hartspier gebruikt [17] (figuur 9). Het is echter gebleken dat de verhouding van de hellingen van de tijdsintensiteitscurven geen nauwkeurige indicator is voor de doorbloedingsverhouding. Daarom is één van de belangrijkste doelen voor de komende jaren het realiseren van een nauwkeurige methode om de echte hartspierdoorbloeding te meten, in milliliter per minuut per gram spierweefsel. Mocht dit lukken en mocht het ook mogelijk zijn om voor de



Figuur 9

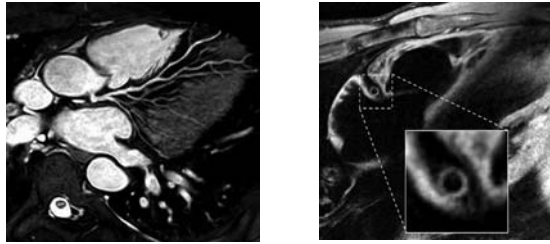
Conventionele analyse van de hartspierdoorbloeding.

doorbloeding normaalwaarden te definiëren, dan zou het zelfs volstaan om de perfusie alleen bij inspanning te meten; er zou dan slechts één perfusieopname met één contrastinjectie nodig zijn. Dit zou een significante besparing in scantijd en kosten betekenen en zou meer patiëntvriendelijk zijn.

Zoals ik al eerder heb aangegeven, kunnen infarctgebieden in de hartspier gevisualiseerd worden met 'late-enhancement' MRI. Recente studies hebben aangetoond dat de uitgestrektheid van het infarct t.o.v. de binnenwand, de zogenaamde transmuraliteit, significant voorspellende waarde heeft voor de kans op herstel van de pompfunctie na revascularisatie [18].

De automatische segmentatie van de hartspier in 'late-enhancement' MR-beelden lijkt goed mogelijk, de eerste publicaties hierover zijn onlangs verschenen [19, 20], maar het nauwkeurig kwantificeren van het infarctgebied is nog steeds onderwerp van onderzoek. Het is relatief eenvoudig om de gebieden te detecteren waarin het hartspierweefsel volledig is afgestorven; in de beelden zijn dit de gebieden met een hoge beeldintensiteit. Veel moeilijker is het om de hoeveelheid afgestorven weefsel te kwantificeren in gebieden met deels afgestorven en deels nog vitaal weefsel. In de beelden zijn dit de gebieden met middengrijze beeldwaarden. De analyse van deze grijze gebieden is momenteel een actueel onderzoeksonderwerp, er zijn namelijk aanwijzingen dat de afmeting en locatie van deze gebieden indicatief zijn voor de kans op sterven na het optreden van een hartinfarct [21, 22].

Ten slotte zal er nog een aanzienlijke hoeveelheid onderzoek nodig zijn om de kransslagaders zelf nauwkeurig met MRI af te beelden en te analyseren. Het is momenteel al wel mogelijk om in MR-opnamen de centrale vaatvas automatisch te detecteren [23]. De huidige resolutie is echter nog te laag om vernauwingen nauwkeurig te kwantificeren en om kleinere vertakkingen af te beelden [24]. Verder is de vernauwing van de kransslagaders in feite een ziekte van de vaatwand. Er wordt al jaren intensief onderzoek gedaan naar het nauwkeurig afbeelden van



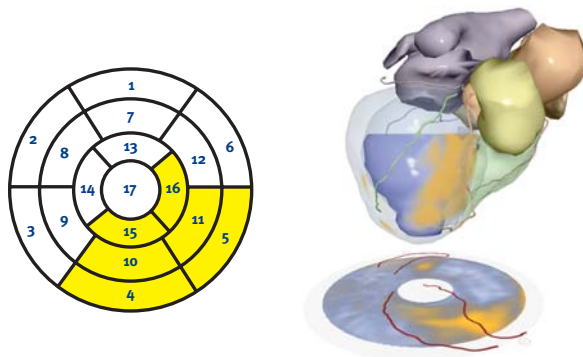
Figuur 10

MRI van de kransslagaders: opnamen waarop het bloed (links) en de vaatwand (rechts) zichtbaar zijn (Rene Botnar, King's College London).

deze vaatwand [25] (figuur 10 rechts). MRI is echter nog niet op het punt gekomen dat dit met voldoende hoge resolutie voor dagelijks klinisch gebruik mogelijk is. De resolutie en kwaliteit van de vaatwandbeelden beginnen de laatste jaren wel behoorlijk toe te nemen. Beeldanalyse zal nodig zijn om de verschillende componenten in de vaatwand automatisch te segmenteren, te kwantificeren en te classificeren. Het is vooral van belang om de hoeveelheid vette en gecalcificeerde afzetting – ook wel plaque genoemd – in een vaatvernauwing te bepalen en op basis hiervan het risico in te schatten van het scheuren van deze afzetting [26].

Geïntegreerde visualisatie

De analyse van de cardiac MR-beelden van patiënten met hartspierafwijkingen levert een veelheid aan informatie op over de pompfunctie van de hartspier, over de doorbloeding van deze spier, over de aanwezigheid van afgestorven spierweefsel en over de anatomie van de kransslagaders. Op dit moment wordt deze informatie aan de klinische gebruiker aangeboden in de vorm van getallen, grafieken, tabellen en schematische tweedimensionale representaties van het ventrikel zoals het 17-segment AHA-diagram [27] (figuur 11 links). De integratie van deze veelheid aan informatie is vaak nog een mentaal proces, dat wil zeggen: dit wordt aan de gebruiker overgelaten. De mens is echter maar in zeer beperkte mate in staat om grote hoeveelheden numerieke gegevens met elkaar te combineren. Andere, meer op de menselijke waarneming afgestemde manieren van visualisatie zijn daarom nodig.



Figuur 11

Visualisatie van infarct (gele gebieden) in het 17-segment AHA-diagram [27] (links) en met 3D "surface and volume rendering" [28] (rechts).

Een veel gehoorde vraag vanuit de klinische praktijk is om de gegevens op een geïntegreerde, meer overzichtelijke wijze te representeren, gekoppeld aan de werkelijke patiëntspecifieke driedimensionale hartanatomie. MRI heeft de potentie dit te realiseren, omdat tegenwoordig de anatomie van het gehele hart gevisualiseerd kan worden met deze modaliteit en beeldanalysemethoden beschikbaar zijn voor de automatische segmentatie van de diverse componenten van het hart.

De uitdaging is nu de visualisatie van de anatomie op zodanige wijze te integreren met de kwantitatieve analyseresultaten dat de klinische gebruiker sneller en betrouwbaarder begrijpt wat er met het hart aan de hand is. Een recent promotie-onderzoek op dit gebied, door dr. Maurice Termeer uitgevoerd in de Computer Graphics groep van prof. Eduard Gröller van de Technische Universität Wien in samenwerking met Philips en met dr. Anna Vilanova van TU/e BMT, heeft geresulteerd in een aantal nieuwe geïntegreerde visualisatiemethoden [28]. Een voorbeeld hiervan is de gecombineerde weergave van de hartanatomie met zogenaamde ‘surface rendering’ en infarctgebieden met ‘volume rendering’ (figuur 11 rechts).

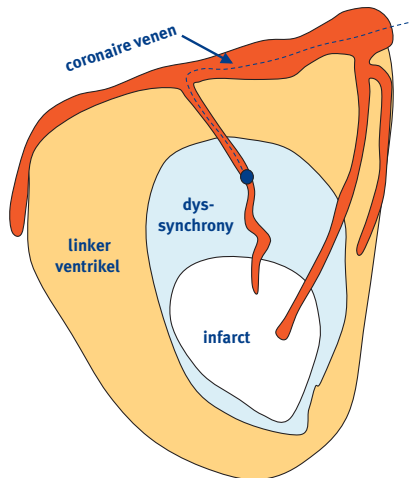
De vraag is nu hoe dit soort visualisaties uitgebreid kan worden met informatie over de lokale hartspiercontractie en perfusie, zodat alle benodigde informatie helder wordt samengevat in één representatie. Hiervoor is het nodig om alle informatie geometrisch aan elkaar te koppelen. Dit is geen triviale taak, aangezien de MR-beelden met sterk variërende spatiële en temporele resolutie zijn verkregen op verschillende tijdstippen binnen de opnamesessie, die in totaal wel 45 minuten kan duren. Ten gevolge van patiëntbeweging en het niet consistent inhouden van de adem tijdens het scannen kan de positie van het hart variëren in de verschillende opnamen. Nu zijn er de laatste decennia al diverse registratietechnieken ontwikkeld om anatomische structuren in verschillende beelden geometrisch aan elkaar te koppelen [29, 30]. Onderzocht moet worden welke van deze technieken in dit geval het meest geschikt zijn.

Op dit moment zijn geïntegreerde visualisaties vaak nog statisch, de vraag is dan ook hoe de dynamiek van het hart gerepresenteerd kan worden. De klinische gebruiker zal ook willen interacteren met de visualisaties, bijvoorbeeld roteren en inzoomen om het juiste gezichtspunt te verkrijgen en schakelen tussen diverse representaties van meetwaarden. Een studie naar de beste interactiemethoden moet dus ook worden verricht.

Een ander voorbeeld waar geïntegreerde visualisatie van groot belang kan zijn, is de planning van de plaatsing van pacemaker elektroden voor Cardiac Resynchronisatie Therapie (CRT). Dit is een therapie die tegenwoordig wordt gebruikt bij patiënten met een niet-synchroon samentrekkende hartspier of met hartfalen. Momenteel heeft het gebruik van een pacemaker bij ongeveer een derde van deze patiënten niet het gewenste effect [31]. Er wordt vermoed dat dit onder meer komt doordat getracht wordt de hartspier elektrisch te stimuleren op locaties waar dood spierweefsel aanwezig is als gevolg van infarctie [32].

Voor de planning van een CRT-procedure is kennis nodig over de anatomie van de ventrikels en de atria, en over de anatomie van de coronaire venen, waardoor de

pacemaker-elektrode naar de hartspier wordt gevoerd. En er is kennis nodig over de locatie van littekenweefsel en de locaties in de hartspier die niet goed of niet-synchron samentrekken. Al deze informatie kan tegenwoordig met MRI worden verkregen. Met behulp van beeldanalyse zal deze informatie moeten worden afgeleid en vervolgens geïntegreerd moeten worden gevisualiseerd, zodat de interventioneel cardioloog de optimale stimulatielocatie kan bepalen en het beste pad kan kiezen om met de elektrode deze locatie te bereiken. Nadat de planning is uitgevoerd, zal deze samen met de visualisaties gebruikt kunnen worden, door deze tijdens de interventie te koppelen aan de op dat moment opgenomen x-ray beelden. Dit zal de cardioloog helpen om de pacemaker-elektrode naar de geplande locatie te navigeren [33] (figuur 12).



Figuur 12

Zijaanzicht van het linkerventrikel (schematisch) met planning van de plaatsing van een CRT-pacemaker-elektrode via de coronaire venen (stippellijn).

Automatische classificatie

Het geïntegreerd visualiseren van kwantitatieve analyseresultaten kan de snelheid en nauwkeurigheid van de interpretatie aanzienlijk verbeteren. We kunnen echter met uit de patroonherkenning bekende classificatietechnieken mogelijk nog een stap verdergaan, namelijk het automatisch detecteren van zieke gebieden in de hartspeer en het automatisch classificeren van het specifieke ziektebeeld. Dergelijke technieken worden al met succes ingezet voor de automatische detectie en classificatie van tumoren [34]. De toepassing van deze technieken op cardio-vasculaire MR-beelden is een nog grotendeels openstaand onderzoeksgebied. Hieraan zal de komende jaren onderzoek worden verricht in samenwerking met onder andere King's College London (St. Thomas Hospital), Technische Universiteit Delft en Philips Healthcare Best. In dit onderzoek zal ook bestudeerd worden wat de onnauwkeurigheid is in de kwantitatieve meetresultaten en de daarop gebaseerde classificaties. Daarnaast zal worden bestudeerd hoe deze onnauwkeurigheid het beste gevisualiseerd kan worden in combinatie met de toch al grote hoeveelheid andere gegevens.

De rol van modellering

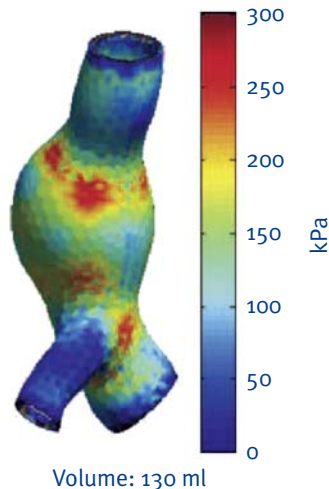
In het voorgaande heb ik u voorbeelden gegeven van hoe beeldanalyse kan bijdragen aan het verbeteren van de effectiviteit en efficiëntie van de zorg van cardiovasculaire patiënten. Maar beeldanalyse heeft natuurlijk ook zijn beperkingen. Zo is het meestal onmogelijk om op basis van alleen de analyseresultaten op patiëntspecifieke wijze nauwkeurig te voorspellen wat het huidige risico van de ziekte is, hoe de ziekte zich over de tijd zal ontwikkelen en wat het effect van therapie zal zijn.

Onderzoek naar methoden om het risico, het ziekteverloop en het effect van therapie te voorspellen, is het laatste decennium aanzienlijk geïntensiveerd. Er wordt geprobeerd deze voorspelling onder meer te bereiken door op zoveel mogelijk patiëntspecifieke wijze de cardiovasculaire processen en de toegepaste therapie numeriek te modelleren. Op de TU/e wordt bij de faculteit BMT dergelijk onderzoek verricht door de Cardiovasculaire Biomechanica groep van prof. Frans van de Vosse. Deze modellering kan niet zonder beeldanalyse, daar de patiëntspecifieke anatomie en kwantitatieve analyseresultaten, zoals de bloedstroomsnelheid in een vat, nodig zijn om de modellen te initiëren, dat wil zeggen: om generieke modellen werkelijk patiëntspecifiek te maken.

In mijn rol als Principal Scientist bij Philips Healthcare heb ik de afgelopen tien jaar op het gebied van de modellering in twee projecten met succes samengewerkt met de Cardiovasculaire Biomechanica groep. Een voorbeeld is het in de periode 2001 tot 2006 uitgevoerde, door SenterNovem (tegenwoordig Agentschap NL) gesubsidieerde Hemodyn project [35], dat als doel had de mechanische spanning in de wand van abdominale aorta aneurysma's op patiëntspecifieke wijze te schatten met behulp van computermodellen van de vaatwand. De hypothese was dat aortaruptuur met deze wandspanning beter te voorspellen is dan met het op dit moment gehanteerde diametercriterium. De derde projectpartner naast Philips en de TU/e was het Biomechanisch Laboratorium van de faculteit Biomedical Engineering van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Wij hebben in dit project laten zien dat het mogelijk is om patiëntspecifieke eindige elementen-modellen van de vaatwand van de aorta te construeren met behulp van beeldanalyse. Wij hebben deze modellen vervolgens gebruikt om met de computer de patiëntspecifieke mechanische wandspanning te schatten (figuur 13). Recent uitgevoerde klinische

studies leverden de eerste aanwijzingen dat deze patiëntspecifieke wandspanning significant correleert met de toename in de diameter van het aneurysma en dus mogelijk een aanwijzing is van een dreigende ruptuur [36].

In mijn nieuwe rol als deeltijdhoogleraar zal de samenwerking met de Cardiovasculaire Biomechanica groep zeker voortgezet en waar mogelijk verder versterkt worden. Ik denk hierbij vooral aan samenwerking in het kader van het Europese subsidiethema Virtual Physiological Human (VPH), een thema dat een groot aantal subsidieprogramma's afdekt waarin verbetering van de zorg met behulp van modellering wordt onderzocht en aan samenwerking in het kader van het recent door het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), Philips Research, Philips Healthcare en TU/e gevormde Institute for Diagnostic and Interventional Imaging (IDII).



Figuur 13

Gesimuleerde wandspanning (in kPa) in abdominaal aorta aneurysma (AAA).

Van algoritme naar klinische applicatie

Mijn leerstoel omvat ook onderzoek naar de klinische applicatie van medische beeldanalyse. Het proces om van een verzameling beeldanalyse algoritmen een werkelijk nuttige applicatie te maken is zeker niet triviaal, ik zal de belangrijkste aspecten nu kort bespreken.

Ten eerste zal de werking van elk van de algoritmen individueel bewezen moeten worden. Dit begint vaak in het image processing laboratorium met het testen van de algoritmen op softwarematig gegenereerde fantoombeelden of op beeldopnamen van hardware fantomen. Het voordeel van deze aanpak is dat de werking kan worden gekwantificeerd onder goed gecontroleerde omstandigheden, waarbij de te bereiken uitkomst ('ground truth') volledig bekend is. Het nadeel is dat fantoombeelden vaak verre van realistisch zijn in vergelijking met patiëntbeelden. Toch is deze aanpak zeer waardevol; het geeft een ondergrens aan de te verwachten onnauwkeurigheid van de algoritmen.

De volgende stap is het bewijzen van de werking van de individuele algoritmen op een voldoende grote verzameling recente patiëntbeelden. Om aan dit beeldmateriaal te komen, is een gestructureerde samenwerking noodzakelijk met klinische gebruikers van de applicatie waarvan de algoritmen deel uit zullen maken. Daarbij is het essentieel dat deze gebruikers niet alleen het beeldmateriaal beschikbaar stellen, maar ook de bijbehorende gewenste uitkomsten van de algoritmen leveren (de 'gouden standaard'). Een voorbeeld hiervan zijn manueel getekende contouren van het linkerventrikel, waarmee automatische segmentatie algoritmen geëvalueerd kunnen worden.

Er zijn tot op heden wereldwijd al veel evaluaties van algoritmen verricht en gepubliceerd. Toch is het vaak lastig om de werking van algoritmen goed met elkaar te vergelijken, daar deze evaluaties veelal worden verricht op verschillend beeldmateriaal, afkomstig van verschillende medische scanners, waarbij ook nog eens verschillende evaluatiemethoden worden gebruikt. De recent door de MICCAI (Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention) georganiseerde 'grand challenges', waarin onderzoekers worden uitgenodigd om beeldanalyse algoritmen te vergelijken op een van tevoren vastgestelde verzameling beelden met gouden standaard-uitkomsten, zijn een goede stap in de richting van een meer uniforme en gestandaardiseerde wijze van algoritme-evaluatie [37].

Het integreren van een verzameling gevalideerde algoritmen tot een werkelijk bruikbare klinische applicatie omvat een aantal stappen. Allereerst is het cruciaal om de door de klinische gebruiker gewenste functionaliteit goed in kaart te brengen. Dit omvat niet alleen de wensen met betrekking tot beeldanalyse algoritmen, maar ook wensen met betrekking tot de gebruikersinterface, de visualisatie van beelden en analyseresultaten, de opslag en rapportage van resultaten en de tijd die nodig is om de resultaten te verkrijgen. Uit de praktijk weet ik dat het onvoldoende rekening houden met deze zaken de positieve werking van beeldanalyse voor een groot deel teniet kan doen!

De volgende stappen zijn het realiseren en het valideren van een klinisch prototype waarin de gewenste functionaliteit is geïmplementeerd. Dit kan betekenen dat algoritmen opnieuw efficiënter moeten worden geïmplementeerd om aan eisen met betrekking tot hun snelheid te voldoen. Het is essentieel om de evaluatie uit te voeren met een duidelijke hypothese over wat de winst van de nieuwe functionaliteit zal zijn voor de patiëntzorg en is het essentieel om deze hypothese op een statistisch juiste wijze te toetsen. Tevens is het essentieel om de evaluatie uit te voeren met een voldoende groot aantal representatieve klinische partners, die allen in staat zijn voldoende beeldmateriaal te produceren en te analyseren. De uit de validatie verkregen resultaten zijn later van groot belang bij de introductie van de functionaliteit in een commercieel product. Organisaties zoals de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' (FDA) baseren hun goedkeuring voor productintroductie mede op basis van de uitkomst van klinische evaluaties.

De Biomedische Beeldanalyse groep van de TU/e is zelf niet direct geankerd in een academisch ziekenhuis. Verder ligt de focus van het TU/e-onderzoek vooral op algoritmen en minder op de volledige klinische applicatie. Om de algoritmen toch effectief te laten landen in toekomstige klinische applicaties is een goede samenwerking met zowel producenten van deze applicaties als met klinische partners essentieel. In mijn functies als deeltijdhoogleraar op de TU/e en Principal Scientist bij Philips kan ik hierin zeker een belangrijke rol spelen.

De laatste, misschien wel meest essentiële stap in de realisatie van succesvolle beeldanalyse applicaties is de brede acceptatie van deze applicaties door de klinische gebruikers. Deze moet worden verkregen door overtuigende publicaties van het nut van de applicatie in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften en door het opnemen van richtlijnen voor het gebruik van de applicatie in klinische consensus en richtlijndocumenten, geproduceerd door de clinicus vertegenwoordigende organisaties zoals de European Society of Cardiology (ESC) en de American Heart Association (AHA).

Uitdagingen voor de toekomst

Kort samengevat zie ik de volgende uitdagingen voor de toekomst. Door vergrijzing van de bevolking neemt de vraag naar medische zorg aanzienlijk toe. Daarnaast beschikken artsen over steeds meer informatie om de juiste zorg te bepalen. Om voor de toekomst goede en betaalbare zorg te waarborgen, zal deze effectiever en efficiënter moeten worden. Medische beeldanalyse kan hieraan belangrijk bijdragen.

Ik zal me richten op de analyse van cardiovasculaire beelden verkregen met de veelbelovende beeldmodaliteit MRI, met name op de meer nauwkeurige automatische bepaling van het volume van de ventrikels van het hart, van de lokale hartspierbeweging en van de hartspierdoorbloeding. Tevens zal ik me richten op de automatische detectie en classificatie van ziek hartspierweefsel en de zieke vaatwand en op gemakkelijk te interpreteren geïntegreerde visualisatie van de veelheid aan cardiovasculaire beeldanalyse en modelleringsresultaten. Ten slotte zal ik een brugfunctie vervullen naar de klinische validatie en toepassing van beeldanalyse algoritmen en applicaties in samenwerking met producenten, zoals Philips Healthcare, en met vooraanstaande klinische gebruikers.

Dankwoord

Ik wil deze rede afsluiten met het uitspreken van een dankwoord gericht aan allen die mij de afgelopen jaren op professioneel en/of persoonlijk vlak hebben bijgestaan.

Zeer erkentelijk ben ik prof. Frans Gerritsen, tot eind 2010 mijn directe leidinggevende bij Philips Healthcare en mijn voorganger als hoogleraar in de groep van prof. Bart ter Haar Romeny. Beste Frans, bij jou in de groep heb ik me optimaal kunnen ontwikkelen. Mede dankzij jouw inspirerende coaching heb ik binnen Philips kunnen groeien tot Principal Scientist en heb ik mijn klinische en wetenschappelijke netwerk kunnen opbouwen, wat een belangrijke rol heeft gespeeld bij mijn aanstelling als deeltijdhoogleraar.

Mijn directe collega's bij Philips Healthcare ben ik ook zeer dankbaar voor de fijne en productieve samenwerking in de afgelopen 14 jaar. Ik kan onmogelijk iedereen bij naam noemen, maar ik wil toch enkele personen specifiek vermelden. In de eerste plaats zijn dat de personen met wie ik binnen de Clinical Science en Advanced Development groep van de Business Unit Clinical Informatics intensief heb samengewerkt op het gebied van de cardiovasculaire beeldanalyse: Gilion Hautvast, Hubrecht de Blik, Pierre Ermes, Ursula Kose, Raymond Habets, Jeroen Sonnemans, Joost Peters, Javier Olivan Bescos, Steven Lobregt, Kees Visser en Rutger Nijlunsing. Maar ik wil ook alle andere collega's van deze groep en van de andere groepen in Clinical Informatics zeer bedanken voor de fijne en zeer productieve samenwerking. Met hen heb ik fantastische resultaten kunnen bereiken, zoals de zeer succesvolle software beeldanalyse applicaties Cardiac en Vessel Explorer en de vele daaraan gelieerde patenten en wetenschappelijke publicaties. Maar ook wil ik noemen de cardiovasculaire MR Clinical Scientists in de groep van Ruud de Boer, met name Marc Kouwenhoven, Jouke Sminck en Liesbeth Geerts en de EP Principal Scientist Geert Gijsbers en zijn team, die essentieel hebben bijgedragen aan het opzetten van de broodnodige klinische contacten. Sinds 1 januari 2011 maak ik binnen Philips zelf deel uit van de MR Clinical Science afdeling, ik ben mijn direct leidinggevende Olaf Such zeer erkentelijk voor de steun die hij me geeft bij het uitoefenen van mijn hoogleraarschap.

Ik dank mijn TU/e-collega's prof. Bart ter Haar Romeny, dr. Anna Vilanova, dr. Andrea Fuster, dr. Hans van Assen, prof. Luc Florack en dr. Remco Duits voor de voortreffelijke wijze waarop ik ben ontvangen en heb kunnen integreren in hun Biomedische Beeldanalyse groep. Al voor mijn aanstelling tot hoogleraar werkten wij zeer goed samen. Deze samenwerking is het laatste jaar beduidend intensiever geworden, wat in de toekomst zeker zijn vruchten zal afwerpen.

In de afgelopen tien jaar heb ik op het gebied van de cardiovasculaire beeldanalyse en modellering intensief samengewerkt met veel klinici en vele academische onderzoekers. Ook zij hebben belangrijk bijgedragen aan de eerder beschreven bereikte resultaten. Ik wil hier in het bijzonder noemen prof. Max Viergever en zijn medewerkers van het Image Sciences Institute van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, en voormalig medewerker van deze groep Wiro Niessen, nu hoogleraar aan het Erasmus MC Rotterdam. Ook wil ik noemen prof. Eduard Gröller en zijn team van de Technische Universität Wien, prof. Jos Spaan en zijn team van de Universiteit van Amsterdam, prof. Eike Nagel en zijn collega's van King's College London, prof. Ton van der Steen en zijn team van het Erasmus MC Rotterdam en prof. Frans van de Vosse en zijn medewerkers van de Cardiovasculaire Biomechanica groep van de TU/e.

Het leven bestaat natuurlijk niet alleen uit werk. In mijn schaarse vrije tijd houd ik me vooral bezig met muziek, zowel organisatorisch als uitvoerend. Ik ben mijn vele muzikale vrienden en vriendinnen van het Philips' Philharmonisch Koor, waarvan ik de eer heb voorzitter te zijn, zeer dankbaar voor de vele mooie zowel inspannende als ontspannende muzikale momenten.

Het is ook de muziek waardoor en waarin mijn partner Patricia Smulders en ik elkaar hebben gevonden. Lieve Patricia, ik ben jou en je dochter Willemijn erg dankbaar voor de vele fijne momenten die we hebben gedeeld in de afgelopen jaren. Mijn baan bij Philips, mijn deeltijdhoogleraarfunctie én mijn voorzitterschap van het Philipskoor vergen een aanzienlijke tijdsinvestering, waardoor er perioden zijn waarin wij weinig samenzijn. Ik ben je heel dankbaar voor je begrip hiervoor en voor de steun die je me geeft.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. A. de Jong en C. van Duin, 'Regionale prognose 2009-2040: vergrijzing en omslag van groei naar krimp', CBS rapport Bevolkingstrends, 4^e kwartaal 2009.
2. A. Blokstra et al. 'Vergrijzing en toekomstige ziektelast: Prognose chronische ziekteprevalentie 2005-2025', Rapport nr. 260401004 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2007.
3. T. Berretty et al. 'Toekomstige personeelsknelpunten in zorg en welzijn: verkenning en oplossingen', Rapport SEOR Erasmus School of Economics, december 2009.
4. F. van der Velde en W. van der Windt, 'De lange termijn vraag naar en het aanbod van personeel in de zorg', Rapport Onderzoeksprogramma Arbeidsmarkt Zorg en Welzijn (OAZW), Prismant, februari 2010.
5. G.J. Kommer et al. 'Trends en verkenningen van kosten van ziekten – Zorg voor euro's', Rapport nr. 270751013 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2006.
6. I. Vaartjes et al. 'Hart- en vaatziekten in NL 2009, Cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte', Rapport Nederlandse Hartstichting.
7. D.C. Levin et al. 'Recent Trends in Utilization of Cardiovascular Imaging: How Important are they for Radiology', Int J Cardiovasc Imaging 2005;25:149–151.
8. R.V. Hendel et al. 'ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging', J Am Coll Cardiol 2006;48(7):1475–1497.
9. G.L.T.F. Hautvast et al. 'Automatic Contour Propagation in Cine Cardiac Magnetic Resonance Images', IEEE Trans Med Im 2006; 25(11):1472–1482.
10. E. Nagel et al. 'Non-Invasive Diagnosis of Ischemia-Induced Wall-Motion Abnormalities with the Use of High-Dose Dobutamine Stress MRI – Comparison with Dobutamine Stress Echocardiography', Circulation 1999;99:763–770.
11. J.L. Anderson et al. 'Normal Cardiac Magnetic Resonance Measurements and Interobserver Discrepancies in Volumes and Mass Using the Papillary Muscle Inclusion Method', The Open General and Internal Medicine Journal 2007;1:6–12.

12. N.F. Osman et al. 'Cardiac Motion Tracking Using CINE Harmonic Phase (HARP) Magnetic Resonance Imaging', *Magn Res in Med* 1999;42:1048–1060.
13. J. Lotz et al. 'Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation', *RadioGraphics* 2002; 22:651–671.
14. A.H. Aletras et al. 'High-Resolution Strain Analysis of the Human Heart with Fast-DENSE', *Journal of Magnetic Resonance* 1999;140:41-57.
15. M.B. Stegmann et al. 'Unsupervised Motion-Compensation of Multi-Slice Cardiac Perfusion MRI', *Medical Image Analysis* 2005;9:394-410.
16. J. Milles et al. 'Fully Automated Motion Correction in First-Pass Myocardial Perfusion MR Image Sequences', *IEEE Trans Med Im* 2008;27:1611-1621.
17. N. Al-Saadi et al. 'Noninvasive Detection of Myocardial Ischemia from Perfusion Reserve based on Cardiovascular Magnetic Resonance', *Circulation* 2000;101:1379– 1383.
18. K.M. Choi et al. 'Coronary Magnetic Resonance Angiography for the Detection of Coronary Stenosis', *Circulation* 2001;104:1101–1107.
19. E. Dikici et al. 'Quantification of Delayed Enhancement MR Images', in *Proceeding Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)* 2004: 250–257.
20. C. Ciofalo et al. 'Automatic Myocardium Segmentation in Late-Enhancement MRI,' in *Proceeding IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)* 2008: 225–228.
21. A.T. Yan et al. 'Characterization of the Peri-Infarct Zone by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Predictor of Post-Myocardial Infarction Mortality', *Circulation* 2006;114:32–39.
22. A. Schmidt et al. 'Infarct Tissue Heterogeneity by Magnetic Resonance Imaging Identifies Enhanced Cardiac Arrhythmia Susceptibility in Patients With Left Ventricular Dysfunction', *Circulation* 2007;115:2006–2014.
23. O.M. Weber et al. 'Whole-Heart Steady-State Free Precession Coronary Artery Magnetic Resonance Angiography', *Magn Res in Med* 2003;50:1223–1228.
24. W.Y. Kim et al. 'Coronary Magnetic Resonance Angiography for the Detection of Coronary Stenosis', *N Engl J Med* 2001;345:1863–1869.
25. K. C. Briley-Saebo et al. 'Magnetic Resonance Imaging of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: Current Imaging Strategies and Molecular Imaging Probes', *J Magn Res Im* 2007;26:460–479.
26. M. Naghavi et al. 'From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I', *Circulation* 2003;108:1664–1672.

27. M.D. Cerqueira et al. 'Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart', *Circulation* 2002;105:539–542.
28. M. Termeer et al. 'CoViCAD: Comprehensive Visualization of Coronary Artery Disease', *IEEE Trans Vis and Comp Graph* 2007;13(6):1632–1639.
29. D. Hill et al. 'Medical Image Registration', *Physics in Medicine and Biology* 2001;46(3):R1–R45.
30. T. Makela et al. 'A Review of Cardiac Image Registration Methods', *IEEE Trans Med Im* 2002;21(9):1011–1021.
31. E.S. Chung et al. 'Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial', *Circulation* 2008;117:2608–2616.
32. S. Chalil et al. 'Late Gadolinium Enhancement-Cardiovascular Magnetic Resonance as a Predictor of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy', *Europace* 2007; 9:1031–1037.
33. S.G. Duckett et al. 'Advanced Image Fusion to Overlay Coronary Sinus Anatomy with Real-Time Fluoroscopy to Facilitate Left Ventricular Lead Implantation in CRT', *PACE* 2010; 1–9, doi: 10.1111/j.1540–8159.2010.02940.x. (Epub ahead of print).
34. S. Halligan et al. 'CT Colonography in the Detection of Colorectal Polyps and Cancer: Systematic Review Meta-Analysis, and Proposed Minimum Data Set for Study Level Reporting', *Radiology* 2005;237(3):893–904.
35. M. Breeuwer et al. 'Towards Patient-Specific Risk Assessment of Abdominal Aortic Aneurysm', *Med Biol Eng Comput* 2008;36(11):1085–1095.
36. L. Speelman et al. 'The Influence of Wall Stress on AAA Growth and Biomarkers', *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39(4):410–416.
37. M. Schaap et al. 'Standardized Evaluation Methodology and Reference Database for Evaluating Coronary Artery Centerline Extraction Algorithms', *Medical Image Analysis* 2009;13:701–714.

Curriculum vitae

Prof.dr.ir. Marcel Breeuwer is per 1 december 2009 benoemd tot deeltijdhoogleraar Cardiovasculaire Beeldanalyse Algoritmiek en Klinische Applicatie Software aan de faculteit Biomedische Technologie van de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e).

Prof.dr.ir. Marcel Breeuwer studeerde in 1982 af als elektro-technisch ingenieur aan de Technische Universiteit Delft bij de vakgroep Informatietheorie. In 1985 promoveerde hij aan de Vrije Universiteit Amsterdam bij de groep Experimentele Audiologie (geleid door prof.dr.ir. Reinier Plomp) van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van de faculteit Geneeskunde. Zijn promotieonderzoek betrof de vraag welke informatie volledig doven toegevoegd moet krijgen aan het lipbeeld om spraak te kunnen verstaan. Van 1985 tot 1997 verrichte hij bij Philips Research Eindhoven onderzoek naar data-compressie van digitale audio, video en medische beelden. In 1997 maakte hij de overstap naar Philips Healthcare, waar hij momenteel, naast zijn aanstelling als deeltijdhoogleraar aan de TU/e, werkzaam is als Principal Scientist op het gebied van beeldanalyse binnen de afdeling MR Clinical Science.

Colofon

Productie

Communicatie Expertise
Centrum TU/e

Fotografie cover

Rob Stork, Eindhoven

Ontwerp

Grefo Prepress,
Sint-Oedenrode

Druk

Drukkerij Snep, Eindhoven

ISBN 978-90-386-2510-2
NUR 954

Digitale versie:
www.tue.nl/bib/

Bezoekadres

Den Dolech 2
5612 AZ Eindhoven

Postadres

Postbus 513
5600 MB Eindhoven

Tel. (040) 247 91 11
www.tue.nl



Technische Universiteit
Eindhoven
University of Technology