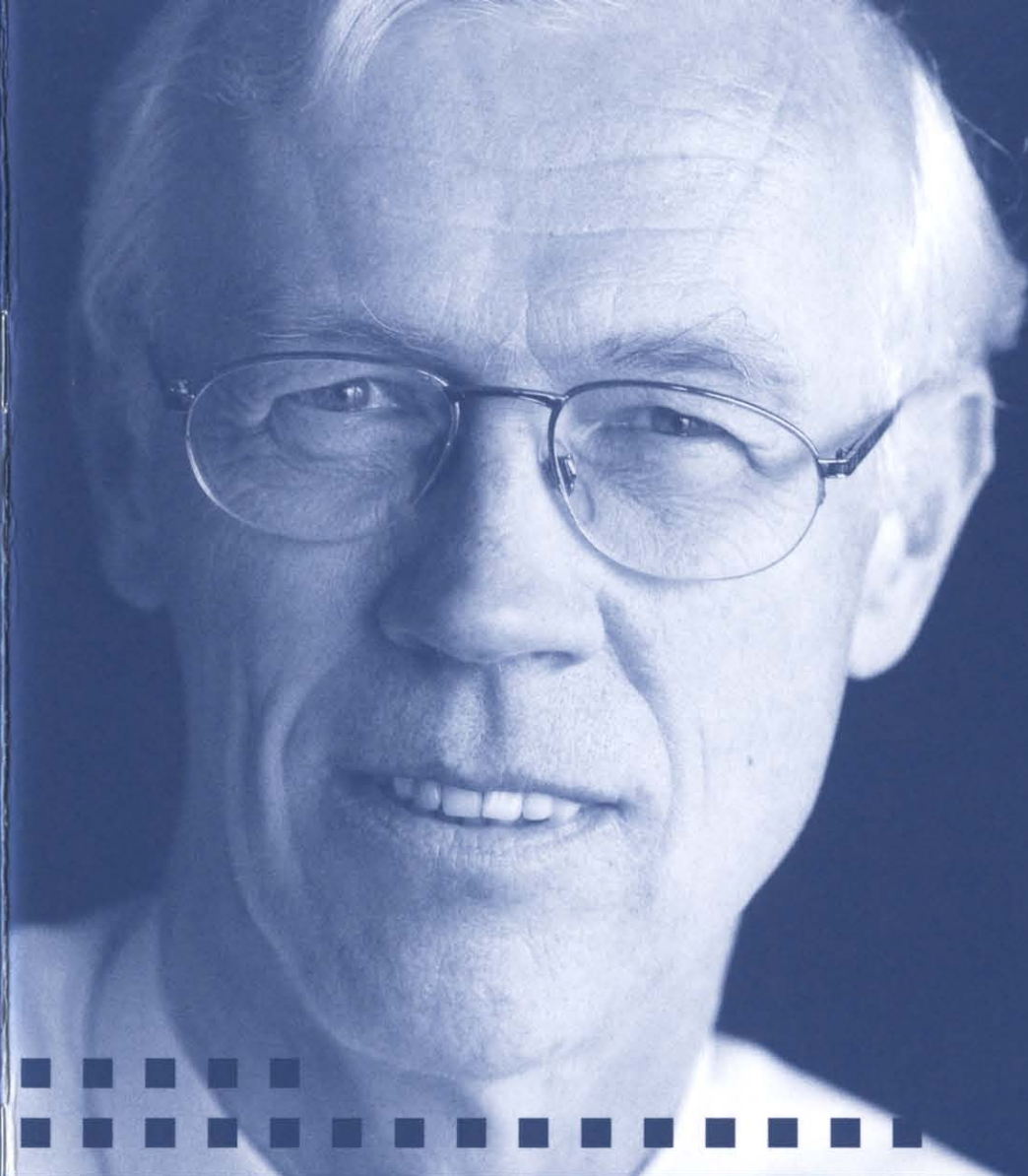




*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 90-7569112-2

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam
Erasmus

MENS EN TECHNIEK IN BEELD

A.M. VOSSEPOEL

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 0328

Oplage 800
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

MENS EN TECHNIEK IN BEELD

REDE

uitgesproken ter gelegenheid van
het aanvaarden van het hoogleraarschap
Medische Beeldverwerking in de Radiologie
aan het Erasmus MC te Rotterdam
op 15 oktober 2004

door

A.M. VOSSEPOEL

ISBN 90-75691-12-2

© A.M. Vossepoel, oratiereeks Erasmus MC
November 2004

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

De titel van mijn leeropdracht is Medische Beeldverwerking in de Radiologie. Ongetwijfeld is het niet voor alle aanwezigen meteen duidelijk wat dat inhoudt. We zijn hier bijeen met een zeer heterogeen gezelschap:

- medici, overwegend uit Rotterdam,
- technici overwegend uit Delft,
- en familie en vrienden, overwegend uit het hele land.

Ik zal mijn best doen om in de komende 40 minuten te bereiken dat eenieder enig idee heeft.

Om te beginnen: ik ben niet uit de geneeskunde afkomstig, maar opgeleid als fysicus in Leiden. Sinds 15 jaar maak ik deel uit van de groep Quantitative Imaging van de Technische Universiteit Delft. Aan die universiteit blijf ik overigens het grootste deel van de tijd verbonden, als universitair hoofddocent.

Voor wat betreft de beeldverwerking bestond er behoefte aan een verbinding tussen het technische en natuurwetenschappelijke onderzoek in Delft, enerzijds, en de toepassingen in de geneeskunde in Rotterdam, anderzijds. Wellicht de belangrijkste reden voor de instelling van mijn leerstoel is het versterken van die verbinding. Ik kom daar later nog op terug.

Inleiding

Maar laat ik u eerst een overzicht geven van wat u te wachten staat. Om te beginnen een paar begrippen: Wat is een beeld en wat is beeldverwerking? Dan vertel ik in het algemeen iets over digitale beelden: aspecten als bemonstering, resolutie en signaal-ruis verhouding. Vervolgens probeer ik aan te geven: waarom beeldverwerking, en dan met name bij medische beelden. Dan bespreek ik de consequenties van de keuzen bij bemonsteringsdichtheid en resolutie. Daarna presenteer ik u de belangrijkste onderwerpen van ons onderzoek, met een aantal voorbeelden. Tenslotte wil ik dan nog aandacht besteden aan de invoering van nieuwe technieken, aan het onderwijs, en, last but not least, aan de mensen.

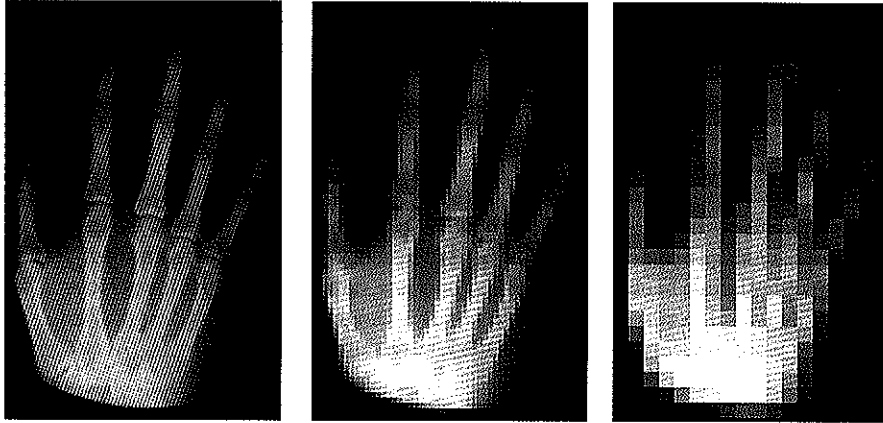
De eerste vraag is natuurlijk: Wat bedoelen we met beelden? We maken onderscheid tussen enerzijds analoge beelden, waarin alle waarden voor posities en kleuren mogelijk zijn; en anderzijds digitale beelden, bemonsterd op vaste, nauwkeurig bepaalde posities en waarden. Die waarden zijn getallen, geen kleuren. Omgekeerd kunnen die getallen wel als kleuren worden weergegeven, maar alle kleuren zijn bedacht.

De volgende vraag is dan natuurlijk: Wat bedoelen we precies met Beeldverwerking? Als kern van de beeldverwerking beschouwen we in de Delftse groep Quantitative Imaging "Meten in beelden". Dit in navolging van het fameuze citaat van de Leidse fysicus Kamerlingh Onnes: "Door meten tot weten". Met het meten streven we natuurlijk naar objectiviteit en consistentie, maar dan moet je wel goed weten wat je meet, en de kwaliteit van het beeld moet de meting mogelijk maken.

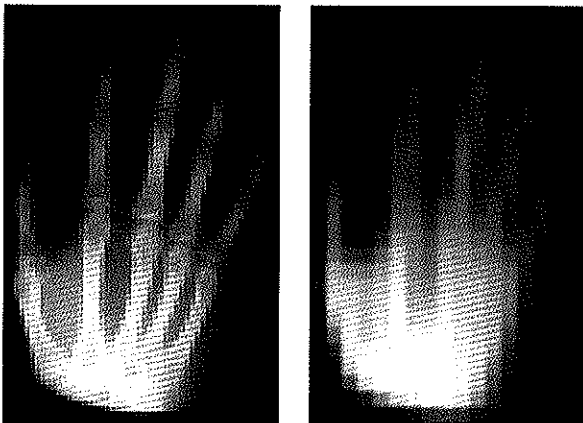
Er bestaat dan ook een gezegde in het vakgebied van de Medische Beeldverwerking, van een iets minder bekende onderzoeker: "Goede beeldvorming is effectiever dan goede beeldverwerking". |¹ Strikt genomen betekent die nadruk op meten, dat het kijken naar het beeld, het kwalitatieve aspect, minder belangrijk wordt. Het gaat niet zo zeer om mooie plaatjes, maar om zoveel mogelijk informatie uit het beeld te halen. Hoe gaat dat in zijn werk?

Digitale Beelden

Laat ik mij om te beginnen beperken tot digitale beelden, d.w.z. beelden waarvan op nauwkeurig bepaalde posities telkens een bepaalde waarde gemeten is.



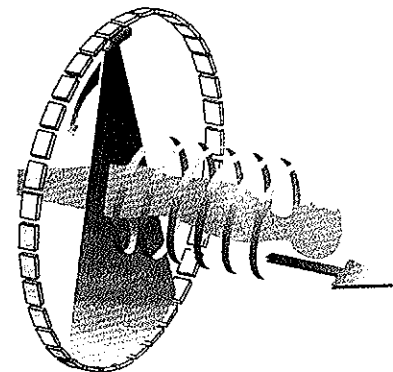
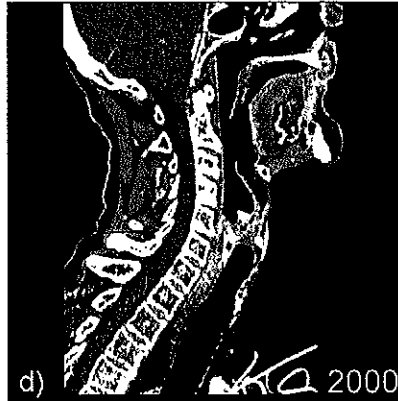
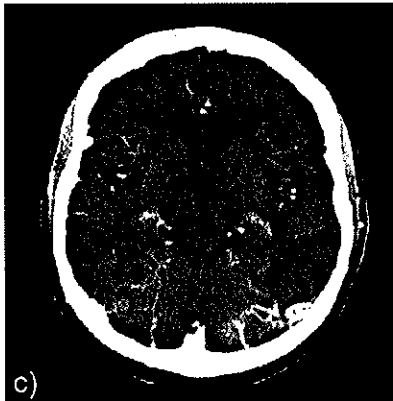
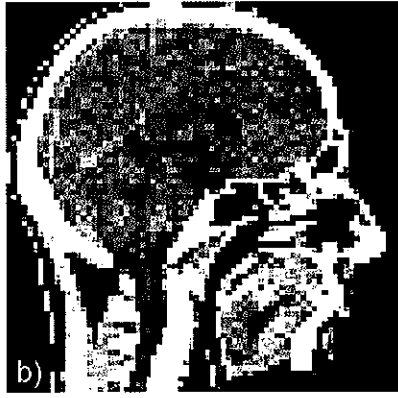
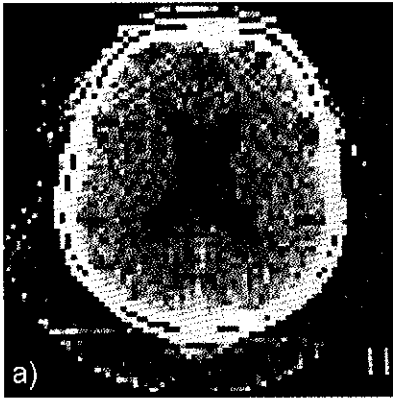
Als men een beeld digitaliseert, moet men een bepaalde, voldoende grote bemonsteringsdichtheid kiezen: het aantal beeldelementen of pixels per lengte-eenheid. In dit beeld zijn dat ongeveer 10 pixels per cm. Een factor 3 grovere bemonstering geeft dan een nogal "blokkerig" resultaat. Vergroven we de bemonstering nog eens – met een factor 4 – dan is het oorspronkelijke beeld nauwelijks meer herkenbaar.



Men kan tegenwerpen dat dit ook komt door het "blokkerige" karakter van het gereconstrueerde beeld. Dat "blokkerige" kan men wel verwijderen door een mooiere reconstructietechniek te gebruiken, maar dat leidt dan alleen maar tot wat men in de microscopie "lege vergroting" noemt: De details kan men niet terughalen!

Maar als die digitalisering afbreuk doet aan de nauwkeurigheid, waarom zou men het dan doen? In de eerste plaats, omdat de beelden die afkomstig zijn van CT- of MRI-scanners, nu eenmaal digitaal zijn. Maar dat heeft op zijn beurt natuurlijk ook een goede reden, en die is, dat alleen digitale verwerking op de computer kan garanderen dat zowel opslag als bewerking exact reproduceerbaar zijn. Als een kas, die tot op de cent nauwkeurig klopt.

Wanneer het beeld gedigitaliseerd wordt, dan is daarna het beeld alleen nog maar een matrix van getallen: grote getallen voor de lichte gedeelten, kleine getallen voor de donkere. Daarmee gaat de beeldverwerker dan aan de slag. Zo is een CT-beeld – berekend met een ingewikkelde reconstructie uit een paar honderd projecties met behulp van Röntgen straling – altijd digitaal. Op de beelden van de eerste CT scanners was dat, met 80 x 80 pixels, nog duidelijk te zien. Nu zijn er dikwijls 1024 x 1024 pixels, en dan nog meerdere – tegenwoordig zelfs 64 – plakken tegelijk, met 3 omwentelingen per seconde, zoals met de moderne spiraal CT scanners. De resolutie – van 25 pixels per cm – is niet alleen zo hoog in het vlak van de scanner, maar kan ook in de vlakken loodrecht daarop zo hoog zijn. (Illustratie ontleend aan [?]).



Een ander aspect van de beeldkwaliteit bij de scanners die in de radiologie gebruikt worden, is de verhouding tussen signaal en ruis – tussen wat men wel, en wat men niet wil zien: die verhouding wordt beter, naarmate er meer straling gebruikt is om het beeld op te nemen. De stralingsbron kan dan of met meer intensiteit, of langer zijn gebruikt.

Toch zijn er twee belangrijke redenen om weinig straling te gebruiken:

- Als er ioniserende straling wordt gebruikt, zoals bij Röntgen of CT, dan streeft men naar een zo laag mogelijke stralingsbelasting voor de patiënt, waarbij toch een juiste diagnose kan worden gesteld.
- Ook als de straling waarmee het beeld wordt gevormd volkomen onschadelijk is, zoals de radiogolven bij MRI, dan zal men de duur van de opname zoveel mogelijk willen beperken.

Dit om te voorkomen dat de patiënt onnodig lang onbeweeglijk moet blijven, bij voorbeeld de adem inhouden.

Beeldverwerking

Wat zijn nu de redenen om Beeldverwerking toe te passen?

Ten eerste, om minder afhankelijk te zijn van toeval bij de waarneming, veroorzaakt, bij voorbeeld, door ruis uit apparaat of omgeving.

Ten tweede, om de diagnostiek te ondersteunen:

- door middel van verbetering en visualisatie, door details “in het oog springend” zichtbaar te maken;
- door middel van analyse en metingen, waarbij details overigens niet “in het oog springend” zichtbaar hoeven te zijn;
- door middel van registratie met andere of oudere beelden;
- door hulp bij interpretatie en classificatie.

Ten derde, om zeer grote datasets te kunnen hanteren.

Daarbij moet men denken aan CT- of MRI-volumina of tijdreeksen daarvan. Maar ook aan de enorme hoeveelheid beeldmateriaal die her en der in het Erasmus MC in het systeem zit: De afdeling radiologie produceert alleen al zo'n 15 Terabyte per jaar aan beelden. Dat is net zoveel als het hele jaar door, dag en nacht, elke twee seconden, een Megabyte. In de loop van deze oratie zal ik u voorbeelden geven van deze onderwerpen, maar eerst wil ik nog even met u kijken naar de consequenties van de keuzen bij bemonsteringsdichtheid en resolutie.

De resolutie van de scanners wordt steeds maar groter. Dat is een positieve ontwikkeling, want: Om geen details te verliezen, moet men de bemonsteringsdichtheid, het aantal pixels per cm, zo groot kiezen, dat die geen afbreuk doet aan de maximaal haalbare scherpte van het apparaat.

Pas wanneer het oppervlak of de inhoud van elk beeld-element zo klein is, dat men het als homogeen mag beschouwen, is men gevrijwaard van deze fout. Bij de CT-scanner – die gebruik maakt van Röntgen transmissie – kan men bovendien voorspellen dat men bij een te lage bemonsteringsdichtheid systematisch een te lage absorptie meet: dan raakt er dus absorberend materiaal “zoek”.

De consequentie moet dus zijn, dat een hoge bemonsteringsdichtheid, of “resolutie”, zeer gewenst is. Maar zo'n hoge resolutie heeft ook zijn prijs: Het signaal moet immers worden verdeeld over meer pixels, dus of de signaal-ruis verhouding verslechtert, of er is meer straling nodig, en dat is belastend voor de patiënt.

Bovendien is er meer geheugen- en reken-capaciteit nodig: bij verdubbeling van de bemonsteringsdichtheid, bij voorbeeld, is voor drie-dimensionale objecten acht maal zoveel geheugen nodig, en ook de benodigde rekentijd neemt met minstens een factor acht toe.

Gelukkig is in de afgelopen 40 jaar de reken- en geheugencapaciteit van de gebruikte computers enorm – met een factor miljoen of meer – toegenomen. Dus als het rekenen nu te lang gaat duren, dan kan men met vertrouwen naar de toekomst kijken. Sprekend over de toekomst: laten we kijken naar het soort onderzoek dat we nu en in de nabije toekomst willen uitvoeren.

Onderwerpen van Onderzoek

Dat zijn in de eerste plaats de de gebruikers *interfaces*. Dat zijn onderdelen die heel belangrijk zijn voor de radioloog.

Dan is er de beeld segmentatie, dat wil zeggen het isoleren van de objecten die van belang zijn, en vervolgens natuurlijk het meten aan die objecten. De segmentatie en het meten gebeurt meestal drie-dimensionaal, maar dat kan natuurlijk even goed vier- of zelfs hoger dimensionaal zijn, wanneer men ook de tijd als dimensie een rol laat spelen.

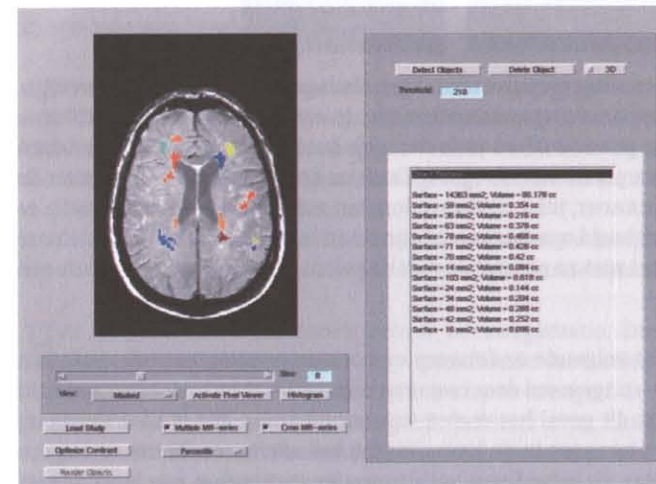
Een volgend soort onderzoek betreft beeldregistratie. Die is nodig wanneer bij voorbeeld hetzelfde orgaan met verschillende apparaten of methoden is afgebeeld, en we de verkregen informatie in één beeld willen samen brengen, de zgn. data fusie.

Als de tijd een rol speelt, komen we op de analyse van beeldreeksen: veel afwijkingen zijn alleen te vinden omdat ze anders reageren op een aangebrachte verandering, bij voorbeeld het inbrengen van een contrastvloeistof. Daarmee kunnen dan de ontwikkeling, en de functie – beide zo typerend voor medische beelden – zichtbaar gemaakt worden. Door bij voorbeeld beelden van elkaar af te trekken, valt weg wat constant blijft, en worden de plaats en de aard van de veranderingen zichtbaar. Let wel: als men beelden van elkaar wil aftrekken, dan moeten die beelden wel precies over elkaar heen vallen. Dan speelt de registratie dus weer een rol.

Tenslotte is er de visualisatie, ook heel belangrijk voor de radioloog. Op al deze onderwerpen kom ik nu terug met voorbeelden.

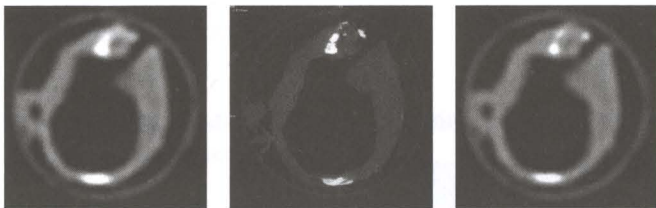
Voorbeelden

Ik geef u een eerste voorbeeld van een gebruikers interface voor metingen ³.



Hier betreft het metingen aan afwijkingen in het brein, zogenaamde *lesies*. De afwijkingen zijn eerst gedetecteerd en gesegmenteerd, en vervolgens wordt het oppervlak en het volume van elke afwijking automatisch berekend. Het gebruikers interface biedt de arts de mogelijkheid, om de automatisch gesegmenteerde afwijkingen eventueel te kunnen corrigeren: te verwijderen, aan te passen of aan te vullen. Het resultaat van beeldverwerking is immers nooit volmaakt betrouwbaar. Het heeft dus geen zin om te streven naar volledig automatische procedures. Beter kan men van stond af aan de mogelijkheid van correctie inbouwen.

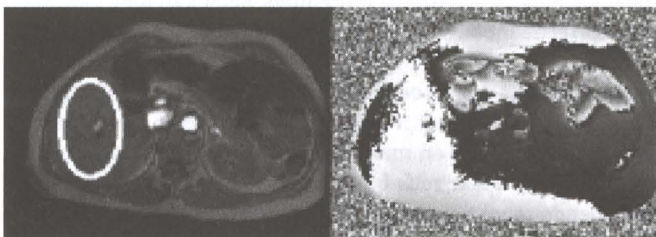
Het volgende voorbeeld – van ons onderzoek naar betere segmentatie – betreft de analyse van plaques in bloedvaten ⁴. Het is belangrijk om te weten hoe gevaarlijk zo'n aangroei is op of in de vaatwand is. Een maat daarvoor is het aantal en de vorm van kalkrijke deeltjes in die plaque, maar zelfs bij een optimale instelling van de CT scanner is het beeld onvoldoende scherp om het aantal en de vorm van die deeltjes te bepalen.



In het experiment is een uitgerepareerd stukje halsslager óók gescand in een zgn. Micro-CT, een speciaal apparaat, waar een mens niet in zou passen. Die micro-CT scan is veel scherper dan een gewone CT en er is dan ook duidelijk te zien dat er bovenin drie kalkdeeltjes zitten, in plaats van één grote. Door nu de beschikbare kennis over de beeldvorming in de CT scanner, juist op de randen van zulke kalkdeeltjes, ten volle te benutten, kunnen we het beeld opscherpen: er zijn nu inderdaad bovenin drie kleinere deeltjes te zien. Het is wel niet zo scherp als met de micro-CT, maar het geeft toch een veel realistischer beeld.

Dan kom ik nu op het volgende onderwerp van ons onderzoek. Dit onderzoek aan MRI-Thermometrie – uitgevoerd door twee van onze promovendi – is een voorbeeld van meten in beelden, in dit geval het meten van temperatuur. Dat is heel nuttig bij warmtebehandeling van tumoren in de lever. Daarbij benadert men de tumor via een bloedvat met een katheter, en vervolgens verhit men de tumor met een laser of met kortegolfstraling, zo heet en zo lang tot het weefsel vernietigd is. Ongeveer zoals dat gaat bij het koken van een eitje, alleen dan bij ruim 60 °C.

De bedoeling is natuurlijk om alleen het tumorweefsel te vernietigen, en het omringende gezonde weefsel zoveel mogelijk te sparen, net als bij bestraling, in de radiotherapie. Om te kunnen vaststellen of dat doel ook werkelijk bereikt wordt, moet de temperatuur rondom het uiteinde van de katheter gemeten kunnen worden, en dat kan met behulp van een speciale MRI techniek ⁵.



Een MRI scanner levert namelijk – naast het gebruikelijke beeld – nog een soort bijproduct van de beeldreconstructie, het zogenaamde fase-beeld. Een aantrekkelijk aspect van dit fase-beeld is dat het gevoelig is voor veranderingen in temperatuur. Weliswaar niet erg gevoelig – de resonantiefrequentie verandert ongeveer één op honderd miljoen per graad Celsius – maar meetbaar. Maar dat beeld is ook gevoelig voor beweging – bij voorbeeld van de ademhaling – en voor inhomogeniteiten in het magneetveld van de MRI scanner. Gelukkig is het magneetveld in zo'n scanner met allerlei hulpspoelen

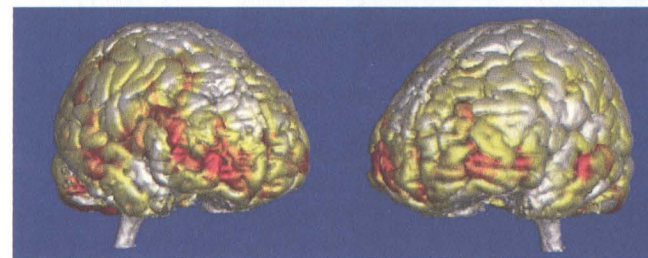
buitengewoon homogeen gemaakt, met afwijkingen kleiner dan één op een miljoen, maar toch groot ten opzichte van het verschijnsel dat men wil meten, zeker als de patiënt beweegt. Ook is de duur van de behandeling zo lang, in de orde van een kwartier, dat van de patiënt moeilijk gevraagd kan worden om zijn of haar adem zo lang in te houden. Dat betekent dat het verschil in fase vóór en tijdens de behandeling gemeten moet worden in een bewegend beeld – zoiets als schieten op een bewegend doel ⁶.

In het filmpje is een zgn. ex-vivo experiment weergegeven met een varkenslever. Die is heen en weer bewogen, bij wijze van ademhaling, tijdens de verhitting met een laser katheter. In de omgeving van de punt van die katheter is de temperatuur gemeten, en die is in een grafiekje te volgen. Na ongeveer een kwartier is de laser uitgezet, en dan ziet men de temperatuur weer dalen.

Wanneer het lukt om deze – minimaal-invasieve – werkwijze geschikt te maken voor klinische toepassing, dan kan de patiënt een belastende operatie bespaard blijven.

Een volgend soort onderzoek betreft beeldregistratie. Die is nodig wanneer bijvoorbeeld hetzelfde orgaan met verschillende methoden is afgebeeld, en we de verkregen informatie in één beeld willen samen brengen, de zgn. data fusie. Daarvoor moet men de beelden zo goed mogelijk passend over elkaar heen leggen. Dit doet enigszins denken aan de behandeling die Procrustes, een figuur uit de Griekse mythologie, zijn gasten liet ondergaan: Als ze te kort waren voor het aangeboden bed, dan rekte hij ze op; waren ze te lang, dan kapte hij de overstekende delen af.

In de beeldverwerking volgt men niet exact dit voorschrift, maar wel worden bij de zgn. Procrustes analyse de beelden op elkaar aangepast, met achtereenvolgens translatie, rotatie, en schaling. Daarna zijn de verschillen, of juist de overeenkomsten, beter zichtbaar.



Een eenvoudig voorbeeld van registratie en data fusie is de combinatie van een MRI-scan met een SPECT-scan van het brein ⁷. SPECT staat voor Single Photon Emission Computed Tomography, een techniek uit de Nucleaire Geneeskunde, waarbij in dit geval verhoogde activiteit in de hersenen zichtbaar gemaakt kan worden. Die verhoogde activiteit uit het SPECT-beeld is nu als kleur over het MRI beeld heen gelegd. Aan dit voorbeeld is ook te zien, dat bij de visualisatie beide oorspronkelijke transmissiebeelden worden omgezet in reflectiebeelden: daaraan zijn we als kijker immers het meest gewend.

In de medische beeldverwerking is men dikwijls benieuwd naar het verschil tussen opeenvolgende beelden, opgenomen met tussenruimten van seconden, uren, of maanden, soms met hetzelfde beeldvormende apparaat, soms met verschillende apparaten. Om die beelden te vergelijken is ook een exacte registratie van de verschillende beelden nodig. Ik geef u een voorbeeld van de ontwikkeling van registratietechnieken bij analyse van beeldreeksen. Bij de diagnose van tumoren in de borst met MRI gebruikt men de zgn. perfusie-methode. Deze is gebaseerd op het feit dat in een tumor meestal betrekkelijk snel een overvloedig vaatstelsel groeit, dat de tumor van bloed moet voorzien. Dit noemt men vascularisatie van de tumor.

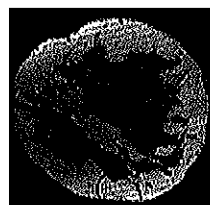
Wanneer men nu een contrastmiddel voor MRI plaatselijk in de bloedbaan brengt, zal de tumor, door zijn rijkelijke doorbloeding, eerder het contrast laten zien dan de omliggende weefsels. Dit zichtbaar worden van het contrastmiddel noemt men de "wash-in". Door de rijkelijke doorbloeding van de tumor zal het contrastmiddel, bij de zgn. "wash-out", ook eerder verdwijnen dan in de omliggende weefsels. Dit verschil met de omgeving in opname- en afgiftesnelheid kan men zichtbaar maken door geschikt gekozen beelden uit de reeks van elkaar af te trekken.



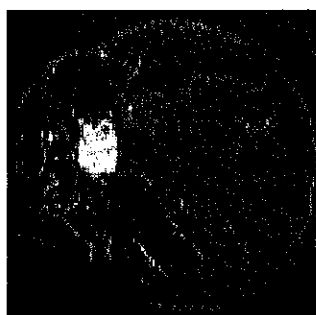
A: beeld vóór contrast



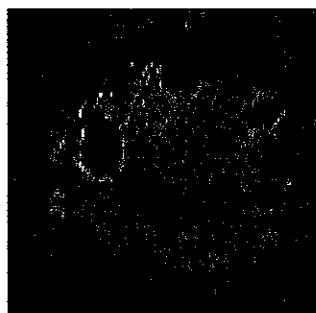
B: 1e beeld ná contrast



C: 5e beeld ná contrast



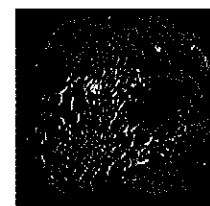
Wash-in: B - A



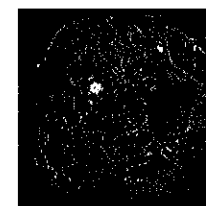
Wash-out: C - B

Maar er is minstens één complicatie: voor de detectie van afwijkingen, de bepaling van vorm en afmeting, en de classificatie van de verdachte tumor – goedaardig of kwaadaardig – moeten de beelden wel goed over elkaar heen gelegd kunnen worden. Dat wil zeggen: er is een goede registratie vereist, en die vereist op zijn beurt weer oriëntatiepunten. Nu kan men deze oriëntatiepunten met de hand in elk beeld aanbrengen, maar dat is een zeer tijdrovend en precies karwei, zeker in drie-dimensionale beelden. Het zou dus mooi zijn als de oriëntatiepunten automatisch gegenereerd zouden kunnen worden.

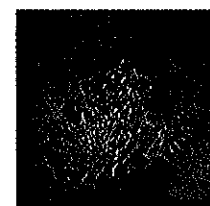
Dat kan:



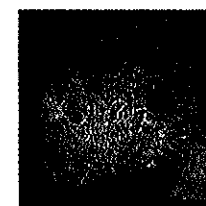
Oorspronkelijke wash-in



Gecorrigeerde wash-in



Oorspronkelijke wash-out



Gecorrigeerde wash-out

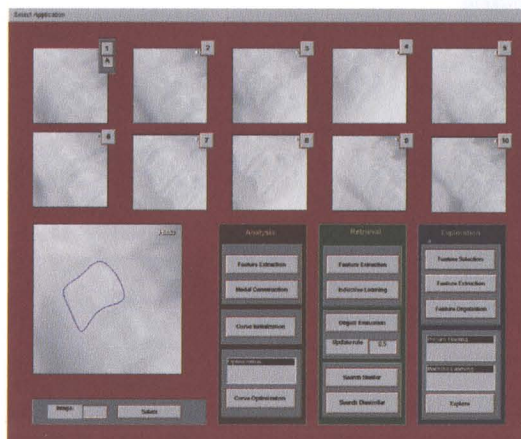
(Beeldmateriaal: Reinier Heeres, TU Delft en NKI Amsterdam)

Bij ons onderzoek bleek het mogelijk om automatisch oriëntatiepunten in het beeld vóór en ná contrast te genereren op basis van hun opmerkelijkheid, en vervolgens de corresponderende oriëntatiepunten terug te zoeken, en de niet-corresponderende te verwijderen. Op basis van de overgebleven oriëntatiepunten kan dan een elastische transformatie worden gedefiniëerd, alsof het beeld van rubber is.

De betere registratie leidt tot een aanzienlijke verbetering van de detecteerbaarheid. Na de registratie zijn zowel de wash-in als de wash-out volumina en ook hun vorm veel duidelijker zichtbaar – en meetbaar, wat leidt tot een aanzienlijk betere diagnostiek¹⁸. Soortgelijk onderzoek wordt ook uitgevoerd bij de Rotterdamse Beeldverwerkingsgroep¹⁹ en – juist zonder landmarks – in Delft¹⁰.

Een enigszins verwant onderwerp van onderzoek in de Rotterdamse Beeldverwerkingsgroep betreft de ontwikkeling van efficiënte methoden voor het zoeken naar bepaalde beelden in *databases*. Denkt u maar aan een zeer ervaren radioloog met een perfect visueel geheugen, die – bij het zien van een bepaald beeld – daarbij meteen een soortgelijk geval uit het verleden weet te vinden. Het zou nuttig zijn om zo'n radioloog altijd bij de hand te hebben. Dit geldt in Rotterdam des te sterker aangezien in het Erasmus MC veel epidemiologisch onderzoek gedaan wordt: dan zijn goede faciliteiten voor het terugzoeken van beeldmateriaal belangrijk.

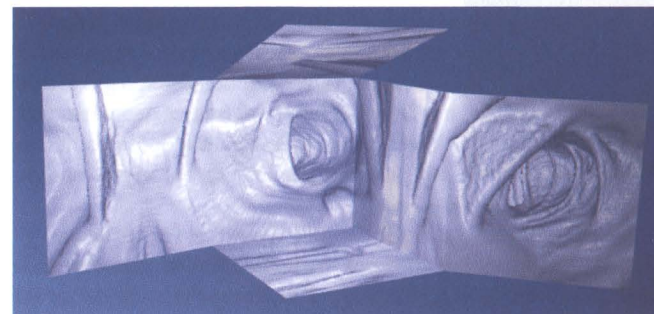
Stel, men is bij voorbeeld op zoek naar een wervelschijf met een bepaalde vorm, zoals op het beeld linksonder. Dan kan men in dit systeem uit een rij van 10 tamelijk willekeurige voorbeelden uit de *database* aangeven welk beeld er het meest op lijkt, en welk beeld het minst. Aan de hand van die gelijkenis, of het gebrek daaraan, wordt dan een aantal gemeten kenmerken meer of minder benadrukt bij het verder zoeken. Deze terugkoppeling van wat relevant is, kan men enkele malen herhalen. De reeks gevonden beelden vertegenwoordigt dan steeds meer datgene, waarnaar men op zoek is – totdat het gezochte beeld er bij zit ¹¹.



Wanneer het gaat om hoger-dimensionale afbeeldingen, of om ingewikkelde verschijnselen, moet men een beroep doen op geavanceerde methoden van visualisatie. Dit is niet echt de specialiteit van de Quantitative Imaging groep in Delft, noch van de beeldverwerkings groep in Rotterdam. Gelukkig kunnen we hiervoor terugvallen op de expertise van de Computer Graphics groep in Delft, met wie wij in de afgelopen jaren een goede samenwerking hebben opgebouwd, niet in de laatste plaats dank zij het werk van mijn Delftse postdoc Frans Vos.

Hij is één van de ontwerpers van een systeem voor virtuele colonoscopie. Daarbij wordt een beeld gemaakt van de binnenkant van de dikke darm – het colon – alsof men met een endoscoop in de darm was binnengegaan. In werkelijkheid wordt het beeldmateriaal verkregen met een CT scanner, dus heel wat minder belastend voor de patiënt dan een echt endoscopisch onderzoek. Een dergelijk onderzoek wordt dikwijls gedaan bij een vermoeden van de aanwezigheid van poliepen in de dikke darm.

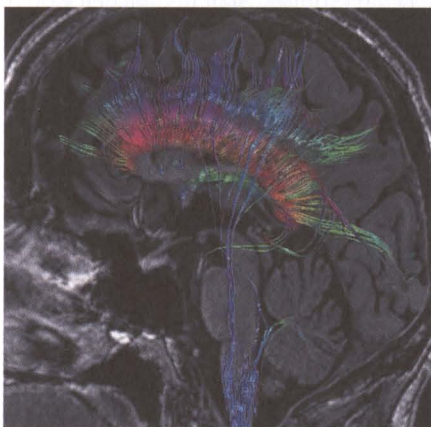
Uit een volume aan CT plakken wordt het binnenoppervlak van de dikke darm gesegmenteerd, en er wordt interactief een traject uitgestippeld door het midden van de dikke darm. Vanuit elk punt van dat traject wordt vervolgens een beeld gereconstrueerd. Reconstrueert men dat beeld op dezelfde manier als de endoscoop, dan blijven er gedeelten van het oppervlak van de dikke darm onzichtbaar. Het is dus zaak om de reconstructie zo te maken dat men vanuit het gezichtspunt in alle richtingen om zich heen kan kijken: zoals bij een planetarium, maar dan niet alleen boven uw hoofd, maar ook onder uw voeten. Op een plat beeldscherm wordt dit bereikt door projectie op de binnenkant van een kubus ^{12,13}.



Op de achterwand van de gedeeltelijk opgevouwen kubus is te zien wat vóór ons is, terwijl de meest rechtse uitgeklapte wand laat zien wat achter ons ligt. De overige wanden van de kubus spreken voor zichzelf. Voor een goed zicht naar alle kanten wordt de kubus helemaal opgevouwen. Vervolgens kan men de beelden van elk gezichtspunt van het, hier 1.40 m lange, traject achter elkaar plakken tot een filmpje.

Dit voorbeeld laat ook weer zien dat de oorspronkelijke transmissiebeelden worden gevisualiseerd als reflectiebeelden – een vorm van “virtual reality” – om de echte colonoscopie te simuleren. Deze methode is waarschijnlijk zeer geschikt voor herhalingsonderzoek bij patiënten, bij wie eerder al één of meer kleine poliepen zijn geconstateerd.

Een heel andere vorm van visualisatie wordt gebruikt bij Diffusie Tensor Imaging, een van de vele bijzondere mogelijkheden van de MRI scanner. Hierbij wordt in elk beeldpunt een diffusie tensor bepaald, een wiskundige weergave van de voorkeursrichting in dat beeldpunt. In het brein is dat de richting waarin de zenuwvezels lopen. In dit beeld is goed te zien dat kleur bedacht is. Hier is de kleur een code voor de richting: blauw voor boven-onder, rood voor links-rechts, en groen voor voor-achter.

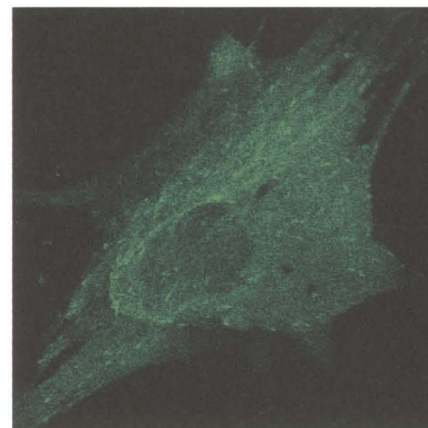


Illustratie: Jorik Blaas, Computer Graphics TU Delft en AMC Amsterdam

Een ander aspect van de visualisatie valt hier ook meteen op: voor een complete visualisatie van een drie-dimensionale structuur moet er een rotatie gesimuleerd worden. Naar mijn smaak levert deze visualisatie prachtige plaatjes op, maar er zijn nog wel wat problemen op te lossen, voordat dit klinisch bruikbaar is. Dit levert een aantal onderzoeksvragen op voor de beeldverwerkers:

- In welke mate moeten de naburige voorkeursrichtingen aan elkaar gekoppeld worden?
- Hoe lossen we splitsingen en kruisingen van zenuwbanen op?
- Hoe sterk moet de voorkeursrichting zijn om een vezel door te laten lopen, of hoe zwak om hem op te laten houden?

Een andere, buitengewoon interessante ontwikkeling voor het Rotterdamse beeldverwerkings onderzoek betreft de zgn. Molecular Imaging. Hierbij streeft men ernaar, om in een levend organisme heel specifieke cellen of processen zichtbaar te maken – ook de processen die ziekten veroorzaken of begeleiden. In de fluorescentie microscopie is men hiermee al heel ver gevorderd ^{[14][15]}.

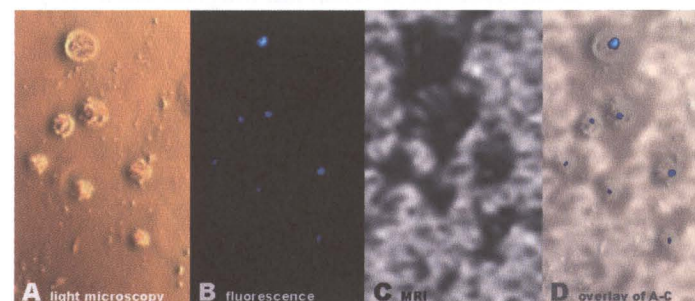


Beeldmateriaal: Niels Galjart, Celbiologie

Op het versnelde filmpje is de beweging te zien van de uiteinden van zgn. microtubuli, buisvormige onderdeeljes van een levende zenuwcel. Het verband tussen dit bewegingsanalyse onderzoek en de radiologie lijkt ver te zoeken. Met een microscoop kan men geen levend mens bekijken, en een stukje uit een mens bekijken, dat wel onder een microscoop past, valt niet onder de radiologie. Toch is het verband met de radiologie sterker dan het zo op het eerste gezicht lijkt.

Een volgende ontwikkeling in de Molecular Imaging is namelijk, om in de levende mens die heel specifieke cellen of processen zichtbaar te maken, zoals bij stamceltherapie, bij voorbeeld met een MRI-scanner. Met behulp van fluorescentie microscopie kan men dan nagaan, of men inderdaad ziet wat men dacht te zien.

In deze figuur zijn een aantal levende varkensmyoblasten te zien - cellen die uitgroeien tot spiervezels. De cellen zijn op drie manieren in beeld gebracht: eerst met opvallend-licht microscopie, vervolgens met fluorescentie microscopie, en daarna met een klinische 1.5 Tesla MRI scanner, een opname die overigens drie uur duurde. De beelden zijn onderling geregistreerd, en tenslotte alle drie over elkaar heen gelegd ^[16].



De afdeling Radiologie hoopt uit een NWO subsidie een speciale MRI-scanner voor dit soort onderzoek, dat speelt in een groot aantal afdelingen van het Erasmus MC, te verwerven. Als dat lukt, zal dat een aanzienlijke stimulans vormen voor de Molecular Imaging.

Daarbij bestaat de inbreng van de beeldverwerking niet alleen uit beeldregistratie, maar ook uit het detecteren van kleine objecten bij lage signaal-ruis verhoudingen. Daarnaast kunnen we dan profiteren van de kennis uit het project bewegingsanalyse, en van de expertise in de fluorescentie microscopie van de Delftse groep Quantitative Imaging.

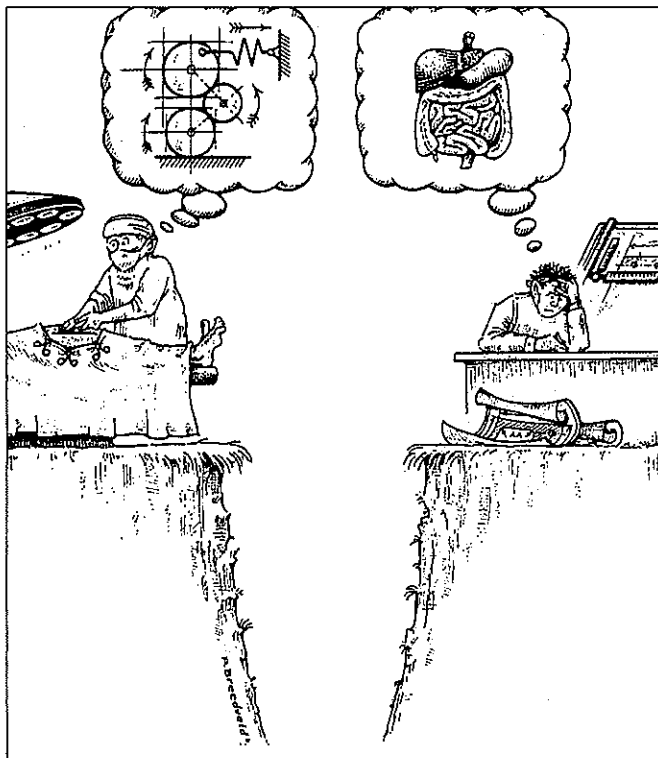
Invoering van Nieuwe Technieken

Op dit punt aangekomen, wil ik ook enige aandacht besteden aan de problemen die kunnen ontstaan bij de invoering van nieuwe technieken. Om te beginnen een wijze les van Henk Stassen – de peetvader van de groep Mens-Machine Systemen in Delft – over de samenwerking tussen technici en medici: “Denk nooit dat je het medische probleem wel begrijpt. Dat leidt meestal tot de oplossing van een niet – of niet *meer* – bestaand probleem.” Steeds opnieuw terugkoppelen naar de medici, was de boodschap, en terecht.

Bij de invoering van nieuwe beeldverwerkingstechnieken zijn meestal drie spelers betrokken: de beeldverwerkers, de radiologen, en de fabrikanten van apparatuur. De beeldverwerkers zijn bezig om wetenschappelijke vraagstellingen op te lossen. De ontwikkelde programmatuur is meestal heel specifiek voor het probleem, en alleen bruikbaar voor de beeldverwerkers.

Er moet daarom gestreefd worden naar een *software platform*, waarop enerzijds de beeldverwerkers hun technieken kunnen ontwikkelen, en waarop anderzijds de radiologen de ontwikkelde prototypen kunnen valideren, beproeven op hun klinische waarde. Het ontwikkelen van zo'n *software platform* geldt echter nauwelijks als een wetenschappelijke – dat wil zeggen publiceerbare – activiteit. Voor de fabrikanten valt met het ontwikkelen van zo'n *software platform* nauwelijks te scoren op de markt. Zij ontwikkelen hun apparatuur in de eerste plaats voor de radiologen, die weer heel andere eisen hebben: Die willen mooie, d.w.z. scherpe en contrastrijke, beelden voor visuele inspectie en een overzichtelijk gebruikers interface zonder mogelijkheden die zij toch niet gebruiken. De beeldverwerkers daarentegen willen vooral reproduceerbare beelden, terwille van hun metingen, en toegang tot de programmatuur.

De oplossing van deze problemen kan alleen worden gevonden in een goed-Nederlands poldermodel, waarbij de drie partijen – de gebruikers, de beeldverwerkers en de fabrikanten – komen tot een eendrachtige samenwerking. Waarschijnlijk zou dat trouwens ook heel goed zijn voor onze kennis-economie.



Illustratie: Paul Breedveld, TU Delft

Onderwijs

Sprekend over kennis denkt men al snel aan onderwijs. Dat is een essentieel bestanddeel van mijn werk, of dat nu in Rotterdam of in Delft plaatsvindt. Wat dat betreft begin ik mijn werkzaamheden in Rotterdam onder een gelukkig gesternte.

In Delft ging men namelijk drie jaar geleden plannen maken voor een Master's studierichting *Biomedical Engineering*. Gezien de goede ervaringen met de gezamenlijke studierichting *Life Science and Technology* was het van stond af aan duidelijk dat ook deze studierichting gezamenlijk met Leiden zou zijn. Maar er waren al lang ook serieuze contacten tussen Delft en het Erasmus MC in de zgn. Biomedische Kring. Zo lag per saldo een samenwerking tussen de drie universiteiten voor de hand. Voor alle drie een nuttige zaak: Voor Delft geeft het een betere mogelijkheid om medisch georiënteerde ingenieurs op te leiden; daarbij trekt de studierichting waarschijnlijk meer studenten aan en genereert hij meer onderzoek. Voor Rotterdam en Leiden vergroot het de instroom van medisch georiënteerde toekomstige ingenieurs – afstudeerders – promovendi en bij voorbeeld klinisch-fysici in opleiding. Helaas is die instroom voorlopig nog beperkt tot betrekkelijk kleine aantallen.

Voor het Rotterdamse deel van de Master's opleiding *Biomedical Engineering* werd dit voorjaar een werkgroep gestart. Bij inventarisatie van de thema's in deze werkgroep bleek het thema "beelden" zeer sterk te scoren – of het nu ging om radiologie, radiotherapie, orthopedie, of cardiovasculair onderzoek. En dan noem ik alleen nog maar de disciplines die nu in die werkgroep vertegenwoordigd zijn. Kortom: een veelbelovende ontwikkeling, ook voor de mogelijkheden bij de opleiding van artsen op technisch gebied.

De mensen

Deze rede heeft als titel: "Mens en Techniek in Beeld". U zult wellicht verzuchten: Ik heb nog geen mens gezien. Dat heeft u natuurlijk wel, alleen waren het steeds onderdelen van mensen: patiënten of proefpersonen. Die mensen staan in ons werk dan ook centraal, maar enigszins op afstand: we zijn geen artsen, we beoefenen niet de geneeskunst. Maar we beoefenen wel een andere kunst: die van het beeldverwerken, en dat doen we met veel plezier en enthousiasme. En die we, dat zijn in de eerste plaats de Biomedical Imaging Group Rotterdam.



Dit zijn de huidige leden (v.l.n.r.): Henri Vrooman, Jifke Veenland, Rik Stokking, Erik Meijering, Sennay Ghebream, Empar Rollano en Lejla Alic, en daar zullen binnenkort nog wel meer onderzoekers bij komen.

Verder zijn er natuurlijk de mensen van de groep *Quantitative Imaging* in Delft, waarvan ik ook deel uitmaak.



(v.l.n.r. staand:) Cris Luengo Hendriks, Michael van Ginkel, Pavel Paclik, Heidi Dietrich, Bernd Rieger, Jan-Willem Buis, Pieter Jonker, Dick de Ridder, Jie Han, Bob Duin, Jitke Struik, Lucas van Vliet, Ronald Ligteringen, Jasper Aubel, Klara Schaafsma, Ad Herweijer, Piotr Juszczak, Frank Faas, Koen Vermeer, Jurjen Caarls, Ingmar Tenniglo, Krijn Wielinga, Bram van Driel, Iwo Serlie, Wouter Caarls, Martijn Geers, Guus Liqui Lung; (v.l.n.r. zittend, liggend of hurkend:) Tuan Pham, Kees van Wijk, Gast, Wim van Oel, Ela Pekalska, Bart Vermolen, Roel Zuidema, Ted Young, Serguei Verzakov. (Niet op de foto: Suprijanto, Piet Verbeek, Albert Vossepoel)

En nog verder de mensen uit allerlei faculteiten van de TU Delft die zich bezighouden met *Biomedical Engineering*: ze staan nog lang niet allemaal op deze foto. De inzet van al deze mensen draagt – direct of indirect – bij aan de verbetering van diagnostiek en behandeling van de patiënt.



(v.l.n.r. staand:) Andriy Andreykiv, Paul Breedveld, Rogier Oosterom, Fred van Keulen, Frans Vos, Albert Vossepoel, Dennis Magermans, Dirkjan Veeger, Marielle Stokdijk, Jochem Nagels, Niels Bakker, Gerard Poort, Joris Jaspers, Petr Havlik, Ed Chadwick, Stepan Janda, Jules Scheltes, Sander Gussekloo, Frits Post, Albert van der Pijl, Charl Botha, Martijn Heijkens, Geert Streekstra, Paul de Bruin, Wojciech Swieszkowski, George Vosselman, Peter Wieringa; (v.l.n.r. hurkend:) Kees Grimbergen, Frans van der Helm, Henk Stassen, Hans Goosen, Joanne Minekus, Eveline Heijnsdijk, Dafina Tanase, Hans de Visser, Mark Wentink, Jenny Dankelman, Javad Fatemi. (Niet op de foto: Suprijanto, Edward Valstar)

Dankwoord

Dames en heren, aan het eind gekomen van mijn oratie, is dit het moment voor een dankwoord. Allereerst gaat mijn hartelijke dank uit naar het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC voor het vertrouwen dat zij in mij hebben getoond door mij te benoemen tot hoogleraar, welk ambt ik hierbij aanvaard. Mijn dank aan hen betreft ook de instelling van deze leerstoel, waarmee het belang van de medische beeldverwerking in het Erasmus MC wordt onderstreept.

Hooggeleerde Young, beste Ted, je hebt je buitengewoon bijverd voor de totstandkoming van deze leerstoel en mijn benoeming daarop. De afgelopen 15 jaar in Delft was heus niet uitsluitend rozengeur en maneschijn, maar het aanstekelijke enthousiasme dat je steeds weer bleek te hebben voor de wetenschappelijke ontplooiing van de mensen in je groep maakt je ook in mijn ogen tot een echte Leermester, een titel die je dan ook met ere draagt.

Mijn dank gaat uit naar jou en naar de anderen die zich hebben bijverd voor mijn benoeming.

Hooggeleerde Krestin, Hooggeleerde Van der Lei, beste Gabriël en Johan, met één dag in de week bouw je niet zo makkelijk een hechte samenwerking op. Toch hoop ik de samenwerking met de Radiologie en de Medische Informatica te verstevigen, te meer omdat ik overtuigd ben van de noodzaak van een goede inbedding van de beeldverwerkings-groep in een medische omgeving: een "vrij zwevende" variant kan op den duur niet overleven.

Waarde collega's van de Quantitative Imaging groep in Delft, met jullie deel ik enthousiasme, deskundigheid, vrolijkheid, en taart, maar ook kritiek. En dat geldt in gelijke mate voor de hele groep, hoe verschillend jullie ook zijn.

Ook aan de vele andere collega's in Delft, betrokken bij de *Biomedical Engineering*, ben ik dank verschuldigd voor hun positieve invloed op mijn werk.

Waarde collega's van de Radiologie en van de Biomedical Imaging Group in Rotterdam, met jullie zijn de contacten nog wat priller. Maar dat neemt niet weg dat ik van harte hoop en vertrouw op een goede samenwerking.

Dames en heren studenten, uit het voorgaande zal u hopelijk duidelijk geworden zijn dat werk op het grensvlak van geneeskunde en techniek veel inzet en een specifieke attitude vergt. Daar staat tegenover dat dit werk ook een bijzondere voldoening geeft, waarvan ik u graag deelgenoot wil maken.

Zeer gewaardeerde toehoorders, zoals uit het voorgaande wel duidelijk geworden zal zijn, brengen multidisciplinaire activiteiten vele relaties met zich mee. Ze allemaal afzonderlijk noemen was al onmogelijk binnen een redelijk tijdsbestek, laat staan om mijn waardering voor hen uit te spreken. Als ik u dus niet met name genoemd heb, dan is dat niet uit gebrek aan waardering. Van aantal uwer weet ik dat u veel moeite heeft gedaan om hier aanwezig te zijn, en dat waardeer ik bijzonder, en dat geldt ook voor uw eerder betoonde belangstelling en medeleven.

Als laatste – en wellicht belangrijkste – voeg ik nog een dankwoord toe aan mijn vrouw en kinderen – de laatste in alle soorten, ook pleeg-, schoon-, en klein-.

Lieve Steven, Femke, Harriët, Sybren, Daan, Karin en kleine Loes – in die volgorde zijn jullie bij ons gezin gaan horen – jullie zijn voor mij ieder op zijn of haar eigen manier een bron van veel vreugde, van steun en inspiratie, en een beetje correctie op zijn tijd.

Lieve Wies, voor jou geldt dit in nog veel sterkere mate. Ik dank je van harte voor je liefde en trouw, je inspiratie en je steun, niet alleen in de tijd voorafgaand aan deze dag, maar al bijna 40 jaar lang. Ik hoop dat het ook nog heel lang zo mag blijven. Met deze wens besluit ik mijn oratie.

Ik dank u allen voor uw aandacht.

Referenties

- ¹ Michael W. Vannier, Imaging and the new biology: What's wrong with this picture? in: Robert L. Galloway, Jr. (ed.) *Medical Imaging 2004: Visualization, Image-Guided Procedures, and Display*. Proc. SPIE Vol. 5367, pp. 1-5.
- ² W.A. Kalender, *Computed Tomography – Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*. München, Publicis MCD Verlag, 2000, 220 pp.
- ³ N.D. Prins, E.C.W. van Straaten, E.J. van Dijk, M. Simoni, R.A. van Schijndel, H.A. Vrooman, P.J. Koudstaal, Ph. Scheltens, M.M.B. Breteler, F. Barkhof, Measuring Progression of Cerebral White Matter Lesions on MRI: Visual Rating and Volumetrics, *Neurology*, vol. 62, no. 9, May 2004, pp.1533-1539.
- ⁴ E. Rollano-Hijarrubia, E. van der Meer, A. van der Lugt, H. Weinans, H.A. Vrooman, A.M. Vossepoel, R. Stokking, Improving the imaging of calcifications in CT by histogram-based deblurring. in: Michael J. Flynn (ed.) *Medical Imaging 2005, Physics of Medical Imaging* (Proc. SPIE International Symposium, San Diego, CA, Feb.12-17, 2005), accepted
- ⁵ R.H. Hashemi, W.G. Bradley, Jr., C.J. Lisanti, *MRI – The Basics*, Second Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 353 pp.
- ⁶ Suprijanto, M.W. Vogel, F.M. Vos, H.A. Vrooman, A.M. Vossepoel, Displacement Correction Scheme for MR-Guided Interstitial Laser Therapy. in: T.M. Peters, R.E. Ellis (eds.) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2003* (Proc. 6th Int. Conf. Montreal, Canada, Nov.15-18) Part 2, *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 2879, Springer Verlag, Berlin, 2003, pp. 399-407.
- ⁷ R. Stokking, G. Zubal, M.A. Viergever, Display of Fused Images: Methods, Interpretation, and Diagnostic Improvements. *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 33, no. 3, July 2003, pp. 219-227.
- ⁸ K.G. Gilhuijs, E.E. Deurloo, S.H. Muller, J.L. Peterse, L.J. Schultze Kool, Breast MR imaging in women at increased lifetime risk of breast cancer: clinical system for computerized assessment of breast lesions initial results. *Radiology*, Vol. 225, no. 3, 2002 Dec, pp. 907-916.
- ⁹ A. Preda, P.A. Wielopolski, T.L.M. ten Hagen, M. van Vliet, J.F. Veenland, G. Ambagtsheer, S.T. van Tiel, M. Vogel, A.M.M. Eggermont, G.P. Krestin, C.F. van Dijke, Dynamic Contrast Enhanced-MRI Using Macromolecular Contrast Media for Monitoring the Response to Isolated Limb Perfusion in Experimental Soft Tissue Sarcomas, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA)*, 2004, in press.
- ¹⁰ F.M. Vos, P.W. de Bruin, J.G.M. Aubel, G.J. Streekstra, M. Maas, L.J. van Vliet, A.M. Vossepoel, A Statistical Shape Model without Using Landmarks. in: Josef Kittler, Maria Petrou, Mark Nixon (eds.) *ICPR17, Proceedings 17th International Conference on Pattern Recognition* (Cambridge, UK, Aug.23-26), Vol. 3, IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, 2004, pp. 714-717.
- ¹¹ S. Ghebreab, C.C. Jaffe, A.W.M. Smeulders, Population-Based Incremental Interactive Concept Learning for Image Retrieval by Stochastic String Segmentations, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 23, no. 6, June 2004, pp. 676-689.
- ¹² F.M. Vos, I.W.O. Serlie, R.E. van Gelder, F.H. Post, R. Truyen, F.A. Gerritsen, J. Stoker, A.M. Vossepoel, A New Visualization Method for Virtual Colonoscopy. in: Wiro J. Niessen, Max A. Viergever (eds.) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2001* (Proc. 4th Int. Conf. Utrecht, NL, Oct.14-17), *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 2208, Springer Verlag, Berlin, 2001, pp. 645-654.
- ¹³ F.M. Vos, R.E. van Gelder, I.W.O. Serlie, J. Florie, C.Y. Nio, A.S. Glas, F.H. Post, R. Truyen, F.A. Gerritsen, J. Stoker, Three-dimensional display modes for CT colonography: conventional 3D virtual colonoscopy versus unfolded cube projection, *Radiology*, vol. 228, 2003, 878-885.
- ¹⁴ T. Stepanova, J. Slemmer, C.C. Hoogenraad, G. Lansbergen, B. Dortland, Ch.I. de Zeeuw, F. Grosveld, G. Van Capellen, A. Akhmanova, N. Galjart, Visualization of Microtubule Growth in Cultured Neurons via the Use of EB3-GFP (End-Binding Protein 3-Green Fluorescent Protein). *The Journal of Neuroscience*, vol. 23, no. 7, April 2003, pp. 2655-2664.
- ¹⁵ E. Meijering, M. Jacob, J.-C. F. Sarria, P. Steiner, H. Hirling, M. Unser, Design and Validation of a Tool for Neurite Tracing and Analysis in Fluorescence Microscopy Images, *Cytometry Part A*, vol. 58A, no. 2, April 2004, pp. 167-176.
- ¹⁶ Zhuoli Zhang, E. van den Bos, P.A. Wielopolski, M. de Jong-Popijus, D.J. Duncker, G.P. Krestin, High resolution magnetic resonance imaging of iron-labeled myoblasts using a standard 1.5 T clinical scanner. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA)*, 2004, in press.