

Natasha Maurits was een van de plenaire sprekers op de NWD van 2010. In haar voordracht werden voorbeelden getoond van het inzetten van wiskunde bij het verkrijgen van biomarkers (getalsmatige samenvattingen van de toestand van de patiënt) uit numerieke gegevens of beelden.

Patiënten in getallen

Een verrassend perspectief op de wiskunde

Inleiding

Hoewel ik het niet hoop, is de kans groot dat u al eens een keer een bezoek aan een medisch specialist in een ziekenhuis hebt gebracht. En hoewel u daarbij natuurlijk niet als een nummer behandeld wilt worden, zal ik u laten zien dat u en uw klacht voor u het weet in getallen zullen worden uitgedrukt. Hoe verloopt zo'n bezoekje aan de specialist nu? Het begint onschuldig: u komt binnen, wisselt beleefdheden uit en de arts begint u wat vragen te stellen. "Wat voor klachten heeft u eigenlijk? Wanneer zijn ze begonnen? Komen ze ook in de familie voor?" Tot zover geen getallen.

In de volgende fase van het consult doet de arts wat meer of minder eenvoudig lichamelijk onderzoek: u moet misschien een stukje lopen of uw armen uitstrekken, uw reflexen worden getest en de arts meet uw bloeddruk en temperatuur. Nu worden u en uw klachten al enigszins in getallen uitgedrukt. Uw bloeddruk blijkt 140/90 mmHg te zijn: "Dat is netjes", zegt de arts. Uw temperatuur is 39.5 °C; "Dat is veel te hoog, u heeft koorts", zegt de arts nu.

Heeft u zich ooit al eens afgevraagd hoe uw arts nu eigenlijk weet dat die bloeddruk normaal en de temperatuur te hoog is? En mocht u daarna verder de medische molen ingaan, dan komen er steeds meer getallen in uw dossier te staan. Bij veel klachten zullen bloedwaarden bepaald worden om bijvoorbeeld na te gaan of u een ontsteking heeft, of bloedarmoede, diabetes of een verminderde nierfunctie. Misschien wordt er een röntgenopname, CT- of MRI-scan gemaakt, krijgt u een ECG of een EEG, moet u een inspanningstest doen of wordt uw longinhoud gemeten. Een modern ziekenhuis heeft tegenwoordig een heel arsenaal aan tests en onderzoeken voor u in petto.

Nadat u al deze onderzoeken heeft ondergaan, zal uw arts bepalen of de uitslagen normaal zijn en of ze wijzen op een bepaalde ziekte. Maar hoe weet uw arts dat

nu? Wat is normaal en wat is abnormaal, of pathologisch zoals artsen zeggen? En als de uitslag pathologisch is, hoe weet de arts dan om welke ziekte het waarschijnlijk gaat?

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

Zoals altijd, maar zeker in het ziekenhuis van de eenentwintigste eeuw, lopen de technische mogelijkheden vaak voor op de klinische toepassingen. Het UMCG heeft heel veel geavanceerde meettechnieken in huis, die we alleen nog niet allemaal optimaal weten te gebruiken. We kunnen bijvoorbeeld tegelijkertijd op 128 plaatsen op het hoofd de elektrische hersenactiviteit meten. Maar we weten nog niet goed wat normaal en wat abnormaal is. En hoe kunnen we die techniek dan gebruiken om beter onderscheid te maken tussen verschillende ziekten? Ook maken we hersenfoto's met steeds meer detail, maar weten we nog niet precies wanneer afwijkingen op een dergelijke foto kli-

nisch relevant zijn of wanneer ze eigenlijk helemaal geen betekenis hebben. We kunnen het hele menselijk genoom – wat ons erfelijk materiaal bevat – al enkele jaren ontcijferen, maar weten tot nu toe eigenlijk maar beperkt wat we met al die informatie kunnen doen.

In dit veld beweegt mijn onderzoek zich. Ik bedenken nieuwe meet-, analyse- en modelleringsmethoden om de moderne technieken die we op de afdeling Klinische Neurofysiologie tot onze beschikking hebben, voor de patiënt tot nut te maken. De technieken die ik bestudeer, zijn heel divers: op onze afdeling meten we namelijk functies van alle componenten van het centrale en perifere zenuwstelsel, dat wil zeggen functies van de hersenen, het ruggemerg en de zenuwen. Daarnaast kunnen we de bloedstroom naar de hersenen meten en in beeld brengen en hebben we allerlei mogelijkheden om spierfunctie en -opbouw te bestuderen. Al deze meetmethoden leveren getallen op. Van een enkel getal in het geval van de geleidingsnelheid in de polsneruw, tot miljoenen getallen in het geval van een 128-kanaals EEG-meting. Eén van de doelen van mijn werk is om de diagnostiek van neurologische ziekten te verbeteren.

Ik zal u aan de hand van een aantal voorbeelden laten zien dat het gebruik van wiskunde veel waardevol oplevert voor het bepalen van een diagnose, en daarmee voor het inzetten van een behandelplan. Hierbij is het belangrijk dat de juiste diagnose wordt gesteld, en in veel gevallen dat deze diagnose zo snel mogelijk wordt gesteld. Een snel vastgestelde longontsteking is immers goed behandelbaar, maar bij lang wachten wordt deze misschien wel levensbedreigend.

Biomarkers

Eerder schetste ik al dat de moderne onderzoekstechnieken vaak getallen opleveren, van één enkel tot miljoenen. Hoe gebruik je die hoeveelheid gegevens nu om tot een nuttige maat te komen, die bijdraagt aan het snel stellen van een juiste diagnose? Dat kan door gebruik te maken van ‘getalsmatige samenvattingen van de toestand van de patiënt’, zoals bijvoorbeeld temperatuur of bloeddruk. Deze samenvattingen zou je ook als biomarker kunnen beschouwen.

Om een biomarker van nut te laten zijn in de klinische praktijk, is het belangrijk te weten:

1. wat de verwachte waarden in de meest gezonde en in de meest zieke mensen zijn;
2. hoe de biomarker verandert als iemand langs het continuüm van gezond naar ziek schuift, en
3. hoe specifiek de biomarker is voor een bepaalde ziekte.

Ofwel: kunnen andere ziekten of veranderingen in bijvoorbeeld levensstijl eenzelfde verhoging of verlaging in de biomarker geven? Daarnaast moet elke nuttige biomarker betrouwbaar en herhaalbaar te meten zijn en dit liefst zonder al te veel belasting voor de patiënt. Dat zijn dus heel wat vereisten!

Om een biomarker geschikt te maken voor klinisch gebruik, is het dus allereerst belangrijk zogenaamde normaalwaarden te bepalen. Je weet dan welke waarden de biomarker kan aannemen in een groep van gezonde mensen. In dit verhaal zal ik u aan de hand van een viertal voorbeelden laten zien hoe je van één tot heel veel getallen tot een biomarker kunt komen en hoe hier wiskunde bij gebruikt wordt.

Van één getal tot biomarker: spierkracht

In 2001 hebben wij met promovendus Martijn Beenakker normaalwaarden voor kracht in kinderen vastgelegd (Beenakker et al., 2001). Kracht wordt door een neuroloog vaak op een semi-kwantitatieve schaal vastgelegd. Die varieert van 5, wat een normale kracht betekent, tot 0, waarbij helemaal geen spiercontractie plaatsvindt en er dus eigenlijk sprake is van verlamming. U kunt zich vast voorstellen dat op een dergelijke schaal kleine veranderingen ten gevolge van een werkende behandeling of natuurlijke verbetering of achteruitgang niet of nauwelijks vast te leggen zijn. Bij gebruik van een kracht- ofwel dynamometer, kan de kracht veel nauwkeuriger worden vastgelegd. Om normaalwaarden te bepalen, moet je een representatieve steekproef uit de gezonde bevolking nemen. Bij kinderen, die immers in de groei zijn, betekent dit dat je voldoende kinderen van elke leeftijdsgroep moet testen, en dat voor beide geslachten. Daarbij moeten behalve de kracht zelf, ook de waarden van andere variabelen die mogelijk van invloed op de kracht kunnen zijn, genoteerd worden. Hierbij kunt u denken aan bijvoorbeeld lengte of gewicht (zie figuur 1).

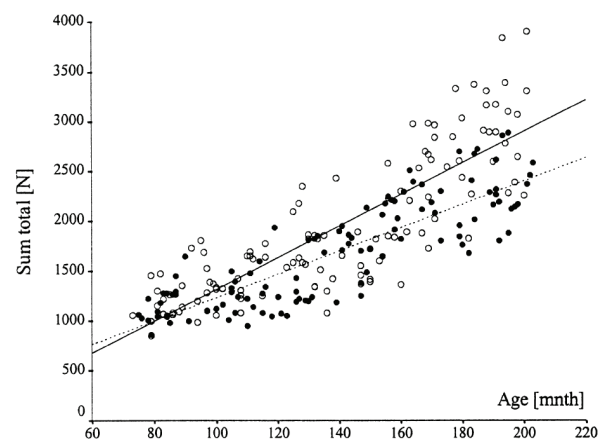
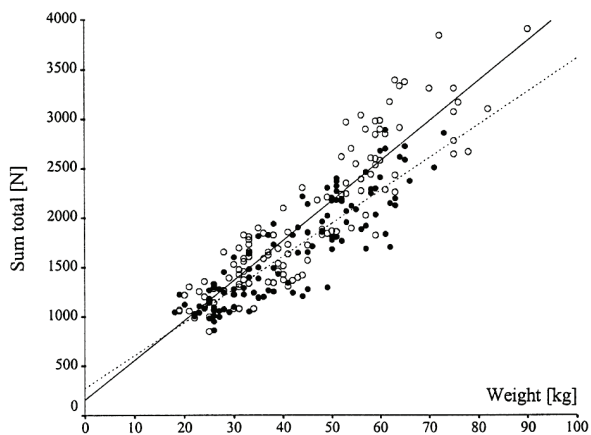


fig. 1 Totale spierkracht zoals gemeten in een groep gezonde jongens en meisjes van 6-18 jaar oud, als functie van leeftijd (boven) en gewicht (volgende bladzijde).



Als er veel variatie in kracht binnen elke leeftijdsgroep is, zullen er meer kinderen per leeftijdsgroep moeten worden gemeten om tot betrouwbare normaalwaarden te komen. Om te bepalen wat normale kracht bij kinderen is, hebben we de onderzochte kinderen uiteindelijk niet alleen op leeftijd ingedeeld, maar ook op gewicht. Hierdoor kun je ook bij patiëntjes met een groeiachterstand nog nagaan wat een normale kracht is. Om betrouwbaarder waarden te krijgen, hebben we niet naar de kracht per spiergroep gekeken, maar naar de totale kracht, opgeteld over verschillende spiergroepen, zoals arm- en beenspieren. Ten slotte hebben we een abnormale kracht gedefinieerd als een kracht die lager is dan de kracht die 97.5% van de kinderen in dezelfde leeftijds- of gewichtsklasse kan leveren. De wiskunde die hier gebruikt is, betreft beschrijvende statistiek.

Van veel getallen tot biomarker: spierechografie

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

Het doel van spierechografie is nu om te bepalen of de betreffende spier normaal is, of dat het plaatje juist aanwijzingen geeft voor een spier- of zenuwziekte. Tot enkele jaren geleden werden ook deze plaatjes voornamelijk kwalitatief beoordeeld. Een egaal zwarte spier betrof dan zeer waarschijnlijk een normale spier, een egaal witte spier een spierziekte en een zwarte spier met daarin witte vlekken een zenuwziekte (zie figuur 2).

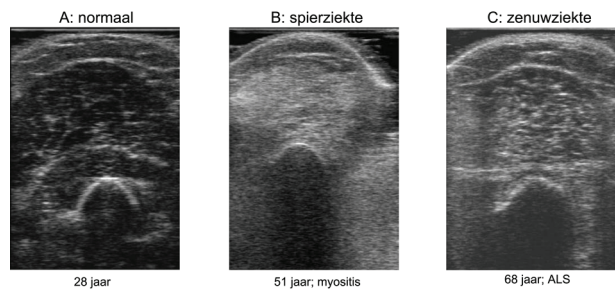


fig. 2 Echografiebeelden van (v.l.n.r.) een normale bicepsspier, een bicepsspier van een patiënt met een spierziekte en een bicepsspier van een patiënt met een zenuwziekte. Terwijl de normale spier donkergekleurd is, zijn de aangedane spieren veel witter. Daarnaast is het beeld van de spier met een zenuwziekte vlekkeliger dan dat van de spier met een spierziekte.

Om nu een plaatje kwantitatief te kunnen analyseren, moet je eerst weten wat een plaatje eigenlijk is. Eenmaal opgeslagen als een computerbestand bestaat een plaatje meestal uit enkele miljoenen getallen, waarbij de getallen de kleuren van beeldpunten vertegenwoordigen. Hier komen dus de getallen vandaan waar we een nuttige biomarker uit moeten zien te halen. Bij een beeld in 8-bits grijswaarden wordt de kleur gecodeerd door een waarde tussen 0 en 255, waarbij 0 diepzwart is en 255 helderwit. Bij de analyse van dit beeld moet eerst een representatief stuk uit de spier geselecteerd worden. Dan kan de gemiddelde pixelwaarde in deze selectie bepaald worden, waarmee de 'grijsheid' van het beeld in één getal wordt uitgedrukt.

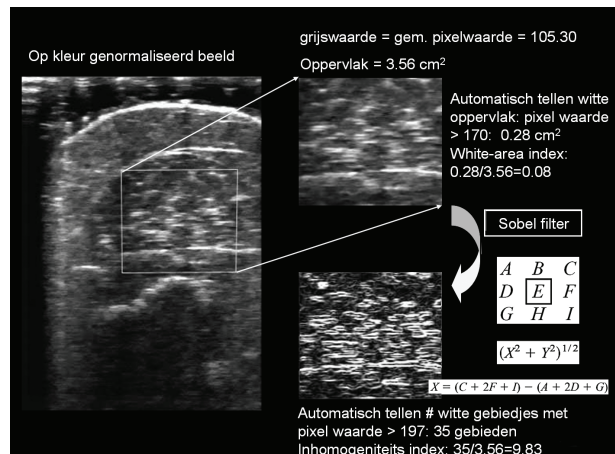


fig. 3 Uitwerking van een spierechobeeld in stappen (zie tekst). Het Sobelfilter is een ruimtelijk filter dat overgangen in kleur benadrukt door grote gradiënten een grote waarde te geven. De in grijs aangegeven getallen worden uiteindelijk gebruikt voor diagnostisch onderscheid.

Ook kunnen de witte pixels (gedefinieerd als een waarde > 170) in de selectie geteld worden. Wanneer dit gedeeld wordt door het oppervlak van de selectie, hebben we een maat voor de hoeveelheid wit in de spier. Om nu een maat voor de vlekkeligheid van de spier te krijgen, wordt gebruik gemaakt van het feit dat een vlek wordt gedefinieerd door zijn randen. Die ran-

den kunnen geïdentificeerd worden door een ruimtelijk filter te gebruiken (Sobelfilter; figuur 3) dat bij grote gradiënten in de kleurwaarden een hoge waarde oplevert (wit) en bij kleine gradiënten een lage waarde (zwart). Door dan weer de witte pixels te tellen (dit keer alle waarden > 197) en dit te normaliseren met het oppervlak, krijgen we een maat voor de vlekkerigheid (figuur 3).

De vraag is nu of deze drie getallen samen inderdaad een nuttige biomarker opleveren; in dit geval om spier- en zenuwziekten te kunnen onderscheiden. Een manier om naar het nut van een biomarker te kijken, is om de specificiteit (het percentage normale bevindingen in gezonden) en de sensitiviteit (het percentage abnormale bevindingen in patiënten) uit te rekenen. Een goede biomarker heeft zowel een hoge specificiteit als sensitiviteit. Zoals uit de tabel hieronder is af te lezen, bleek uit een onderzoek in groepen patiënten met spier- en zenuwziekten in vergelijking met gezonden (Maurits et al., 2003) dat de spierechowaarden van grote waarde kunnen zijn in de diagnostiek van spier- en zenuwaandoeningen.

Tabel 1: Omdat de normaalwaarden gebaseerd zijn op de waarden in de gemeten gezonde populatie, is het te verwachten dat de specificiteit hoog is voor alle parameters. De sensitiviteit laat zien dat de grijswaarde en de white-area index vooral nuttig zijn om spierziekten eruit te halen, terwijl de inhomogeniteitsindex juist nuttig is om zenuwziekten te diagnosticeren.

Bicepsspier	Specificiteit	Sensitiviteit spierziekten	Sensitiviteit zenuwziekten
Grijswaarde	93%	94%	0%
White-area index	93%	82%	0%
Inhomogeniteitsindex	93%	35%	100%

Hierbij is, eigenlijk zoals verwacht, de ‘grijsheid’ met name van belang om spierziekten te identificeren en de ‘vlekkerigheid’ om zenuwziekten te onderscheiden. Bij dit voorbeeld is wederom beschrijvende statistiek gebruikt, maar daarnaast is ook signaalanalyse (ruimtelijke filters) toegepast.

Van veel getallen naar biomarker: effecten van veroudering op motoriek

Recent hebben we op onze eigen afdeling een apparaatje ontwikkeld dat het mogelijk maakt bewegingen van de pols nauwkeurig te meten. Wanneer iemand het handvat van het apparaatje vasthoudt, kan de pols nog in twee richtingen bewegen: in het vlak van de duim en de pink (radiaal-ulnair beweging) en in het vlak hier loodrecht op (flexie-extensiebeweging). De derde vrijheidsgraad in bewegingen van de pols (rota-

tie) is niet mogelijk in dit apparaatje. Alle combinaties van flexie-extensie en radiaal-ulnairbewegingen zijn ook te maken, zoals bijvoorbeeld draaibewegingen van de pols.

Ons doel is om dit apparaatje te gaan gebruiken in de diagnostiek van bewegingsstoornissen, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson. Omdat dit type bewegingsstoornissen vooral voorkomt bij oudere mensen, hebben we eerst onderzocht hoe de met dit apparaatje gemeten waarden variëren tussen jongere en oudere gezonde proefpersonen. De software die we gebruiken, registreert de positie van de pols in beide bewegingsrichtingen honderd keer per seconde. Wanneer we dus proefpersonen een cursor op het scherm laten volgen (zie figuur 4) die tien keer binnen drie seconden een cirkel beschrijft, hebben we te maken met $2 \times 3 \times 10 \times 100 = 6000$ datapunten. Ook hier was dus weer de vraag hoe we de verkregen gegevens tot een potentieel nuttige biomarker konden omvormen.

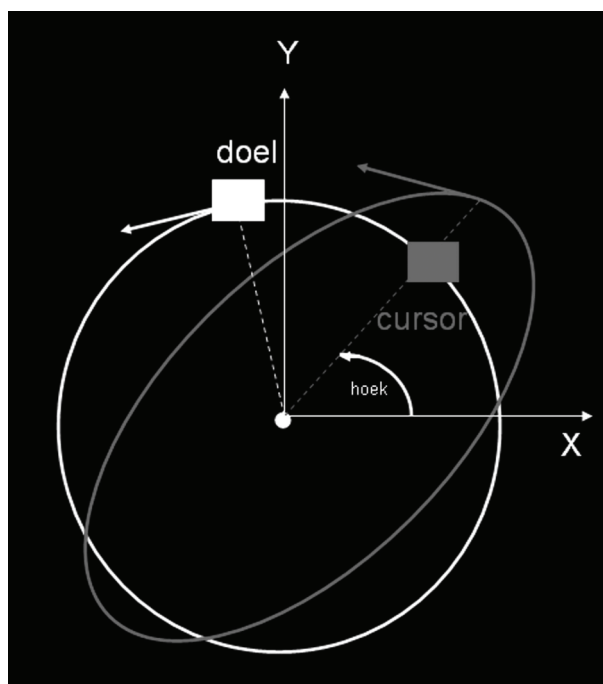


fig. 4 Schematisch overzicht van de cirkelbewegingstaak. In het wit de voorgeschreven cirkelbeweging met daarop de cursor die gevolgd moet worden, in het grijs de daadwerkelijk uitgevoerde beweging. Hierbij geven X en Y de beweging van de pols in respectievelijk de flexie-extensie en de mediaal-ulnairrichting aan. De daadwerkelijke positie van de hand wordt geprojecteerd op de cirkel (op het scherm) zodat het volgen van de cursor niet te complex wordt.

Er zijn in principe heel veel manieren om de verkregen gegevens te analyseren, dus we zijn eerst maar eens begonnen met de meest voor de hand liggende: de daadwerkelijke vorm van de polsbeweging (probeer het maar eens: wanneer je je pols ronddraait, beschrijft deze geen perfecte cirkel maar een ovaal), de

hoeksnelheid waarmee de beweging wordt uitgevoerd en de fout (het verschil in de positie van de cursor en de positie van de hand in graden). Om bijvoorbeeld de hoeksnelheid te verkrijgen, heb je de afgeleide van de hoekpositie nodig. Om deze uit te rekenen, maak je gebruik van differentiaalrekening: snelheid wordt immers benaderd door een verschil in twee (hoek-) posities te delen door de verstreken tijd. Door nu vervolgens de standaarddeviatie van de hoeksnelheid (per hoek, over alle uitgevoerde cirkels) uit te rekenen, krijgen we een maat voor de variabiliteit van de hoeksnelheid. Een soortgelijke berekening is uitgevoerd voor de positie en de fout. Tot slot zijn positie, hoeksnelheid en fout en hun standaarddeviaties nog gemiddeld over alle hoeken van de cirkel.

Om nu te weten te komen of deze maten tot potentieel nuttige biomarkers kunnen leiden, hebben we eerst gekeken hoe sensitief en specifiek deze maten zijn om jongeren en ouderen te onderscheiden. Hieruit bleek dat de variabiliteit van de hoeksnelheid en de variabiliteit van de fout de beste papieren hebben met een sensitiviteit en specificiteit in de orde van 70-75%. Ook hierbij is dus weer gebruik gemaakt van statistiek, met daarnaast differentiaalrekening.

Van heel veel getallen naar biomarker: diagnostiek van tremoren

Tot slot wil ik laten zien hoe signaalanalytische technieken gebruikt kunnen worden om onderscheid te maken tussen verschillende vormen van tremor (trillen). Iedereen kent wel de tremor van Parkinsonpatiënten, die vooral in rust optreedt, maar daarnaast zijn er nog vele andere vormen, zoals bijvoorbeeld essentiële en versterkt fysiologische tremor, die juist optreden bij het aannemen van houdingen. In principe probeert een neuroloog op basis van het klinisch consult er achter te komen welke vorm van tremor de patiënt heeft, maar dat is niet altijd even gemakkelijk. Een aantal kenmerkende eigenschappen van veelvoorkomende tremoren is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Kenmerkende eigenschappen van veelvoorkomende tremoren.

tremor type	meest aanwezig tijdens	frequentie (Hz)	effect van gewicht	buiger/strekker spieractivatie
versterkt fysiologisch	houding	5-12	lagere frequentie	synchroon
essentieel	houding	4-12	geen	variabel
Parkinson	rust	4-7	geen	alternerend
orthostatisch	staan	13-18	geen	synchroon
psycho-geen	variabel	variabel, typisch 4-7	lagere amplitude	synchroon

In deze tabel valt de kolom met getallen op die de trillingsfrequentie weergeeft (hoe vaak per seconde vindt de tremorbeweging plaats). Betekent dit dat we ook wiskunde kunnen gebruiken bij de diagnostiek van tremoren? Het is zo goed als onmogelijk om de trillingsfrequentie van een beweging te zien, en om wiskunde te kunnen gebruiken, hebben we eerst een serie getallen nodig. De tremor kan gelukkig goed gemeten worden met behulp van oppervlakte-electromyografie (EMG); hierbij worden elektroden op de huid boven de spieren geplakt die betrokken zijn bij de trillingsbeweging. Dit kunnen bij een tremor van de hand bijvoorbeeld de polsbuigers en -strekkers zijn. Dit maakt het mogelijk de spieractiviteit te meten tijdens rust en het aannemen van verschillende houdingen.

Om nu uit dit signaal de belangrijkste frequentie te extraheren (spectraalanalyse), kun je gebruik maken van een transformatie die het signaal van het tijdsdomein transformeert naar het frequentiedomein: de Fouriertransformatie. Fourieranalyse is gebaseerd op de decompositie van een (periodiek) signaal in een som van (co)sinussen van verschillende frequenties. Hoewel Fourieranalyse allereerst gedefinieerd werd voor periodieke functies (met een functievoorschrift) is het later verder ontwikkeld voor niet-periodieke en discrete functies. Een digitaal opgeslagen signaal zoals het EMG kan in het frequentiedomein gerepresenteerd worden door gebruik te maken van een computerversie van de Fouriertransformatie; de Fast Fourier Transform.

In het geval van een patiënt met een houdingstremor levert dit het beeld op in figuur 5: bij deze patiënt is de piekfrequentie van de tremor 6.8 Hz.

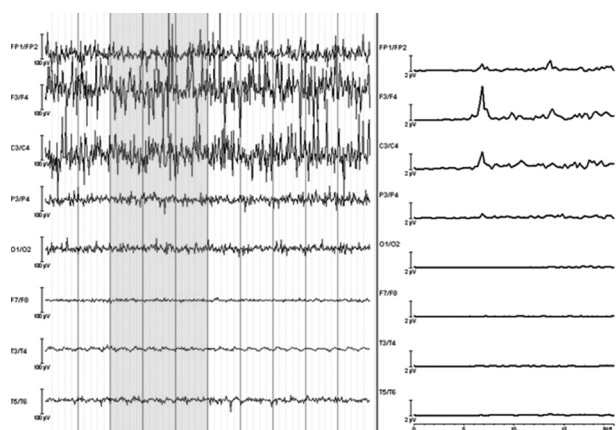


fig. 5 EMG (links) en spectrum (rechts) van een patiënt met een tremor.

Bij een houdingstremor op deze frequentie kunnen we nog te maken hebben met een essentiële of een versterkte fysiologische tremor; de rest van het onder-

zoek moet dan uitwijzen welke van de twee de meest waarschijnlijke is.

Patiënten in getallen

Hoewel de meeste mensen geneeskunde wel met statistiek associëren – bijvoorbeeld in het kader van medicijnonderzoek, laten de bovenstaande voorbeelden zien dat ook andere aspecten van de wiskunde een belangrijke rol spelen in het ziekenhuis, waarbij het hier vooral om de diagnostiek ging. Naast (beschrijvende) statistiek kwamen ook toepassingen van differentiaalrekening en signaalanalyse aan de orde.

Ik hoop dat deze voorbeelden u ervan hebben kunnen overtuigen dat wiskunde in het ziekenhuis niet zo uitzonderlijk is als u misschien had gedacht. Mogelijk dat deze voorbeelden u ook van nieuwe inspiratie kunnen voorzien wanneer een leerling vraagt: “Waar heb ik wiskunde nu eigenlijk voor nodig?”

Dit artikel is een bewerking van een voordracht gehouden op de NWD 2010.

*Natasha Maurits
Afdeling Neurologie & BCN NeuroImaging Centrum,
Universitair Medisch Centrum Groningen
n.m.maurits@neuro.umcg.nl*

Literatuur

- Beenakker, E.A.C., Hoeven, J.H. van der, Fock, J.M., & Maurits, N.M. (2001). Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4 to 16 years by handheld dynamometry. *Neuromuscular Disorders*, 11, 441-446.
- Maurits, N.M., Bollen, A.E., Windhausen, A., Jager, A.E.P. de, & Hoeven, J.H. van der (2003). Muscle ultrasound analysis: normal values and differentiation between myopathies and neuropathies. *Ultrasound Med. Biol.*, 29, 215-225.