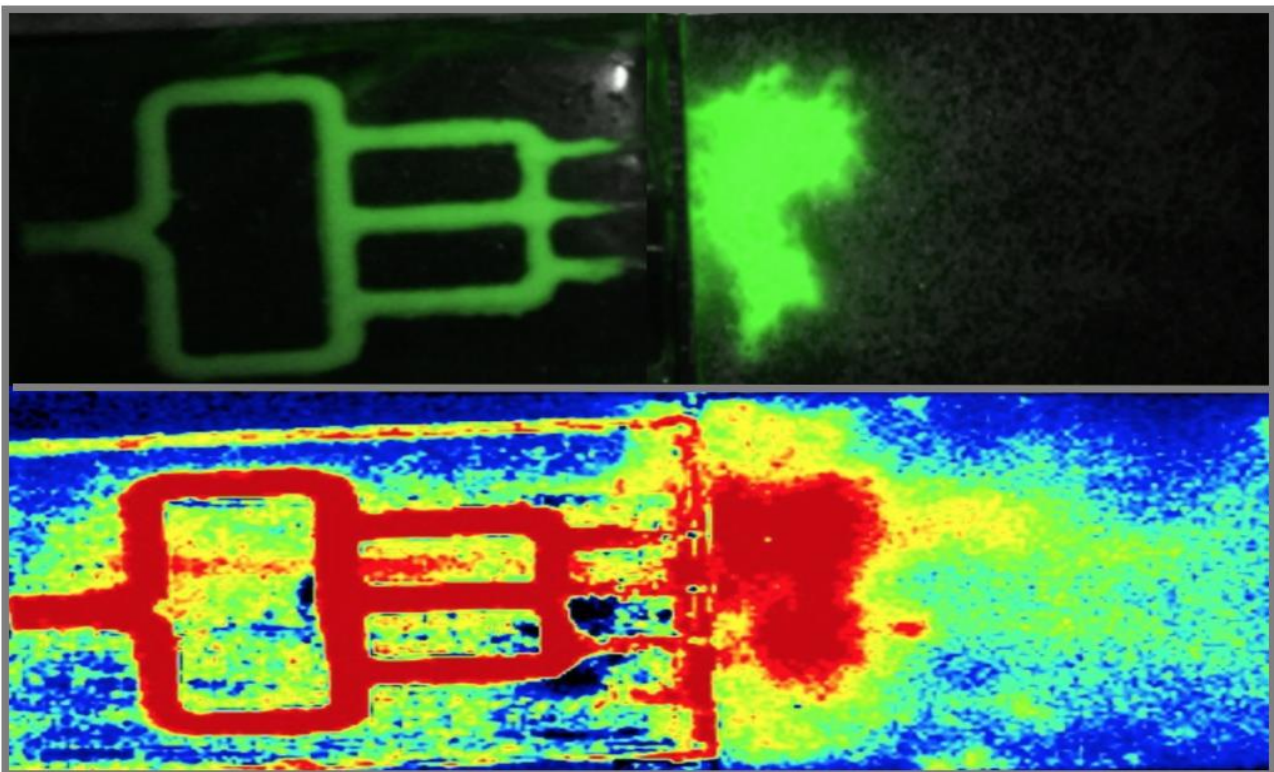


# Laser Speckle Contrast Imaging en Fluorescence Imaging als kwantitatieve peroperatieve beoordeling van darmdoorbloeding ter ondersteuning van het chirurgisch oordeel

S.M.J. van Beelen (s1788981), F.P.N.M. Haans (s1791052), S.E.M. Teunissen (s1794892), J.M. van der Zee (s170489)



Technische Geneeskunde  
Universiteit Twente  
MDO  
24/06/2019

**Medische begeleiders:**  
Prof. Dr. R. H. Geelkerken  
Dr. D. Lips

**Technische begeleider:**  
B. Wermelink, MSc

**Tutor:**  
L. Bannink, BSc

**Procesbegeleider:**  
Drs. N.S. Cramer Bornemann



Voor u ligt het verslag van de Multidisciplinaire Eindopdracht van de bachelor Technische Geneeskunde. Het onderzoek is uitgevoerd naar aanleiding van de klinische vraagstelling vanuit het Medisch Spectrum Twente (MST). Gedurende tien weken is gewerkt aan het uitwerken van het klinisch probleem en het vinden van een technische oplossing.

De klinische vraagstelling is opgesteld door vaatchirurg Prof. Dr. R.H. Geelkerken en HPB-intestinaal chirurg Dr. D. Lips, beide werkzaam bij het MST. Het onderzoek was complex en viel soms zwaar. Toch is na vele uren hard werken een antwoord gekomen op onze onderzoeksvraag. Tijdens dit onderzoek werden wij bijgestaan door onze technische begeleider Bryan Wermelink. Hij heeft ons in staat gesteld om vele momenten in het MST te kunnen meten met het *Laser Speckle* systeem, waarvoor onze dank. Ook zijn wij dankbaar dat Dr. D. Lips ons in staat heeft gesteld om in het MST te kunnen meten met de *da Vinci robot*. Toch was het tijdens deze momenten frustrerend dat wij geen controle hadden over de contrastpomp. Dank voor jullie geduld en moeite bij de vele rondes door het ziekenhuis.

Bij dezen willen wij graag alle begeleiders bedanken voor de prettige begeleiding en ondersteuning tijdens dit traject. Zonder jullie medewerking en kritische blik hadden wij dit onderzoek nooit kunnen voltooien.

Tevens willen wij Lars Bannink bedanken voor de begeleiding van het groepsproces. Wij bieden onze excuses aan dat het allemaal zo goed verlopen is tijdens het proces. Wellicht wat saai als de vraag 'Hoe gaat het bij jullie?' altijd beantwoord werd met 'Ja, goed hoor'. Door de hulp van Lars hebben wij onszelf kunnen ontwikkelen in het groeps- en eigen leerproces.

Wij wensen u veel leesplezier toe.

Sophia van Beelen, Florian Haans, Sacha Teunissen en Jasper van der Zee



# Laser Speckle Contrast Imaging en Fluorescence Imaging als kwantitatieve peroperatieve beoordeling van darmdoorbloeding ter ondersteuning van het chirurgisch oordeel

Sophia van Beelen s1788981  
Florian Haans s1791052  
Sacha Teunissen s1794892  
Jasper van der Zee s1704893

Technische Geneeskunde  
Universiteit Twente  
MDO – Module 12  
24/06/2019

## Samenvatting

**Probleemstelling:** Na diagnose van darmischemie is resectie van uitsluitend het aangedane stuk darm wenselijk. Resectie volgt uit de peroperatieve beoordeling van de mate van doorbloeding, die hedendaags enkel door de chirurg wordt uitgevoerd. Deze beoordeling is niet kwantitatief, waardoor de doorbloeding op de resectieranden suboptimaal kan zijn en een *per primam* genezende anastomose niet altijd geconstrueerd kan worden. Hierdoor bestaat een kans op naadlekkages als complicatie. Om hier een oplossing voor te bieden, is het wenselijk een kwantitatieve maat voor de doorbloeding te bepalen middels optisch-beeldvormende technieken.

**Methodes:** Op basis van een literatuurstudie zijn één of meerdere technieken gekozen op de drie zwaarstwegende criteria: *field of view* (FOV), meetvlak en klinische toepasbaarheid. Deze zijn getest op een fantoom, welke het mesenteriaal vaatbed en het darmweefsel simuleert. Negen stroomsnelheden werden aangeboden om zowel gezonde als afwijkende stromingen na te bootsen. Hiermee werden parameters als *Perfusion Units* (PU) middels *Laser Speckle Contrast Imaging* (LSCI) en snelheid van de signaalverandering,  $T_{1/2MAX}$  en tijdsratio middels *Fluorescence Imaging* (FI) bepaald.

**Resultaten:** LSCI en FI bieden de meeste potentie vanwege het FOV, meetvlak en de huidige klinische toepasbaarheid. Uit de resultaten van de fantoomstudie blijkt dat LSCI de parameter PU geeft die oplopen bij een stijgende stroomsnelheid. Voor FI geldt dat de snelheid van de signaalverandering toeneemt, terwijl de  $T_{1/2MAX}$  en de tijdsratio dalen met een toenemende stroomsnelheid.

**Conclusie:** Zowel LSCI als FI hebben potentie ter beoordeling van de darmdoorbloeding. Echter, LSCI geeft een relatieve maat voor de bloedvoorziening, wat kwantificatie bemoeilijkt. Middels FI is een kwantitatieve maat wel mogelijk door de bepaling van de snelheid van de signaalverandering,  $T_{1/2MAX}$  en de tijdsratio. De toepasbaarheid van FI dient verder onderzocht te worden in een klinische vervolgstudie.

## Inleiding

Darmischemie wordt veelal veroorzaakt door een vermindering van de bloedvoorziening naar een deel of delen van de dunne darm en/of het colon, als gevolg van een stenose of occlusie van één of meerdere darmvaten. Vier vormen zijn te onderscheiden: ischemische colitis, acute mesenteriale ischemie (arteriële embolie of arteriële dan wel veneuze trombose), chronische mesenteriale ischemie (1-, 2- of 3-taks atherosclerose of coeliacus

arteriecompressie syndroom (CACs)) en non-occlusieve mesenteriale ischemie (NOMI). Ischemische colitis betreft 50% tot 60% van alle gevallen van darmischemie en is daarmee de meest voorkomende vorm<sup>1</sup>. Deze vorm kan zich zowel acuut als chronisch uiten. Een arteriële of veneuze occlusie kan hieraan ten grondslag liggen, maar de oorzaak kan ook non-occlusief zijn<sup>1</sup>. Acute mesenteriale ischemie is een zeldzame vorm met een incidentie van 12 per 100.000 inwoners en heeft een mortaliteit oplopend tot 80%<sup>2</sup>. Ook

aan dit ziektebeeld kan een arteriële of veneuze occlusie dan wel een non-occlusieve oorzaak ten grondslag liggen<sup>3-5</sup>. Chronische mesenteriale ischemie is zeldzaam met een incidentie van 2 tot 3 per 100.000 inwoners<sup>6</sup> en heeft een verminderde kwaliteit van leven tot gevolg. Deze vorm ontstaat als gevolg van een langzaam progressieve stenose in één of meerdere darmarteriën of CACS en kan zowel symptomatisch als asymptomatisch zijn<sup>7</sup>. NOMI kan het gevolg zijn van cardiopulmonaal lijden en heeft een mortaliteit tot 90%<sup>8</sup>.

Doorbloedingsstoornissen kunnen worden opgevangen door het grote netwerk aan collateralen vanuit de *truncus coeliacus*, *a. mesenterica superior* (AMS) en *a. mesenterica inferior* (AMI). Om deze reden ontwikkelen klachten zich normaliter pas nadat twee van de drie darmarteriën zijn aangedaan. Als gevolg van onder andere anatomische variaties bestaat de mogelijkheid dat bij 1-taklijden ischemische klachten toch ontstaan<sup>3</sup>. Het klachtenpatroon van ischemische symptomen en kan zich uiten in beperking in de functionaliteit van de darmen en angina abdominalis. Het merendeel van de patiënten presenteert zich hier niet mee, waardoor de diagnose darmischemie vaak laat gesteld wordt<sup>3</sup>. Late diagnostiek bij acute vormen resulteert in een interventie die doorgaans pas plaatsvindt als de darmischemie zich al transmuraal gemanifesteerd heeft, met hoge mortaliteit tot gevolg. Opereren is noodzakelijk na het diagnosticeren van acute transmurale darmischemie. Alvorens de mate van ischemische schade wordt bepaald, dient de oorzaak verholpen te worden. Ischemische schade wordt momenteel peroperatief door het oog van de chirurg beoordeeld. Deze beoordeling is niet kwantitatief door het ontbreken van een maat van de bloedvoorziening, wat leidt tot het klinisch probleem. Suboptimale doorbloeding op de resectieranden resulteert namelijk in een kans op een onvoldoende doorbloede anastomose, waardoor naadlekkages kunnen ontstaan. De incidentie van naadlekkages bij anastomosen is

in de dunne darm één tot drie procent<sup>9</sup>, in het colon is dit in drie tot negentwintig procent<sup>9</sup>. Daarmee zijn naadlekkages bij anastomosen de meest voorkomende complicatie<sup>9</sup>. Verdere diepgang is beschreven in Appendix A. Achtergrond.

Om een oplossing te bieden voor het klinisch probleem wordt gestreefd naar een optimale doorbloeding op de resectieranden, die resulteert in *per primam* genezing op de darmnaden bij continuïteitsherstel. Een kwantitatieve maat biedt ondersteuning aan de beoordeling van de darmdoorbloeding door de chirurg. Hierdoor kunnen resectieranden gekwantificeerd worden en zodoende anastomosen met voldoende vascularisatie geconstrueerd worden. Peroperatieve kwantificatie van de darmdoorbloeding middels optische-beeldvorming is dus wenselijk.

## Methodie

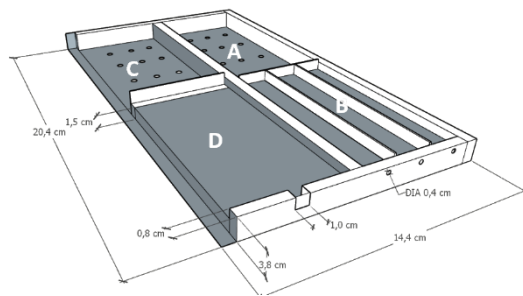
Middels literatuurstudie werden meerdere optische beeldvormende technieken onderzocht in hun mate van kwantitatieve beoordeling van de darmdoorbloeding. Aan de hand van dit resultaat werden één of meerdere potentiële technieken gekozen waarmee een fantoomstudie opgezet werd om de klinische toepasbaarheid te toetsen.

### Literatuurstudie

Zes technieken zijn geverifieerd aan de hand van literatuur uit de zoekmachines Scopus, Google Scholar en PubMed. De technieken werden beoordeeld op de criteria *field of view* (FOV), meetdiepte, meetvlak, spatiële resolutie, direct contact, wel of niet invasief, contrastvloeistof, meten van stroomsnelheid en huidige toepasbaarheid voor darmischemie. De zwaarstwegende zijn de FOV, meetvlak en huidige toepasbaarheid door hun belang in de kliniek. Aan de hand van het resultaat van deze literatuurstudie werden één of meerdere technieken gekozen.

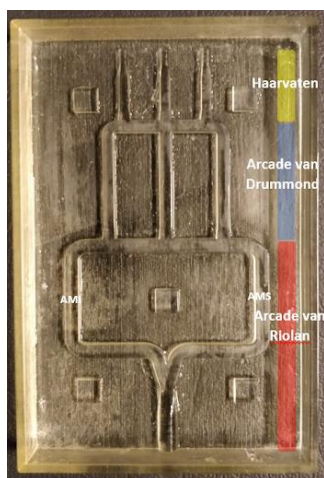
### Fantoomstudie

Een polymethylmethacrylaat (PMMA)-behuizing werd gebouwd volgens Appendix F. Protocol PMMA-behuizing en is weergegeven in Figuur 1. De doorbloeding van de darmserosa wordt gerepresenteerd door een spons waarin kanalen werden aangebracht met een diameter van 1,5 mm. De totstandkoming van dit fantoom is toegelicht in appendix D.



*Figuur 1 Visuele representatie van de PMMA-behuizing met compartimenten aangegeven.*

Twee complementaire mallen, waarvan één mal afgebeeld is in Figuur 2, waren ontworpen middels AutoCAD 3D 2019 ter simulatie van het mesenteriaal vaatbed. De totstandkoming van deze mallen is toegelicht in Appendix E. Definitief fantoom. In dit model geldt voor de AMS en AMI, tezamen de arcade van Riolan, een diameter van 3 mm<sup>10-12</sup>. Tevens heeft de arcade van Drummond een diameter van 2,5 mm, voor de haarvaten geldt 2 mm<sup>10</sup> in dit model. Iedere helft van de mal heeft een hoogte van 6 mm, zodat de totale dikte overeenkomt met de dikte van het

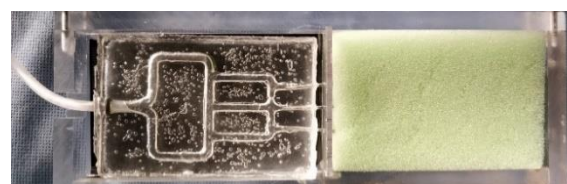


*Figuur 2 Weergave van de 3D-geprinte mal. Hiermee is het mesenteriaal vaatbed in de anatomische situatie gerepresenteerd, met afnemende diameter richting de haarvaten.*

mesenterium<sup>13</sup>. De beide mallen waren geprint door de Objet 260 Connex3 - stratasys met het polymeer Veroclear +.

In de mallen werd vervolgens polydimethylsiloxane (PDMS, Silicone Sylgard® 184 Silicone Elastomer) met titaniumdioxide (TiO<sub>2</sub>) (0,0106 massa-%<sup>14</sup>) gegoten volgens Appendix G. PDMS en Appendix D. Fantoomconcepten Fantoom concept 3. Door de toevoeging van TiO<sub>2</sub> is de verstrooiing van de darmserosa nagebootst. Na gedeeltelijk uitharden (20 uur op 25 °C en 10 uur op 50 °C), werd het PDMS uit de mal verwijderd en werden de twee nog kleverige delen op elkaar geplakt. Voor volledige uitharding werd het geheel gedurende 30 minuten op 150 °C in de oven geplaatst. Drie 18G naalden waren in het PDMS aan het uiteinde van de kanalen geschoven en vastgelijmd.

Het fantoom van PDMS werd in compartiment D van de PMMA-behuizing geplaatst, de spons in compartiment C (Figuur 1). De naalden van het PDMS-fantoom steken voor een deel in de kanalen van de spons. Met dit fantoom, zoals weergegeven in Figuur 3, werden metingen uitgevoerd middels *Laser Speckle Contrast Imaging* (LSCI) met het PeriCam PSI System en middels *Fluorescence Imaging* (FI) met de Firefly module van het da Vinci Surgical System.



*Figuur 3 Weergave van het fantoom. Het linker compartiment is het PDMS-vaatbed. Hierin steken drie naalden die in de spons vervolgen wat rechts is weergegeven.*

Negen stroomsnelheden (1; 1,5; 3; 5; 7,5; 10; 13; 15 en 20 ml/s) werden in drievoud aangeboden, bepaald volgens Appendix E. Definitief fantoom, middels de Angiomat® Illumena™ contrastpomp met een infuusslang om de darmdoorbloeding na te bootsen. Melk werd gebruikt als meetvloeistof vanwege de beschikbaarheid en de optische overeenkomsten met bloed, zoals toegelicht is

in Appendix D. Fantoomconcepten. De spons werd voorafgaande aan de metingen doordrenkt met melk. De melk werd tijdens en na de meting onder het compartiment opgevangen en gedraineerd naar een reservoir dat buiten de FOV stond.

### Laser Speckle Contrast Imaging

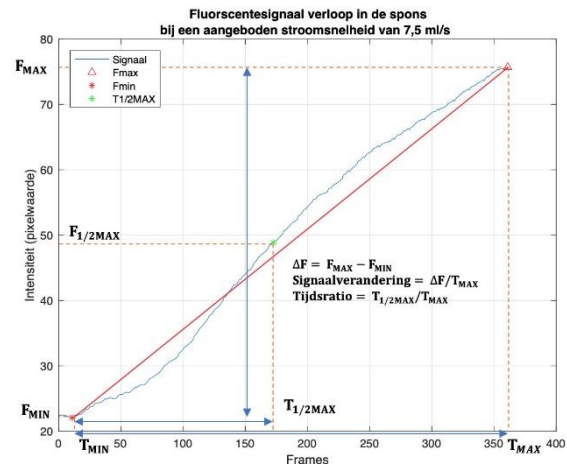
Het PeriCam PSI System werd 21 cm boven het fantoom geplaatst. Na de metingen werd de data opgeslagen en geanalyseerd met PIMSoft (versie 1.5). Twee *Region Of Interests* (ROIs) waren bepaald: één betreft het mesenteriale vaatbed, de ander de spons. De ROIs werden gelijk gehouden bij alle metingen. Vervolgens was per uitgevoerde meting een *Time Of Interest* (TOI) gekozen. Deze begint na de piek van de stuwing en stopt bij het einde van de meting, zodat de constante stroomsnelheid gemeten wordt. Dit werd vertaald naar een gemiddelde waarde van *Perfusion Units* (PU) per meting. De PU per stroomsnelheid was door middel van Matlab (versie R2016b) geplot, evenals het gemiddelde van de drie metingen. Het script is bijgevoegd in Appendix L. MATLAB LSCI.

### Fluorescence Imaging

De Firefly module van het da Vinci Surgical System werd boven het fantoom geplaatst, zodat deze zich in de FOV van de camera bevond. Daarna werden de stroomsnelheden aangeboden, waarbij de opname werd gestart. Via een zijkanaal in de infuuslang werd handmatig 0,22 ml ICG per meting in een concentratie van 25 mg/10ml aangeboden, berekend volgens Appendix I. Resultaten FI. Zodra minimaal 100 ml melk door het fantoom was geleid, werd de opname gestopt.

De verkregen beelden zijn middels MatLab (versie R2016b) geanalyseerd, het script is bijgevoegd in Appendix M. MATLAB FI. Gedurende de analyse werd de snelheid van de signaalverandering bepaald  $((F_{MAX}-F_{MIN})/T_{MAX})$ , alsmede de  $T_{1/2MAX}$  en de tijdsratio ( $TR = T_{1/2MAX}/T_{MAX}$ )<sup>15,16</sup>. Deze parameters waren tegen de verschillende stroomsnelheden

uitgezet. Middels Figuur 4 zijn bovenstaande parameters inzichtelijk gemaakt.



Figuur 4 Een weergave van de in dit onderzoek gebruikte parameters. Hiermee wordt het verloop van het fluorescente signaal geanalyseerd.

## Resultaten

### Literatuurstudie

Uit literatuur zijn *Laser Doppler Flowmetry* (LDF), *Near-infrared spectroscopy* (NIRS), *Sidestream Dark Field Microscopy* (SDFM), *Optical Coherence Tomography* (OCT), *Laser Speckle Contrast Imaging* (LSCI) en *Fluorescence Imaging* (FI) naar voren gekomen als technieken die kunnen worden toegepast om peroperatief de darmdoorbloeding te kwantificeren. De resultaten van deze literatuurstudie zijn weergegeven in Tabel 1.

Met betrekking tot de criteria die het zwaarst wegen, bleken uit deze tabel LSCI en FI het meest geschikt. Enkel de resultaten van LSCI en FI zijn opgenomen in dit artikel. Verdere toelichting omtrent de totstandkoming van Tabel 1 en achtergrondinformatie van de overige technieken zijn weergegeven in Appendix B. Technieken.



Techniek	LD <sup>17-19</sup>	NIRS <sup>20,21</sup>	SDFM <sup>22,23</sup>	OCT <sup>22,24</sup>	LSCI <sup>22,25-27</sup>	FI <sup>15,28,29</sup>
Criteria						
<b>Field of view</b>	5 x 5 cm	Onbekend	0,94 x 0,75 mm	2 x 2 cm	23,7 x 23,7cm	Niet gespecificeerd*
<b>Diepte</b>	<1 mm	1-4 mm	500 µm	1-4mm	1 mm	3 mm
<b>Meetvlak</b>	Doorsnede	Doorsnede	Doorsnede	Doorsnede	Oppervlak	Oppervlak
<b>Spatiële resolutie</b>	1 mm	50 µm	50 µm	50 µm	400 µm	10 nm
<b>Direct-contact</b>	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee
<b>Invasief</b>	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja
<b>Contrast vloeistof</b>	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Nvt	Ja (ICG)
<b>Metten van stroomsnelheid</b>	Relatief	Geschikt	Niet geschikt	Geschikt	Relatief	Indirect
<b>Huidige toepasbaarheid voor darmischemie</b>	Onbekend	Onbekend	Onbekend	Onbekend	Beperkt	Goed

Tabel 1 Weergave van de gekozen, potentiële technieken voor de toepassing van de kwantitatieve beoordeling van de darmdoorbloeding. Hierbij worden alle technieken beoordeeld op de criteria in de linker kolom.

\* De FOV is afhankelijk van de gebruikte camera

### Laser Speckle Contrast Imaging

LSCI maakt gebruik van een hoog-coherente en sterk divergerende laser uit het nabij-infrarode licht van 785 nm<sup>30</sup>, waarmee *real-time* beelden worden verkregen. Door de sterk divergerende bundel is het realiseren van een grote FOV mogelijk. Aan het beschreven oppervlak vindt verstrooiing en reflectie plaats. De vanuit het oppervlak terugkerende lichtstralen, worden waargenomen en vormen het beeld. Hierbij geldt voor een statisch oppervlak dat het licht overal gelijk verstrooit en reflecteert. De padlengte van ieder terugkerend foton is even lang waardoor maximale interferentie plaatsvindt, wat waargenomen wordt als een maximaal contrast met de waarde 1. Middels een negatieve correlatie correspondeert dit met een perfusiewaarde van 0. Bij bewegende oppervlakken, bijvoorbeeld als gevolg van stroming in bloed, verschillen tijdens detectie de padlengtes van het gereflecteerde licht. Dit wordt waargenomen als een laag spatiaal contrast. Het interferentiepatroon verschilt per pixel en neemt een contrastwaarde aan tussen 0 en 1. Het lager waargenomen contrast correspondeert met een hogere perfusiewaarde<sup>26</sup>, verdere toelichting in

Appendix J. Interview over LSCI. Aan deze waarde kan een kleur gekoppeld worden om in één oogopslag de relatieve perfusie te waarnemen. Dit maakt dat de perfusiewaarden niet gekwantificeerd zijn.

LSCI is reeds toegepast als optische beeldvorming ter bepaling van de darmdoorbloeding<sup>26,31</sup>. De conclusie is dat LSCI ischemische gebieden waar kan nemen en dat de spatiale en temporele resolutie hoog genoeg zijn om tijdens een vasculaire occlusie veranderingen in microcirculatie aan te tonen. Ook is de doorbloeding peroperatief gemeten in darmanastomosen<sup>32</sup>. Hieruit blijkt dat LSCI een maat kan bieden om *real time* de doorbloeding van de darm weer te geven, maar wel bewegingsgevoelig is<sup>33</sup>. Om bewegingsartefacten tot een minimum te reduceren, is tijdens de LSCI opnames<sup>32</sup> gekozen om de beademing te pauzeren.

### Fluorescence Imaging

FI maakt gebruik van een fluorescente stof, bij bepaling van de doorbloeding is dit vaak de injecteerbare stof Indocyanine Groen (ICG)<sup>34,35</sup>. Door aanstraling van ICG met een golflengte van 780 nm<sup>36</sup> worden elektronen geëxciteerd

<sup>37</sup>. Bij het terugvallen van de elektronen naar een lagere elektronenschil, komen fotonen vrij van 830 nm<sup>36</sup>. Deze fotonen kunnen middels een fluorescente detector worden waargenomen en met behulp van software verwerkt worden tot drie beelden: fluorescent, normaal camerabeeld en een *overlay* van beide.

Uit onderzoeken<sup>38,39</sup> is gebleken dat de doorbloeding van zowel de darm als anastomosen middels FI beoordeeld kan worden. Hieruit is geconcludeerd dat FI een betere maat biedt voor de doorbloeding ten opzichte van de chirurg, maar FI is nog niet kwantitatief.

In andere onderzoeken<sup>15,16</sup> is gepoogd kwantitatieve maten te bepalen vanuit het meten van het verloop van het fluorescente signaal. Dit zijn de snelheid van de signaalverandering,  $T_{1/2MAX}$  en TR, wat in Figuur 4 is weergegeven. De snelheid van de signaalverandering is een maat voor hoe snel het bloed met ICG het weefsel bereikt. De  $T_{1/2MAX}$  geeft weer hoe lang het duurt om de helft van het maximale signaal te bereiken en de TR is een maat die de verhouding geeft om tot de helft van het signaal te komen ten opzichte van het maximale signaal<sup>15,16</sup>. Deze maten worden bepaald aan de hand van maximale en minimale intensiteit van het fluorescente signaal ( $F_{MAX}$  en  $F_{MIN}$ ), welke op zichzelf geen karakteristieke voorspellende waardes zijn door de afhankelijkheid van de camera-instellingen<sup>15</sup>. De snelheid van de signaalverandering,  $T_{1/2MAX}$  en TR zijn hier niet van afhankelijk, waardoor ze wel karakteristieke voorspellende waardes voor de bloedvoorziening zijn<sup>15</sup>.

Middels de  $T_{1/2max}$  en TR is de perfusie in te delen in goed, gemiddeld en slecht. Zodoende kan een afkapwaarde bepaald worden voor de snelheid van de signaalverandering,  $T_{1/2max}$  en TR om de minimale bloedvoorziening te kwantificeren. Dit is in studies<sup>15,40</sup> bewerkstelligd, waarbij<sup>15</sup> significante waardes zijn gevonden voor  $T_{1/2MAX}$  en TR (95%-BI 0,910

- 1,000;  $P < 0,001$  en 95%-BI 0,845 -1,000;  $P < 0,001$ ). In literatuur is echter geen overeenstemming over afkapwaardes gevonden<sup>16</sup>, waardoor hier meer onderzoek naar gedaan dient te worden.

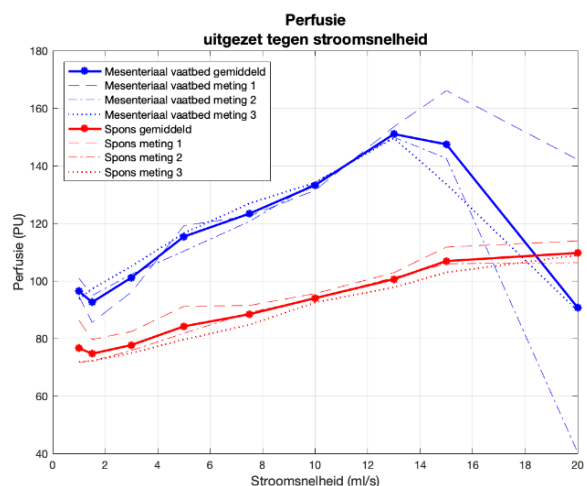
### Indocyanine Green

Het ICG bindt in bloedplasma aan de *high-density-lipiden* (HDL) van een lipoproteïne<sup>41</sup>. Binding van ICG aan HDL heeft geen invloed op de eiwitstructuur van HDL en verlaat hierdoor de circulatie niet. Dit resulteert in een niet-toxische eigenschap. Tevens wordt ICG binnen 15 minuten voor meer dan 95% via gal- en urinewegen uitgescheiden<sup>34,42</sup>.

### Fantomstudie

#### Laser Speckle Contrast Imaging

Figuur 5 toont de PU in relatie tot de aangeboden stroomsnelheid, voor zowel het mesenteriale vaatbed als de spons. Metingen zijn in drievoud uitgevoerd. Per deel van het fantoom zijn de drie metingen weergegeven in de grafiek, alsmede het gemiddelde. In Appendix H. Resultaten LSCI zijn afbeeldingen van opnames per aangeboden stroomsnelheid opgenomen.

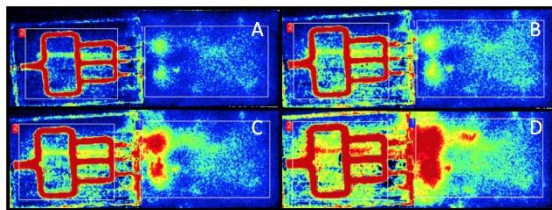


Figuur 5 PU van de drie metingen, inclusief het gemiddelde, uitgezet tegen de aangeboden stroomsnelheden in zowel het mesenteriaal vaatbed als de spons. Gemeten met LSCI.

De metingen in het mesenteriale vaatbed tonen een stijging van de PU naarmate een hogere stroomsnelheid wordt aangeboden. Bij stroomsnelheden hoger dan 13 ml/s is echter een daling in de PU zichtbaar. Dit geldt voor

zowel het gemiddelde als voor iedere meting individueel. De metingen in de spons tonen bij toenemende stroomsnelheden een stijging in de PU. Dit is van toepassing voor zowel het gemiddelde als iedere meting individueel. Bij de gemiddelden van zowel het mesenteriaal vaatbed als de spons is een lagere PU zichtbaar bij 1,5 ml/s dan bij 1 ml/s.

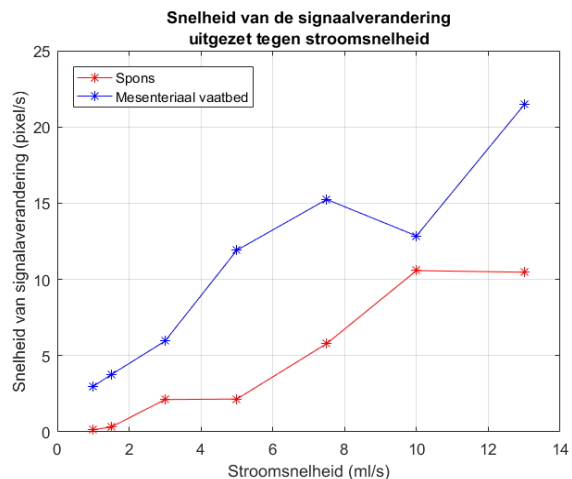
In Figuur 5 is een daling waarneembaar van de PU bij een stroomsnelheid van 1 ml/s naar 1,5 ml/s in metingen 1 bij zowel het vaatbed als in de spons. Dezelfde daling is zichtbaar in meting 2 van het mesenteriaal vaatbed. In meting 3 is een toename waarneembaar in zowel de spons als het mesenteriaal vaatbed. Figuur 6 (A-D) geeft een visuele representatie van het verloop van de perfusie bij een oplopende stroomsnelheid.



Figuur 6 Het verloop van de perfusie bij LSCI bij een stroomsnelheid van (A) 1 ml/s, (B) 5 ml/s, (C) 10 ml/s en (D) 20 ml/s.

### Fluorescence Imaging

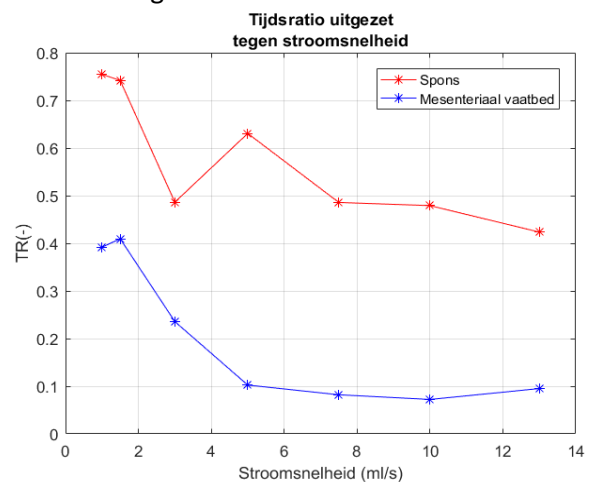
Figuur 7 toont een stijging in de snelheid van de signaalverandering bij toenemende stroomsnelheid in het mesenteriaal vaatbed en in de spons. Een uitzondering vindt plaats bij een stroomsnelheid van 10 ml/s, waar een



Figuur 7 De snelheid van de signaalverandering uitgezet tegen verschillende stroomsnelheden. Gemeten met FI.

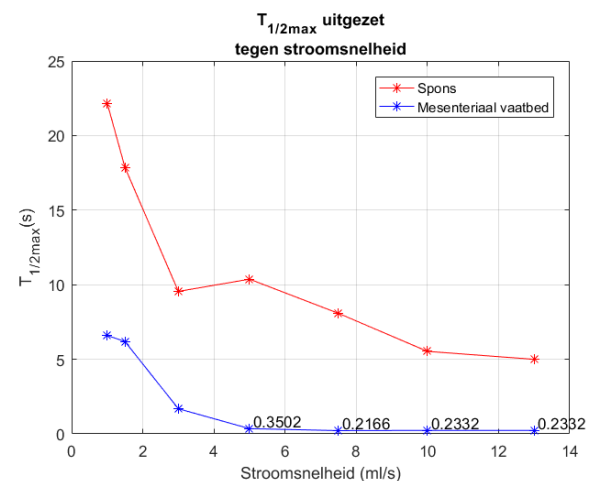
daling waarneembaar is in het mesenteriaal vaatbed. Daarnaast vindt geen stijging meer plaats na een stroomsnelheid van 10 ml/s in de spons.

In Figuur 8 neemt de TR langzamer af bij hoge stroomsnelheid dan bij lage stroomsnelheden in zowel het mesenteriaal vaatbed als de spons. Een stijging is waarneembaar bij een stijging in de stroomsnelheid van 10 ml/s in het mesenteriaal vaatbed en bij 5 ml/s in de spons. Vanaf 5 ml/s verloopt de TR bij het mesenteriaal vaatbed met relatieve kleine veranderingen.



Figuur 8 De tijdsratio uitgezet tegen verschillende stroomsnelheden. Gemeten met FI.

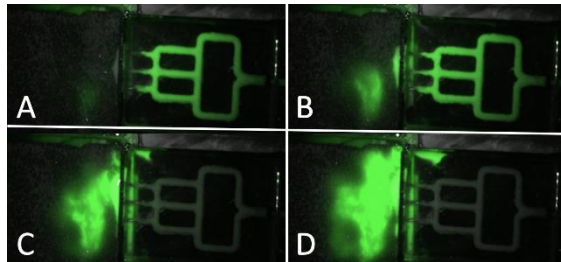
Figuur 9 toont een afname in  $T_{1/2MAX}$  bij een toename van de stroomsnelheid bij zowel het mesenteriaal vaatbed als de spons. Een toename bij de stroomsnelheid van 1,5 ml/s en 13 ml/s is zichtbaar bij het mesenteriaal vaatbed. Daarnaast is een afname



Figuur 9  $T_{1/2MAX}$  uitgezet tegen verschillende stroomsnelheden. Gemeten met FI.

waarneembaar bij een stroomsnelheid van 3 ml/s in de spons. Vanaf 5 ml/s verloopt de TR bij het mesenteriaal vaatbed met relatief kleine veranderingen. Figuur 10 (A-D) geeft een visuele representatie van het verloop van het fluorescente signaal bij een stroomsnelheid van 7,5 ml/s in het mesenteriale vaatbed en spons.

*Figuur 10 (A-D) Een fotografische weergave van het verloop van het fluorescente signaal bij een*



*stroomsnelheid van 7,5 ml/s.*

## Discussie

### Karakteristieken fantoom

Tijdens het gieten van  $\text{TiO}_2$  werd dit in poederachtige vorm toegevoegd aan het nog vloeibare PDMS, waardoor het verkrijgen van een homogene distributie bemoeilijkt werd<sup>43</sup>. Hierdoor is onbekend of de optische eigenschappen overal gelijk zijn.  $\text{TiO}_2$  is in het donker toegevoegd aan PDMS, toegelicht in Appendix D. Fantoomconcepten Fantoom concept 4, zodat de hydrofobe eigenschappen behouden blijven<sup>44,45</sup>. Desondanks kan de tijdspanne waarin  $\text{TiO}_2$  in het donker is gehouden te kort zijn geweest, waardoor niet alle deeltjes van dit poeder hydrofoob zijn gebleven. Dit geeft de consequentie dat de suspensie niet homogeen genoeg is en de deeltjes alsnog naar de bodem zijn gezakt door een hoger moleculairgewicht.

In plaats van het toevoegen van  $\text{TiO}_2$  ter nabootsing van de verstrooiingscoëfficiënt ( $\mu_s$ ) van de darmserosa, kan ook gekozen worden voor lipide microdeeltjes of aluminiumoxide ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ). De brekingsindex van  $\text{Al}_2\text{O}_3$  is 1,76 en  $\text{TiO}_2$  is 2,3, welke hoger zijn dan de meeste biologische weefsels<sup>43</sup>. Uiteindelijk is voor het toevoegen van  $\text{TiO}_2$  gekozen, omdat de juiste hoeveelheid  $\text{Al}_2\text{O}_3$  om de  $\mu_s$  vergelijkbaar te

maken met die van de darmserosa niet bekend is vanuit de literatuur. Daarnaast was de beschikbaarheid van  $\text{TiO}_2$  beter dan die van lipide microdeeltjes. Berekend is om een concentratie van 0,0106 massa-%  $\text{TiO}_2$  aan PDMS toe te voegen<sup>46</sup> als in Appendix D. Fantoomconcepten, Fantoom concept 3 berekend. Echter, tijdens het wegen kunnen onnauwkeurigheden zijn opgetreden, waardoor het toegevoegd gewicht afwijkt van de theoretische bepaalde waarde. De  $\mu_s$  van het PDMS met de toevoeging  $\text{TiO}_2$  is daarom een benadering van die van de darmserosa. In dit onderzoek kan geen uitspraak worden gedaan over de representativiteit van het PDMS ten opzichte van darmweefsel, waardoor de resultaten van de metingen mogelijk vertekend zijn.

In dit onderzoek is gepoogd rekening te houden met de kenmerken van vaataftakkingen, die de diameter verkleinen maar een toename in oppervlakte van 1,3 maal veroorzaken Appendix K. Voortgangsgesprek. De afname van diameters is in het fantoom in acht genomen, maar de oppervlakte toename en lengte van de vaten niet. De keuze voor de spons is gemaakt omdat verwacht werd dat een vloeistof zich diffuus, zoals weefsel, verspreidt. Met betrekking tot klinische representatie is echter onbekend in hoeverre de spons en het mesenteriaal vaatbed een correcte afspiegeling zijn van de anatomische werkelijkheid.

In Appendix D. Fantoomconcepten Fantoom concept 4 is weergegeven dat melk een representatieve vervanger is voor bloed. ICG heeft in melk echter een andere vervaltijd en levensduur ten opzichte van bloed<sup>47</sup>. In dit onderzoek is hier geen rekening mee gehouden wegens gebrek aan volledige informatie vanuit de literatuur. Onbekend is in welke mate de resultaten hierdoor beïnvloed zijn. Een verifiërende meting dient te worden uitgevoerd om te controleren of melk representatief is voor bloed en hoe ICG zich gedraagt in melk. Ethische afwegingen wijzen uit dat dit geen bezwaren oplevert Appendix D.

Fantomconcepten Fantoom concept 4, maar omwille van de tijd is een dergelijke meting in dit onderzoek niet uitgevoerd.

### Laser Speckle Contrast Imaging

Vanuit de literatuurstudie is gebleken dat LSCI bewegingsgevoelig is waardoor metingen aan de darmen bemoeilijkt kunnen worden vanwege de peristaltiek. Om peristaltiek en dus de bewegingsartefacten van LSCI te minimaliseren, kan glucagon toegediend worden ter relaxatie van de gladde spiercellen in de darm<sup>48</sup>. Het verminderen van de bewegingen van de darmen middels glucagon staat beschreven in gedateerde publicaties<sup>48,49</sup>. Geen andere middelen om de peristaltiek te verminderen zijn echter gevonden na de uitgevoerde literatuurstudie. Het is dus onduidelijk of glucagon het enige middel is dat toegepast kan worden ter vermindering van de peristaltiek en wat eventuele risico's en nadelen zijn.

Uit de Resultaten van Laser Speckle Contrast Imaging blijkt dat de metingen van het mesenteriale vaatbed na een stroomsnelheid van 13 ml/s dalen, waar juist een continue stijging verwacht wordt. Vanaf een stroomsnelheid van 15 ml/s is een spreiding van de resultaten waarneembaar, wat verklaard kan worden door het getal van Reynolds, zoals berekend in Appendix C. Stroming, Stromingspatronen. Een overgang van een laminaire naar transitionele stroming heeft plaatsgevonden bij een stroomsnelheid hoger dan 15 ml/s. Door onnauwkeurigheden, bijvoorbeeld een versmalling van de diameters in het mesenteriaal vaatbed, is het mogelijk dat de werkelijke waarde van het getal van Reynolds hoger is. Hierdoor is het mogelijk dat de stroming al transitioneel is bij een stroomsnelheid van 15 ml/s. Voor de spons geldt het getal van Reynolds niet, omdat dit enkel van toepassing is in gesloten kanalen.

In de Resultaten is Figuur 5 beschreven, waarin dalingen van 1 ml/s naar 1,5 ml/s worden toegelicht. Deze zijn te verklaren door een nauwkeurigere uitvoering als gevolg van een

leerproces naarmate meer metingen verricht zijn.

De correlatie tussen Figuur 5 en patiënten is op dit moment klinisch niet haalbaar vanwege de onbekende minimale stroomsnelheid en bijbehorende PU. Deze parameters dienen als afkapwaardes om *per primam* genezing te faciliteren. Daarnaast is de overeenkomst in snelheid van darmarteriën tussen verschillende patiënten niet te bepalen. Zodoende is het noodzakelijk peroperatief een grafiek per patiënt te maken. Dit is echter niet wenselijk en tevens onmogelijk doordat verschillende stroomsnelheden in het mesenteriale vaatbed gegenereerd dienen te worden. Het systeem is momenteel nog niet geschikt, maar heeft potentie die in een klinisch vervolgonderzoek onderzocht dient te worden.

### Fluorescence Imaging

In Appendix I. Resultaten FI is gebleken dat het signaal in de spons nog toeneemt bij het stoppen van de opname, omdat de maximale pixelwaarde nog niet was bereikt. Hieruit is op te maken dat de opname te vroeg gestopt is. Daarnaast is gebruik gemaakt van sponzen met hogere porositeit ten opzichte van LSCI, waardoor bij stroomsnelheden van 10 ml/s en 13 ml/s lekkages waargenomen zijn ten gevolge van snellere verzadiging. Om deze reden is gekozen om de metingen van 15 ml/s en 20 ml/s niet uit te voeren. Tevens is waargenomen dat het fluorescente signaal niet zo snel verviel als verwacht, waardoor de sponzen niet herbruikbaar waren. Onvoldoende sponzen waren aanwezig om de metingen in drievoud uit te voeren, waardoor gekozen is om deze metingen in tweevoud uit te voeren.

Een beperking aan de metingen is een handmatige bepaling van een ROI in MATLAB, wat resulteert in een verandering van de ROI tussen de metingen. Daarnaast is het fantoom verschoven gedurende de metingen. Hierdoor wordt het kiezen van dezelfde ROI bemoeilijkt bij de volgende metingen, waardoor de resultaten niet geheel vergelijkbaar zijn.

Daarnaast is het toedienen van ICG handmatig verricht, wat resulteert in fluctuaties in toediensnelheid. Gebleken is dat bij de stroomsnelheden van 1; 1,5; 3 en 5 ml/s in het mesenteriale vaatbed een piek in signaal waarneembaar is, vervolgens een daling alvorens het stijgt naar zijn maximum, zoals toegelicht is in de Appendix I Resultaten FI. De fluctuaties kunnen verklaard worden met behulp van de wet van Bernoulli<sup>50</sup>. Het verschijnsel dat gedurende de metingen is opgetreden, wordt toegelicht in Appendix C Stroming Wet van Bernoulli. Doordat de toediener bij lage stroomsnelheden in het begin van de toediening meer kracht moet leveren ter overwinning van de wrijvingskracht, schiet de hoeveelheid toegediende ICG uit. Dit uit zich in de eerste piek die waarneembaar is in Appendix I. Resultaten FI. Wanneer deze wrijvingskracht overwonnen is, neemt de toedieningskracht af door correctie van de toediener. Bij stroomsnelheden groter dan 5 ml/s was dit niet het geval, omdat de toedieningskracht ter overwinning van de wrijvingskracht lager is door de toegenomen trekkracht in de melkstroom.

De horizontale verlopen in het mesenteriaal vaatbed, toegelicht in Appendix I. Resultaten FI, kunnen verklaard worden door de *wash-out*. Dergelijke verlopen zijn niet waarneembaar in de spons vanwege verminderde drainage ten opzichte van het mesenteriaal vaatbed. Door toediening van de hogere stroomsnelheid wordt de melk met ICG sneller weggespoeld in het mesenteriaal vaatbed, waardoor het signaal voor een kortere periode meetbaar is. Klinisch is hetzelfde verschijnsel waarneembaar, omdat in weefsels de drainage ook minder is dan in bloedvaten.

Een toenemend verband is waargenomen in het verloop van de snelheid van de signaalverandering in zowel het mesenteriaal vaatbed als spons en een afnemend verband in  $T_{1/2MAX}$  en TR, welke ook worden bevestigd door de literatuur<sup>15,16</sup>. Doordat slechts twee metingen per stroomsnelheid zijn uitgevoerd,

is de invloed van een meetfout relatief groot. Indien meer meetpunten en herhalingen worden uitgevoerd bij stroomsnelheden <5 ml/s, kan het verloop van de parameters in dit kritieke gebied nauwkeuriger bepaald worden.

Met dit onderzoek zijn verbanden waarneembaar in de resultaten van de parameters, waardoor elke parameter gekoppeld kan worden aan een bijbehorende stroomsnelheid. Echter, het is niet gelukt om een afkapwaarde te bepalen voor de snelheid van een gezonde dan wel ischemische bloedstroom, omdat deze waarden vanuit literatuur niet gedefinieerd zijn. Uit klinische vervolgstudies dient een afkapwaarde gedefinieerd te worden.

## Conclusie

Uit de literatuurstudie volgt dat *Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI)* en *Fluorescence Imaging (FI)* de meeste potentie hebben om klinisch toegepast te worden ter kwantificatie van de darmdoorbloeding.

LSCI kan peroperatief ter ondersteuning van het chirurgisch oordeel worden gebruikt, omdat de techniek non-invasief is en een relatieve bloedvoorziening visualiseert door middel van *Perfusion Units*. Echter, op basis van de bewegingsartefacten en de noodzaak van patiëntgebonden grafieken die gepaard gaan met het klinische gebruik van LSCI, wordt gesteld dat deze geen bijdrage kan leveren aan een kwantitatieve maat ter beoordeling van darmdoorbloeding.

In tegenstelling tot LSCI is FI niet bewegingsgevoelig en wordt deze reeds klinisch toegepast. Middels FI kunnen kwantitatieve maten als snelheid van de signaalverandering,  $T_{1/2MAX}$  en tijdsratio opgesteld worden ter beoordeling van de darmdoorbloeding. Echter, enkele resultaten van deze maten uit dit onderzoek zijn niet representatief, waardoor de toepasbaarheid van FI verder onderzocht dient te worden in een klinische vervolgstudie.

## Referentielijst

1. Washington, C. & Carmichael, J. Management of ischemic colitis. *Clin. Colon Rectal Surg.* **25**, 228–235 (2012).
2. Kärkkäinen, J. M. & Acosta, S. Acute mesenteric ischemia (part I) – Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology* **31**, 15–25 (2017).
3. Geelkerken, R. H., Kolkman, J. J. & van Bockel, J. H. Splanchnische vaten. in *Leerboek Chirurgie* (Bohn Stafleu van Loghum, 2012).
4. Bala, M. *et al.* Acute mesenteric ischemia : guidelines of the World Society of Emergency Surgery. 1–11 (2017). doi:10.1186/s13017-017-0150-5
5. Bourcier, S. *et al.* Diagnosis of non-occlusive acute mesenteric ischemia in the intensive care unit. *Ann. Intensive Care* **6**, 112 (2016).
6. Kolkman, J. J., Geelkerken, R. H. & Jeeders, W. A. J. R. Gastro-intestinale chirurgie en gastro-enterologie. VIII. Gastro-enterologische aspecten van chronische maag-darmischemie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **144**, (2000).
7. Ansari, P. Acute Mesenteric Ischemia. (2018). Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/acute-abdomen-and-surgical-gastroenterology/acute-mesenteric-ischemia>. (Accessed: 20th May 2019)
8. Stroeder, J. *et al.* Occurrence and severity of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) after cardiovascular surgery correlate with preoperatively assessed FGF-23 levels. *PLoS One* **12**, 1–9 (2017).
9. Turrentine, F. E. *et al.* Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J. Am. Coll. Surg.* **220**, 195–206 (2015).
10. Fait, E. *et al.* Microvascular patterns of the human large intestine: morphometric studies of vascular parameters in corrosion casts. *Scanning Microsc.* **12**, 641–651 (1998).
11. Songur, A. *et al.* Abdominal Aorta and Its Branches: Morphometry-Variations In Autopsy Cases. *European Journal of General Medicine Original Article Eur J Gen Med* **7**, (2010).
12. Silveira, L. A. da, Silveira, F. B. C. & Fazan, V. P. S. Arterial diameter of the celiac trunk and its branches: anatomical study. *Acta Cir. Bras.* **24**, 43–47 (2009).
13. Hanbidge, A. E., Lynch, D. & Wilson, S. R. US of the Peritoneum. *RadioGraphics* **23**, 663–685 (2003).
14. Hua-Jiang Wei, Da Xing, Guo-Yong Wu, Ying Jin, H.-M. G. Optical properties of human normal small intestine tissue determined by Kubelka-Munk method in vitro. **9**, 2068–2072 (2003).
15. Son, G. M. *et al.* Quantitative analysis of colon perfusion pattern using indocyanine green (ICG) angiography in laparoscopic colorectal surgery. *Surg. Endosc.* **33**, 1640–1649 (2019).
16. Wada, T. *et al.* ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg. Endosc.* **31**, 4184–4193 (2017).
17. Fredriksson, I., Larsson, M. & Strömberg, T. Measurement depth and volume in laser Doppler flowmetry. *Microvasc. Res.* **78**, 4–13 (2009).
18. Weibel, L. *et al.* Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum.* **56**, 3489–3495 (2007).
19. Rajan, V., Varghese, B., Van Leeuwen, T. G. & Steenbergen, W. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med. Sci.* **24**, 269–283 (2009).
20. Padalkar, M. V & Pleshko, N. Wavelength-dependent penetration depth of near infrared radiation into cartilage. *Analyst* **140**, 2093–100 (2015).
21. Edwards, A. D. *et al.* Measurement of hemoglobin flow and blood flow by near-infrared spectroscopy. *J. Appl. Physiol.* **75**, 1884–1889 (2017).
22. Jansen, S. M. *et al.* Applicability of quantitative optical imaging techniques for intraoperative perfusion diagnostics: a comparison of laser speckle contrast imaging, sidestream dark-field microscopy, and optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.* **22**, 1 (2017).
23. Treu, C. M., Lupi, O., Bottino, D. A. & Bouskela, E. Sidestream dark field imaging: the evolution

- of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology. *Arch. Dermatol. Res.* **303**, 69–78 (2011).
24. Fujimoto, J. G., Pitris, C., Boppart, S. A. & Brezinski, M. E. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* **2**, 9–25 (2000).
  25. Perimed AB. PeriCam PSI System Extended User Manual. (2013).
  26. Heeman, W. *et al.* Application of laser speckle contrast imaging in laparoscopic surgery. *Biomed. Opt. Express* **10**, 2010–2019 (2019).
  27. Briers, D. *et al.* Laser speckle contrast imaging: Theoretical and practical limitations. *J. Biomed. Opt.* **18**, 1–10 (2013).
  28. Hosaka, N. & Saiki, T. 10 nm Spatial Resolution Fluorescence Imaging of Single Molecules by Near-Field Scanning Optical Microscopy Using a Tiny Aperture Probe. *Opt. Rev.* **13**, 262–265 (2006).
  29. Crosignani, V. *et al.* Deep tissue fluorescence imaging and in vivo biological applications. *J. Biomed. Opt.* **17**, 116023 (2012).
  30. Milstein, D. M. J. *et al.* Laser speckle contrast imaging identifies ischemic areas on gastric tube reconstructions following esophagectomy. *Med. (United States)* **95**, e3875 (2016).
  31. Bezemer, R. *et al.* Validation of near-infrared laser speckle imaging for assessing microvascular (re)perfusion. *Microvasc. Res.* **79**, 139–143 (2010).
  32. Kojima, S. *et al.* Laser Speckle Contrast Imaging for Intraoperative Quantitative Assessment of Intestinal Blood Perfusion During Colorectal Surgery: A Prospective Pilot Study. *Surg. Innov.* 1553350618823426 (2019). doi:10.1177/1553350618823426
  33. Stureson, C., Milstein, D. M. J., Post, I. C. J. H., Maas, A. M. & van Gulik, T. M. Laser speckle contrast imaging for assessment of liver microcirculation. *Microvasc. Res.* **87**, 34–40 (2013).
  34. Boni, L. *et al.* Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg. Endosc.* **29**, 2046–2055 (2015).
  35. Spinoglio, G., Bertani, E., Borin, S., Piccioli, A. & Petz, W. Green indocyanine fluorescence in robotic abdominal surgery. *Updates Surg.* **70**, 375–379 (2018).
  36. Chen, B., NanGuang, Y. & Zhu, Q. Emission and absorption properties of indocyanine green in Intralipid solution. *Biomed Opt.* **9**, 497–503 (2006).
  37. N/A. *Fluorescence Imaging principles and methods technical.* (Amersham Pharmacia Biotech).
  38. Jafari, M. D. *et al.* Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): A multi-institutional study. *J. Am. Coll. Surg.* **220**, 82-92.e1 (2015).
  39. Kawada, K. *et al.* Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg. Endosc.* **31**, 1061–1069 (2017).
  40. Son, G. M. *et al.* Quantitative analysis of colon perfusion pattern using indocyanine green (ICG) angiography in laparoscopic colorectal surgery. *Surg. Endosc.* **33**, 1640–1649 (2019).
  41. Alemanno, G. *et al.* Combination of diagnostic laparoscopy and intraoperative indocyanine green fluorescence angiography for the early detection of intestinal ischemia not detectable at CT scan. *Int. J. Surg. Case Rep.* **26**, 77–80 (2016).
  42. Alander, J. T. *et al.* A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int. J. Biomed. Imaging* **2012**, 940585 (2012).
  43. Lamouche, G. *et al.* Review of tissue simulating phantoms with controllable optical, mechanical and structural properties for use in optical coherence tomography. *Biomed. Opt. Express* **3**, 1381 (2012).
  44. Trantidou, T., Elani, Y., Parsons, E. & Ces, O. Hydrophilic surface modification of PDMS for droplet microfluidics using a simple, quick, and robust method via PVA deposition. *Microsystems & Nanoeng.* **3**, 16091 (2017).
  45. Yang, H., Zhu, S. & Pan, N. Studying the mechanisms of titanium dioxide as ultraviolet-blocking additive for films and fabrics by an improved scheme. *J. Appl. Polym. Sci.* **92**, 3201–3210 (2004).
  46. de Bruin, D. M. *et al.* Optical phantoms of varying geometry based on thin building blocks with controlled optical properties. *J. Biomed. Opt.* **15**, 025001 (2010).
  47. Gerega, A. *et al.* Wavelength-resolved measurements of fluorescence lifetime of indocyanine



- green. *J. Biomed. Opt.* **16**, 067010 (2011).
48. Moseson, M. D., Hoexter, B. & Labow, S. B. Glucagon, a useful adjunct in anastomosis with a stapling device. *Dis. Colon Rectum* **23**, 25–30 (1980).
  49. Taylor, I., Duthie, H. L., Cumberland, D. C. & Smallwood, R. Glucagon and the colon. *Gut* **16**, 973–8 (1975).
  50. van Oosterom, A. & Oostendorp, T. F. Stroming zonder wrijving door starre buis; wet van Bernoulli. in *Medische Fysica* (Bohn Stafleu van Loghum, 2017).

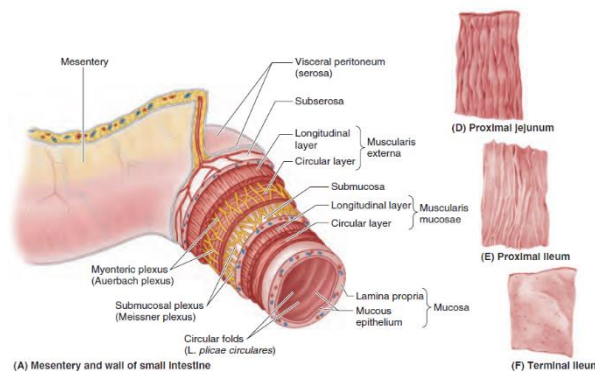


## Appendix A. Achtergrond

In deze appendix wordt aandacht besteed aan het proces dat ten grondslag ligt aan het klinisch probleem, darmischemie. Om dit te begrijpen, is het van belang te weten wat de anatomie is en hoe de vascularisatie verloopt. Hierna wordt ingegaan op de verschillende vormen van darmischemie en bijbehorende diagnostiek. Deze appendix wordt afgesloten met het behandelproces en de gebreken daarvan.

### Anatomie

Het maagdarmkanaal omvat van proximaal naar distaal de *oesophagus*, de maag, het *duodenum*, *jejunum*, *ileum* en *colon*. Voor dit onderzoek worden de *oesophagus* en maag buiten beschouwing gelaten vanwege de irrelevantie met betrekking tot darmischemie. Na de *pylorus* van de maag vervolgt het maagdarmkanaal zich in het *duodenum*<sup>1</sup>. Ter hoogte van de *flexura duodenojejunalis*<sup>1</sup> eindigt het *duodenum* en begint het intraperitoneaal gelegen *jejunum*. De overgang van *jejunum* naar het *ileum* is moeilijk te bepalen, maar de karakteristieken van beide delen bepalen het onderscheid. Zo is het *jejunum* beter gevasculariseerd, heeft het langere *vasa recta* en een dunnere vetlaag ten opzichte van het *ileum*. Het *ileum* eindigt bij de overgang naar het *coecum*. Het *jejunum* en het *ileum* hebben een identieke *mucosa-opbouw*<sup>1</sup>, zoals weergegeven is in Figuur 11. De *mucosa* bestaat uit de *lamina propria* en *tunica mucosa*. De *mucosa* wordt omgeven door de *muscularis mucosae*, die een interne circulaire en externe longitudinale laag bevat. Daaromheen bevindt zich de *submucosa*, waarin de *plexus submucosus* is gelegen. Een tweede spierlaag daaromheen, *musculus externa*, wordt ook opgemaakt door een interne circulaire en externe longitudinale laag. Tussen beide spierlagen bevindt zich tevens de *plexus myentericus*. Tenslotte is de *subserosa* om de *musculus externa* aanwezig. Deze laag is gevasculariseerd en is omgeven door het visceraal peritoneum, dat dubbellaags een mesenterium vormt. Zowel het *jejunum* als *ileum* zijn posterieur aan het lichaam bevestigd middels het mesenterium.



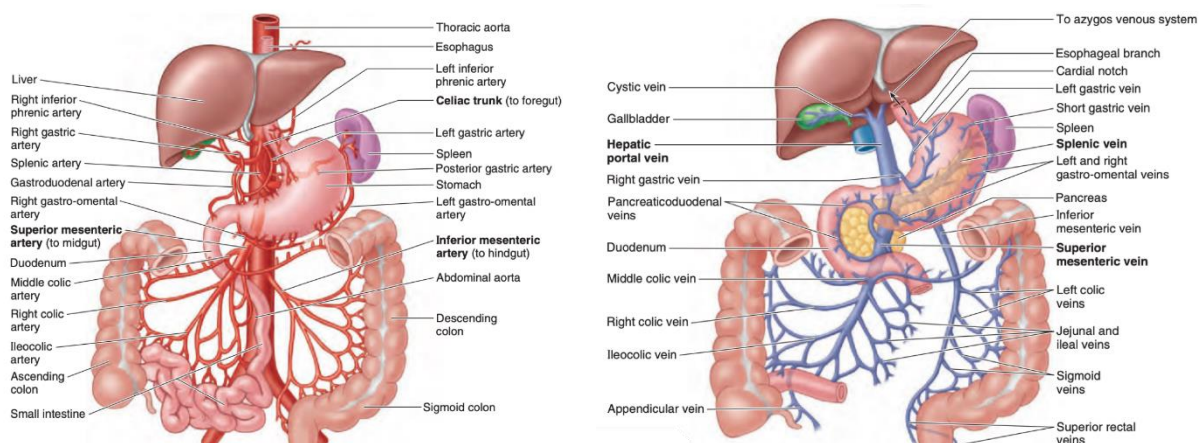
Figuur 11 Doorsnede van de dunne darm met bijbehorende naamgeving.

Het *colon*<sup>1</sup> wordt onderverdeeld in *coecum*; *appendix*; *colon ascendens*, *transversum*, *descendens* en *sigmoideum*; *rectum* en *canalis analis*. Het *coecum* bevindt zich in het rechter onderkwadrant van het abdomen en is bijna volledig omgeven met peritoneum. Het kan relatief vrij bewegen en middels *plicae caecales* verbonden aan de laterale abdominale wand om mobiliteit te voorkomen. Het *ileum* mondt uit in het *coecum* door de *valva ileocaecalis*, welke reflux naar het *ileum* tegengaat. Retrocoecaal bevindt zich de *appendix*. Dit heeft een kort, driehoekig mesenterium, de meso-*appendix*. De meso-*appendix* bindt aan het *coecum* en het proximale gedeelte van de *appendix*. Op het *coecum* sluit het *colon ascendens*<sup>1</sup> aan. Deze stijgt tot aan de rechter leverlob, waar deze buigt en een flexure vormt. Deze flexure wordt de *flexura hepatica coli* genoemd. Het *colon ascendens* is secundair retroperitoneaal gelegen en is anterieur en lateraal bedekt met peritoneum. Het *omentum majus*

scheidt de structuur van de anterolaterale abdominale wand. Het *colon transversum*<sup>1</sup> begint ter hoogte van de *flexura hepatica coli* en eindigt bij de *flexura splenica coli*. Het *colon descendens* begint vanaf de *flexura splenica coli*<sup>1</sup>. Dit deel van het *colon* ligt secundair retroperitoneaal en is verbonden aan de posterieure abdominale wand. Het *colon descendens* gaat over in het *colon sigmoideum*, welke een lang mesenterium heeft, het mesocolon sigmoideum. Op het oppervlak van het *colon sigmoideum* zijn de *appendices epiploicae* relatief lang, maar verdwijnen geheel ter hoogte van de overgang naar het *rectum*. Het *rectum*<sup>1</sup> is de voortzetting van het *colon sigmoideum* en is distaal verbonden met het *canalis analis*. Vanaf de *flexura rectosigmoidea* breiden de *teniae coli* van het *colon sigmoideum* zich uit om een continue laag glad spierweefsel te vormen. Het peritoneum bedekt het anterieure en laterale oppervlak van het bovenste 1/3<sup>e</sup> deel van het *rectum*. Het middelste 1/3<sup>e</sup> deel en het achterste 1/3<sup>e</sup> deel liggen subperitoneaal. Het darmkanaal eindigt in het *canalis analis*<sup>2</sup>

## Vascularisatie

De darmen ontvangen ongeveer 20% tot 25% van de *Cardiac Output* (CO) in rust en tot 35% van de CO postprandiaal. Tot 70% van de darmdoorbloeding komt tot in de *mucosa* en *submucosa*. Door regelingen in de stroomsnelheid probeert de darm in alle gevallen de doorbloeding in stand te houden<sup>3</sup>. De darmsegmenten worden op verschillende manieren gevasculariseerd en gedraineerd, zoals in Figuur 12 is weergegeven. In het gehele vaatbed dat de darmen van bloed voorziet, zijn collateralen van zeer grote waarde voor het in standhouden van de doorbloeding. Bij het uitvallen van één of meerdere vaten, wordt de functie van het afgesloten bloedvat veelal opgevangen door de collateralen.



Figuur 12 Anatomische structuren, waaronder de dunne en dikke darm, met benaming en drainage. Links geeft het arteriële systeem weer. Rechts geeft het veneuze systeem weer.

De arteriën die het *duodenum* van bloed voorzien, zijn aftakkingen van de *truncus coeliacus* en de *a. mesenterica superior* (AMS)<sup>2</sup>. De *truncus coeliacus* voorziet, via de *a. gastroduodenalis* en de kleinere aftakkingen daarvan en via de *a. pancreaticoduodenalis superior*, het superieur gelegen deel van het *duodenum*. De AMS voorziet, via de *a. pancreaticoduodenalis inferior*, het inferieur gelegen deel van het *duodenum*. De *aa. pancreaticoduodenales* liggen in een curve tussen het *duodenum* en de pancreaskop. Deze arteriën voorzien beide structuren van bloed. Een overgang in de bloedvoorziening van de *truncus coeliacus* naar de AMS vindt plaats over de pancreaskop tussen de *a. pancreaticoduodenalis superior* en de *a. pancreaticoduodenalis inferior*. Het *duodenum* draineert via de *v. pancreaticoduodenalis superior* en *inferior* op de *v. mesenterica superior* (VMS) en vervolgens op de *v. porta*.

Het *jejunum* en *ileum* worden gevasculariseerd<sup>2</sup> door vijftien tot achttien aftakkingen vanuit de AMS die de *aa. arcades* vormen en vervolgens de *vasa recta*. Al deze aftakkingen zijn tussen twee lagen

peritoneum gelegen. De venen van het *ileum* en *jejunum* draineren op de VMS en uiteindelijk op de *v. porta*. Het *coecum* en *colon ascendens* worden gevasculariseerd<sup>1</sup> door de *a. ileocolica* en de *a. colica dextra*, welke aftakkingen van de AMS zijn. Deze twee arteriën anastomoseran met elkaar en met de rechters tak van de *a. colica media*. De anastomose vormt vervolgens de *a. juxtacolica*. De drainage van het *coecum* en *colon ascendens* verloopt via de *v. ileocolica* en de *v. colica dextra*. Zowel de *v. ileocolica* als de *v. colica* draineren beide op de VMS. Het *colon transversum* wordt van bloed voorzien<sup>2</sup> door voornamelijk de *a. colica media*, een aftakking van de AMS. Ook ontvangt het *colon transversum* bloed via de *a. colica sinistra* en *dextra* via anastomosen van de *a. juxtacolica*. Het *colon transversum* draineert op de *v. colica media* en vervolgens op de VMS.

Een tweede overgang in de bloedvoorziening vindt plaats ter hoogte van de *flexura splenica coli*. De AMS voorziet het proximale gedeelte van deze flexure en de *a. mesenterica inferior* (AMI) het distale gedeelte. Deze twee arteriën anastomoseran in de *flexura splenica coli* met elkaar via de *a. colica dextra* en de *a. sigmoidea*. De *a. colica dextra* is een aftakking van de AMS en de *a. sigmoidea* een aftakking van de AMI. Deze twee arteriën maken door middel van deze anastomose onderdeel uit van de *a. juxtacolica*. Het *colon descendens* en *colon sigmoideum* worden gevasculariseerd<sup>1</sup> door de *a. colica sinistra* en de *a. sigmoidea*, beide aftakkingen van de AMI. Deze beide delen van het *colon* draineren op de *v. mesenterica inferior* richting de *v. porta*. Het superior gelegen deel van het *rectum* wordt voorzien van bloed door de *a. rectalis superior*, welke een aftakking van de AMI is. Het overige deel van het *rectum* wordt gevasculariseerd door de *a. rectalis media*. De drainage vindt plaats via de *v. rectalis superior* en *media*, welke beide vervolgen in de *v. mesenterica inferior*<sup>1</sup>.

#### Stroomsnelheid

De stroomsnelheid van het bloed in de drie grote vaten is verschillend over de tijd als gevolg van het al dan niet consumeren van voedsel. Wanneer men niet heeft gegeten, is de stroomsnelheid in de AMS tussen 3 ml/s en 5 ml/s, terwijl dit postprandiaal kan toenemen tot 15 ml/s à 20 ml/s<sup>4</sup>. Voor de *truncus coeliacus* geldt een stroomsnelheid van 7,5 ml/s in rust en tot 12 ml/s postprandiaal<sup>5</sup>. In de AMI is de stroomsnelheid 0,6 ml/s tot 2,1 ml/s in rusttoestand<sup>6</sup>.

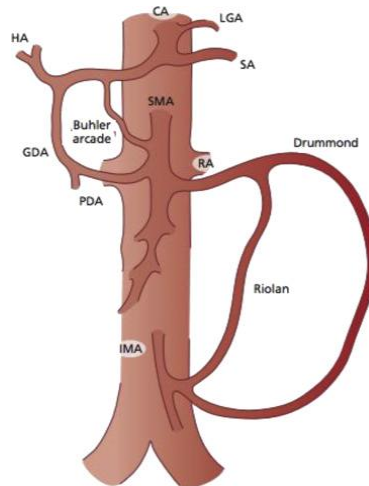
#### Diameter

De diameter van de *truncus coeliacus* en van de AMS zijn 7 mm tot 8 mm<sup>7-9</sup>. De AMI heeft een diameter van 4 mm<sup>7,10</sup>. Zodra de drie bovengenoemde arteriën zijn afgetakt en het bloed door de arcades en collateralen de *mucosa* bereikt, takken de arteriën in steeds hogere ordes af: de microcirculatie. De diameter van de capillairen in het *colon* zijn  $12,04 \mu\text{m} \pm 1,9 \mu\text{m}$ <sup>7</sup>. De dikte van het mesenterium varieert tussen de 0,7 cm en 1,2 cm<sup>11</sup>. Dit omvat de twee lagen peritoneum, de bloedvaten en de lymfeknopen en -vaten die zich hierin bevinden.

#### Variaties

Per individu is de vascularisatie van de darmen gevarieerd. De embryologie ligt hieraan ten grondslag, waarbij (de)generatie van vaten de variëteit aanbrengt<sup>12</sup>. De 'normale' variant is in hoofdstuk Vascularisatie beschreven. Door verschillen in collateralen en aftakkingen, kunnen de gevolgen en symptomen van eenzelfde vaataandoening per persoon verschillen. Bovendien wordt bij exploratie pas duidelijk hoe het vaatbed zich in het lichaam manifesteert<sup>13</sup>. De arcade van Drummond is een anatomische variant die zich tussen de AMS en AMI bevindt<sup>14</sup>. Bij afsluiting van de *a. colica* kan middels deze arcade het *colon sigmoideum* nog steeds van bloed worden voorzien. De arcade van Drummond loopt parallel aan de arcade van Riolan, die ook een verbinding tussen de AMS en AMI vormt. Onderling kunnen de arcade van Drummond en de arcade van Riolan ook een anastomose hebben<sup>12</sup>. Het verloop van beide arcades is weergegeven in Figuur 13<sup>15</sup>.

De pancreaticoduodenale arcade is een veelvoorkomende variant, welke een anastomose tussen de truncus coeliacus en AMS vormt. Deze voorziet de kop van de *pancreas* en het *duodenum* van bloed<sup>16</sup>. Deze anastomose wordt belangrijk bij occlusie van één van deze vaten<sup>12</sup>, omdat middels deze collateralen de structuren nog kunnen worden doorbloed. De arcade van Buhler, weergegeven in Figuur 13, is ook een connectie tussen de *truncus coeliacus* en AMS, maar is weinig voorkomend<sup>14</sup>. Het is een overblijfsel van een embryonale connectie tussen deze vaten<sup>13</sup>.



Figuur 13 Weergave van de arcade van Riolan, de arcade van Drummond en de arcade van Buhler<sup>15</sup>.

## Pathologie

Verschillende vormen van darmischemie komen voor aan zowel de dunne als dikke darm. Alle worden in dit hoofdstuk. De oorzaken van alle vormen worden besproken en de huidige diagnostiek wordt toegelicht samen met de meest voorkomende differentiaaldiagnoses.

## Oorzaken

De belangrijkste oorzaak van darmischemie is het vormen van atherosclerotische plaque<sup>17</sup>. Factoren die kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van atherosclerose zijn roken, hoge bloeddruk, hoog cholesterol, een inactieve levensstijl, overgewicht en diabetes<sup>18</sup>. Zeldzamere oorzaken van darmischemie zijn fibromusculaire dysplasie en vasculitis. Bij patiënten met atherosclerose is in 90% van de gevallen de *truncus coeliacus* aangedaan en in 20% tot 30% van de gevallen de AMS. Over het algemeen dienen minimaal twee arteriën te zijn aangedaan om klachten te doen ontwikkelen, omdat de collateralen een blokkade van één bloedvat kunnen opvangen. Toch bestaat de mogelijkheid dat bij één-taklijden ischemische klachten ontstaan<sup>17</sup>. Andere oorzaken van darmischemie zijn een accumulatie van intracellulaire lipides of de vorming van een trombus. Trombose is de vorming van een bloedprop in het vasculaire systeem en kan voorkomen in zowel het arteriële als veneuze systeem<sup>4</sup>. Het bloedvat wordt hierdoor afgesloten wat leidt tot ischemie in het weefsel dat normaal gesproken door dit vat van bloed wordt voorzien.

Al met al, zijn diverse oorzaken voor het ontwikkelen van darmischemie mogelijk. Toch is de onderliggende oorzaak veelal hetzelfde. Door een groot netwerk van collateralen kunnen verminderde of geblokkeerde doorbloedingen opgevangen worden. Toch kan de doorbloeding zo ernstig verstoord zijn dat darmischemie optreedt. Onderliggende pathogenese van darmischemie is de hoge zuurstofbehoefte van de darm. In rust ontvangen de mesenteriale vaten ongeveer 20% de CO. Dit stijgt postprandiaal door een verhoogd metabolisme. Als vaten vernauwd of geoccludeerd zijn, kan de darm niet voorzien worden in de hoge zuurstofbehoefte en kan ischemie ontstaan. Toch hoeft een occlusie of vernauwing niet altijd te leiden tot ischemie. Naast een occlusie kan ischemie ontstaat door een non-occlusieve ischemie, vasoconstrictie is de oorzaak hiervan en kan optreden in het geval van een

verminderd circulerend bloedvolume bij haemodynamische problematiek zoals bij (beginnende) vormen van shock<sup>19</sup>.

#### *Ischemische colitis*

Ischemische colitis is de meest voorkomende vorm van darmischemie<sup>20</sup>. Het komt voornamelijk voor bij patiënten ouder dan 60 jaar. In 80% tot 85% van de gevallen verloopt de aandoening mild zonder het afsterven van weefsel. Wanneer de rechterzijde van het *colon* is aangedaan, zijn de klachten heviger dan bij de linkerzijde<sup>21</sup>. De gebieden van het colon die het meest gevoelig zijn voor een verminderde bloedtoevoer, en dus ischemie, zijn de *flexura splenica coli* en het *colon sigmoideum*. In deze gebieden is namelijk sprake van een overgang in bloedvoorziening van respectievelijk AMS naar AMI en van AMI naar *a. rectalis*<sup>22</sup>. Ischemische colitis wordt meestal veroorzaakt door hypoperfusie, wat op zijn beurt veroorzaakt kan worden door hypotensie, hypovolemie of een trombus. Hierdoor neemt de bloedtoevoer in de AMS en/of de AMI af. Deze gereduceerde bloedtoevoer leidt uiteindelijk tot een beschadiging en ontsteking van de mucosa met een eventuele bloeding tot gevolg. Dit vordert in 15% tot 20% van de patiënten tot een infarct en necrose. Hierdoor wordt de mucosa afgebroken en treedt perforatie op met eventueel sepsis.

Patiënten met ischemische colitis kunnen zich presenteren in drie klinische fases<sup>20</sup>: hyperactieve fase, paralytische fase en shockfase. De hyperactieve fase treedt snel op na hypoperfusie. Vlak na onset zijn de symptomen krampachtige buikpijn en bloederige en/of dunne ontlasting. De meeste patiënten (80% tot 85%) herstellen hiervan en ervaren niet de paralytische fase. Gedurende deze fase houdt de ischemie aan en is de pijn meer diffuus, worden darmgeluiden absent en stopt de bloederige ontlasting. Dit kan vorderen tot de shockfase, waarbij een peritonitis en/of sepsis ontstaat door perforatie.

#### *Acute mesenteriale ischemie en NOMI*

Acute mesenteriale ischemie is een conditie van inadequate bloedtoevoer naar de dunne en/of dikke darm en komt voornamelijk voor bij patiënten ouder dan 60 jaar. In eerste instantie is sprake van reversibele mucosale schade met pijn en leukocytose tot gevolg. Als het aanhoudt, kan uiteindelijk transmurale necrose ontwikkelen gepaard met peritoneale prikkelingen<sup>23</sup>. Het ziektebeloop<sup>20</sup> start met een plotse doorbloedingsstoornis als gevolg van een arteriële of veneuze occlusieve oorzaak dan wel een non-occlusieve oorzaak (NOMI)<sup>17,24,25,78</sup>. Deze zijn alle weergegeven in

Non-occlusieve ischemie	5-30	Hemodynamiek	Optimaliseren hemodynamiek
-------------------------	------	--------------	----------------------------

*Tabel 2* met frequentie, onderliggende afwijking en therapie. Een acute arteriële occlusie wordt voornamelijk veroorzaakt door een embolie (50% van de gevallen)<sup>24</sup> in de eerste 5 cm van de AMS. Daarnaast kan een arteriële occlusie ontstaan door een arteriële trombose (15% - 25%)<sup>24</sup>. In de meeste gevallen van een embolie of trombus ontstaat dit door een hartaandoening, zoals tachycardie of congestief hartfalen<sup>26</sup>. De identificatie van een trombus of embolie kan moeilijk zijn wanneer ze zich bevinden in kleine, perifere arteriën. Het aangedane stuk darm kent spastische reflexen als gevolg van de ischemie. Hierdoor zijn hyperperistaltische geluiden te horen gedurende auscultatie<sup>26</sup>. In het geval van een laparoscopie zijn de darmspasmen zichtbaar in combinatie met een bleek mesenterium. In een verder gevorderd stadium wordt de darm hypotoon en de darmwand dun, waardoor darmgeluiden absent raken. Gedurende dit stadium is de pijn bij de patiënt meer diffuus. Tijdens laparoscopie is het mogelijk om een kleine hoeveelheid vrije vloeistof in de peritoneale ruimte te vinden. Sommige stukken darm zijn meer aangedaan, waarbij een kleurverschil waarneembaar is tussen deze stukken. De aangedane stukken darm kunnen worden verwijderd, maar in de meeste gevallen is de schade dermate groot dat de prognose slecht is. Ook kan een mesenteriale veneuze trombose (5% - 15%)<sup>24</sup> een oorzaak zijn van een occlusie. Deze vorm van acute mesenteriale ischemie

kent een minder acute symptomatologie dan in geval van een arteriële embolie of trombus<sup>26</sup>. Een veneuze occlusie veroorzaakt zwelling en bloeding van de darmwand met eventueel de uitloop van vloeistof in de peritoneale holte. Progressie van de veneuze trombose en dus een inadequate collaterale circulatie leiden tot een darminfarct. In een vroege fase van een veneuze occlusie zijn vooral hypervascularisatie en bloedingen te zien in de verdikte darmwand. De darmen en het mesenterium zijn donkerrood gekleurd. Wanneer de veneuze occlusie aanhoudt, komt een bloederige vloeistof vrij uit de darmwand en wordt deze wand necrotisch. Hierdoor kan een peritonitis zich ontwikkelen. Tijdens een operatie in een later stadium wordt necrotisch weefsel aangetroffen. Het is dan mogelijk dat resectie niet genoeg is om de patiënt te redden bij ernstige schade. NOMI (20%) komt voornamelijk voor bij kritisch zieke patiënten met een lage CO. Het is meestal een gevolg van vasoconstrictie geassocieerd met een lage bloedtoevoer<sup>24</sup>. Vanwege de reductie in bloedtoevoer wordt zowel de AMS als de AMI aangedaan, waardoor de collaterale verbindingen ineffectief worden<sup>26</sup>. In een vroege fase wordt vooral een spastische darm aangetroffen als reactie op de ischemie, maar ook mesenteriale vasoconstrictie. Een operatie kan vereist zijn wanneer de ischemische schade voortduurt. In een later stadium wordt de darmwand dunner door de inefficiëntie van de collateralen. Daarnaast wordt de darm hypotoon en het mesenterium bleek. Wanneer de bloeddruk hersteld is, en de darm gereperfuseerd, is de schade zichtbaar. Ineffectieve reperfusie of reperfusieschade kunnen leiden tot transmurale necrose. Hierbij is resectie noodzakelijk.

Oorzaak	Frequentie (%)	Onderliggende afwijking	Therapie
Arteriële embolie	50-60	Embolie	Embolie-ectomie
Arteriële trombose	15-25	Atherosclerose	Revascularisatie
Veneuze mesenteriale trombose	5-15	Trombofilie	Heparine
Non-occlusieve ischemie	5-30	Hemodynamiek	Optimaliseren hemodynamiek

Tabel 2 Oorzaken met daarbij horende frequentie, onderliggende afwijking en therapie van acute mesenteriale ischemie en NOMI<sup>23</sup>.

### Chronische mesenteriale ischemie

Chronische mesenteriale ischemie is een zeldzame aandoening met constante of periodieke hypoperfusie van de dunne en/of dikke darm<sup>20</sup>. Dit ziektebeeld komt voornamelijk voor bij patiënten boven de 60 jaar. Onderscheid moet worden gemaakt tussen symptomatische en asymptomatische chronische mesenteriale ischemie. Wanneer de *truncus coeliacus*, AMS of AMI is afgesloten, kan de patiënt asymptomatisch blijven door de collaterale connecties tussen de arteriën. Deze collateralen kunnen compenseren voor de verminderde bloedtoevoer. Wanneer ten minste twee van de drie arteriën zijn afgesloten, ontstaat een mismatch tussen de collateralen, waardoor het bloed aanbod niet meer voldoet aan de vraag<sup>27</sup>. Dit is symptomatisch en de patiënt kan *angina abdominalis*<sup>17</sup> en postprandiale pijn ervaren. Door de postprandiale pijn kan de patiënt angst ontwikkelen om te eten, waardoor de patiënt afvalt door het gebrek aan voedingsstoffen. De vorming van een trombus in combinatie met de aanwezige atherosclerose kan leiden tot acute-on-chronic mesenteriale ischemie.

### Diagnostiek

Het klassieke klachtenpatroon voor een vroege diagnose van acute mesenteriale ischemie is abdominale pijn, koorts en bloed(sporen) in de ontlasting<sup>24</sup>. Slechts 1/3<sup>e</sup> deel van de patiënten presenteren zich met deze triade aan symptomen. De overige patiënten hebben symptomen, waardoor diagnosticeren lastig is. Wanneer het lichamelijk onderzoek tekenen van peritonitis aantoont, is sprake van irreversibele ischemie met darmnecrose<sup>24</sup> en is de diagnose laat gesteld. Helaas worden veel patiënten pas in dit late stadium gediagnosticeerd<sup>26</sup>. De symptomen van chronische



mesenteriale ischemie zijn aspecifiek en soms aanwezig in de vorm van een trias. Deze trias bestaat uit postprandiale buikpijn, gewichtsverlies en bovenbuiksouffles<sup>19</sup>. Slechts minder dan de helft van de patiënten presenteert zich echter met deze trias, waardoor ook de diagnose chronische mesenteriale ischemie moeilijk te stellen is<sup>19</sup>. Daarnaast zijn klachten aanwezig na inspanning en komt diarree in mindere mate voor. Vanwege de aspecifieke klachten, wordt de diagnose chronische mesenteriale ischemie vaak niet betrokken in de differentiaaldiagnose (DD). De arts moet dus chronische mesenteriale ischemie als verdenking hebben om in de DD te worden opgenomen. Aandoeningen die frequenter voorkomen, zoals aandoeningen van de galblaas of maag, liggen meer voor de hand. Dit is de reden dat chronische mesenteriale ischemie gemiddeld pas na vijf jaar na het begin van de klachten gesteld wordt<sup>19</sup>.

Een groot aantal ziektebeelden komt in de DD voor<sup>19</sup>, afhankelijk van de hoofdklacht. Wanneer dit postprandiale pijnen zijn, kunnen ulcera in de maag of duodenum, maagcarcinoom, galstenen en pancreatitis een DD zijn. Bij onverklaarbaar gewichtsverlies kunnen een maagulcus of duodenum, coeliakie, maagcarcinoom en pancreatitis ook een DD zijn. Daarnaast zijn hyperthyreoïdie, diabetes mellitus, maar ook anorexia nervosa een DD.

Vroege diagnose bij acute mesenteriale ischemie is belangrijk, omdat de mortaliteit stijgt naarmate het ziekteproces vordert. Bij patiënten met verdenking op acute mesenteriale ischemie wordt vaak eerst een CT angiogram uitgevoerd om een occlusie te kunnen opsporen<sup>28</sup>. Eventueel kan een dopplerechografie ook een occlusie aantonen, maar de sensitiviteit hiervan is laag. Een röntgenfoto kan gemaakt worden om andere oorzaken van de abdominale pijn uit te sluiten. Patiënten die duidelijke signalen vertonen van peritonitis, worden direct geopereerd voor zowel diagnose als behandeling.

Door de aspecificiteit van de symptomen van chronische mesenteriale ischemie worden gedurende de diagnostiek eerst andere oorzaken van de klachten uitgesloten<sup>19</sup>. Dit gebeurt tijdens de anamnese. De factoren die de klachten verergeren of verminderen zijn hierbij belangrijk, want ze vormen de leidraad gedurende het stellen van de diagnose. Afhankelijk hiervan kunnen onderzoeken, zoals gastroscopie, bloedonderzoek en colonscopie, verricht worden ter uitsluiting van andere oorzaken. Als blijkt dat chronische mesenteriale ischemie een DD is, wordt een echodoppleronderzoek uitgevoerd. Dit echodoppleronderzoek vindt plaats om de stroomsnelheid van de AMS en de *truncus coeliacus* te kunnen meten. Daarnaast wordt de anatomie van de vaten samen met de eventuele afwijkingen en variaties hiervan onderzocht gedurende de echodoppler. Voor een zekere diagnose is angiografie nodig<sup>19</sup>. Dit is de gouden standaard voor het diagnosticeren van occlusies in het mesenteriaal vaatbed door middel van contrastvloeistof. Een goed beoordeeld angiogram is noodzakelijk voor de behandeling van de occlusie. Drie problemen kunnen optreden bij de beoordeling van een angiogram bij patiënten met verdenking op chronische mesenteriale ischemie, namelijk de anatomische variatie, de ingewikkelde interpretatie en de gebrekkige correlatie tussen afwijkingen op het angiogram en de klinische relevantie. Vanwege deze tekortkomingen kent de tonometrie de voorkeur boven de angiogram. Hierbij wordt de  $PCO_2$  gemeten als maat voor de doorbloeding. Wanneer ischemie optreedt, stijgt de  $PCO_2$  ter hoogte van het ischemische weefsel in vergelijking met de  $PCO_2$  in het bloed<sup>19</sup>. Deze techniek is gebaseerd op het fysiologische mechanisme tijdens ischemie, waarbij koolzuur zich ophoopt in het orgaan. De hoogte van de  $PCO_2$  staat in relatie met de ernst van de ischemie.

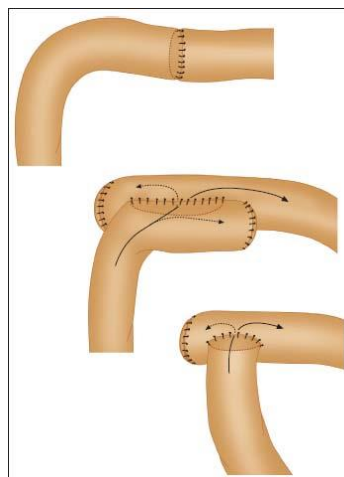
### Huidige interventie

Een behandeling<sup>29</sup> voor darmischemie is niet altijd noodzakelijk. Dit is afhankelijk van de duur van de ischemie en de daardoor ontstane schade. Als conservatieve behandeling worden voornamelijk levensstijl aanpassingen geadviseerd. Doel hiervan is om de zuurstofbehoefte van de darmen laag te

houden en mesenteriale vasoconstrictie te voorkomen. Dit kan gedaan worden door frequenter kleine beetjes te eten en nicotine te vermijden<sup>19</sup>. Als laatste dient artherosclerose zo veel als mogelijk te worden voorkomen. Indien een ingreep toch noodzakelijk is, wordt de vernauwing, blokkade en/of het dode weefsel verwijderd. Een vernauwing of blokkade in de arterie wordt verwijderd middels een katheterisatie, bypass of endarterectomie. Wanneer weefsel moet worden verwijderd, is een operatie noodzakelijk. Deze operatie<sup>30,31</sup> kan laparoscopisch of open worden uitgevoerd, afhankelijk van de locatie en de ernst van de schade. Nadat de beschadigde darm is verwijderd, wordt een darmanastomose gemaakt. Uit de klinische praktijk blijkt dat in de beoordeling van de darmdoorbloeding<sup>32</sup>. Door het missen van een kwantitatieve maat voor de bloedvoorziening is de huidige methodiek subjectief. De chirurg is momenteel tijdens resectie enkel aangewezen op de kleur van de serosa, peristaltiek van de darm, palpatie, Doppler-flow en eventuele bloedingen<sup>32</sup>. Dit maakt dat het voor de chirurg lastig is om te beoordelen of voldoende weefsel is weggehaald en of de anastomose goed is gemaakt.

### Darmanastomose

Darmanastomosen zijn chirurgisch aangelegde verbindingen tussen twee resectievlakken van de darm. De verbinding kan zowel gehecht als geniet worden<sup>33</sup>. Een anastomose kan daarnaast op drie manieren aangelegd worden, namelijk end-to-end, end-to-side en side-to-side<sup>33</sup>, welke afgebeeld zijn in Figuur 14<sup>34</sup>.



Figuur 14 Weergave van een end-to-end (boven), end-to-side (midden) en side-to-side (onder) anastomose<sup>34</sup>.

De manier van het maken van de anastomose is afhankelijk van de voorkeur van de chirurg, maar rekening moet gehouden worden met drie cruciale factoren om lekken te voorkomen. Zo dient de anastomose in inversie te worden aangelegd, wat inhoudt dat de mucosa naar binnen wordt geklapt alvorens gehecht te worden. De andere twee cruciale factoren vereisen dat de anastomose niet onder spanning staat en dat de bloedtoevoer voldoende is<sup>33</sup>. De genezing van de anastomose is afhankelijk van onder andere diabetes, cardiovasculaire ziektes, roken en leeftijd<sup>35</sup>. Wanneer de genezing niet succesvol is, is één van de grootste risico's het ontstaan van naadlekkages.

### Naadlekkages

Naadlekkages zijn complicaties na het aanleggen van een darmanastomose<sup>36</sup>. Ondanks de verbetering van de operatieprocedure, zoals het toepassen van air-testen, blijven naadlekkages de voornaamste oorzaak van postoperatieve mortaliteit en co-morbiditeiten<sup>37</sup>. De mortaliteit is namelijk 8,4% 30 dagen postoperatief<sup>37</sup>. De incidentie van naadlekkages varieert van de anatomische plek van de anastomose en is direct gerelateerd aan de afstand vanaf het canalis analis. De incidentie in het *rectum* is 8% tot 41%, terwijl dit in het *colon* 3% tot 29% is en in de dunne darm 1% tot 3%<sup>38</sup>. Naadlekkages kunnen

gediagnosticeerd worden middels een CT-scan met contrastvloeistof en een heroperatie. Deze diagnostiek vindt meestal plaats tussen de vijfde en achtste dag postoperatief<sup>39</sup>. De symptomen van naadlekkage zijn onder andere koorts, ileus en pijn. Echter, deze geven een lage positieve voorspellende waarde, omdat ze vaak atypisch zijn. Daarom wordt de *Dutch Leakage* (DULK) score postoperatief dagelijks toegepast, zodat naadlekkages sneller worden gediagnosticeerd<sup>40</sup>. Vroegtijdige diagnose kan het ontstaan van een sepsis voorkomen. De DULK-score wordt bepaald aan de hand van dertien meetbare en klinische parameters, zoals de lichaamstemperatuur en hartfrequentie. Patiënten met een verhoogde DULK-score krijgen beeldvormend onderzoek of een heroperatie.

Al met al blijkt dat een kwantitatieve maat van de darmdoorbloeding ontbreekt. Als gevolg van het aanleggen van een darmanastomose zonder deze maat kunnen naadlekkages ontstaan en zijn heroperaties nodig. Zodoende bestaat de behoefte voor een beeldvormende techniek die de darmdoorbloeding op een kwantitatieve manier peroperatief bepaalt om naadlekkages te voorkomen.

## Appendix B. Technieken

Om per techniek de potentie van de kwantificatie van de darmdoorbloeding te bepalen, dienen bepaalde eigenschappen van deze technieken onderzocht te worden. De verschillende technieken die in overweging worden genomen, zijn: *Laser Doppler Flowmetry* (LDF), *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS), *Sidestream Dark Field Microscopy* (SDFM), *Optical Coherence Tomography* (OCT), *Laser Speckle Contrast Imaging* (LSCI) en *Fluorescence Imaging* (FI). Enkel LDF, NIRS, SDFM en OCT worden in dit hoofdstuk toegelicht.

### Laser Doppler Flowmetry

LDF is in staat om zowel arteriën als de microcirculatie in beeld te brengen. LDF maakt gebruik van een frequentie shift van een weerkaatste laserbundel. Deze shift kan worden vertaald naar de snelheid van de deeltjes die het licht verstrooien en weerkaatsen. Deze non-invasieve techniek heeft echter een kleine *field of view* (FOV), een klein meetvolume van (<1 mm<sup>3</sup>) en dient als direct-contact sensor gebruikt te worden<sup>41</sup>. Daarnaast is LDF gevoelig voor bewegingsartefacten, geeft het geen kwantitatieve maat voor doorbloeding en geeft het signaal geen maat voor de diepte<sup>42</sup>. Het is zodoende niet mogelijk om de bloedvoorziening van de darmen in één oogopslag te beoordelen.

### Near-Infrared Spectroscopy

NIRS gebruikt licht dat golflengtes bevat tussen de 650 en 1000 nm<sup>43</sup>. Door de aanstraling met deze golflengtes vindt absorptie plaats in water en hemoglobine, waardoor een transitie van elektronen ontstaat naar een hoger energieniveau<sup>44</sup>. Hierdoor is het mogelijk om non-invasief concentraties van de aangeslagen moleculen te bepalen. De effectiviteit van NIRS is al bewezen voor de bepaling van enkele bloedparameters, zoals het bloedglucosegehalte en het zuurstofgehalte. Het meten van de zuurstofsaturatie door middel van een pulse-oximeter is de meest succesvolle toepassing van NIRS. Ook is onderzoek uitgevoerd naar de mogelijkheden van NIRS om de abdominale capillairen in beeld te brengen<sup>45</sup>. Gebleken is dat het mesenteriale vaatbed middels deze techniek af te beelden is, maar dat het onduidelijk is of de mate van doorbloeding ook te bepalen is. Daarbij maakt NIRS gebruik van een direct-contact sensor die leidt tot een kleine FOV, waardoor de doorbloeding van de gehele darm niet in kaart te brengen is.

### Sidestream Dark Field Microscopy

SDFM maakt gebruik van groen led-licht met een golflengte van 530 nm en kan de microcirculatie in kaart brengen. Het groene licht penetreert in het weefsel en belicht de microcirculatie van binnenuit. Een lens in de microscoop projecteert de afbeelding van de microcirculatie op de camera. Op deze manier vermijdt SDFM-reflectie van het oppervlak. SDFM<sup>46-48</sup> is reeds toegepast om de doorbloeding in beeld te brengen. Het groene licht wordt op de huid gericht, waardoor de diameter en ligging van de capillairen met bijbehorende bloedstroom zichtbaar worden gemaakt.

SDFM is ook gebruikt op een siliconen fantoom<sup>49</sup> met daarin kanalen met een diameter van 50 µm tot 400 µm. Enkel gefilterd bloed dat hier doorheen werd geleid met stroomsnelheden tot enkele mm/s, kon in beeld gebracht worden. Ook vanwege de kleine FOV, direct contact en de beperkte mate van het in beeld brengen van bloedstroom, is deze techniek niet geschikt om de doorbloeding van de darmen te kwantificeren<sup>50</sup>.

### Optical Coherence Tomography

OCT gebruikt een lichtbundel om 2D-afbeeldingen in een cross-sectioneel vlak te maken door middel van verstrooiend en reflecterend licht. Een deel van de lichtbundel penetreert in het weefsel waarna het weerkaatst, het overige deel wordt verstrooid. Het weerkaatste licht wordt opgevangen en

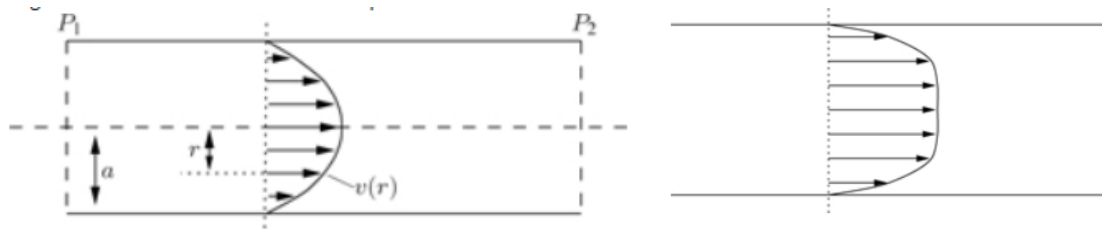
vergeleken met de ingezonden lichtbundel, waartussen het faseverschil wordt bepaald. De doordringdiepte van deze techniek is gelimiteerd tot twee à drie millimeter als gevolg van verstrooiing en absorptie<sup>51</sup>. In transparante weefsels, zoals het oog, is echter nauwelijks sprake van verstrooiing en absorptie. Hierdoor kunnen de zenuwen en de stroming in vaten op het netvlies in beeld gebracht worden<sup>52</sup>. Daarnaast is het mogelijk om eventuele vernauwingen aan de coronairen te visualiseren<sup>53</sup>. Door OCT endoscopisch toe te passen kan ook een histologisch beeld van de wand van het maag-darmkanaal en urinewegen gevormd worden<sup>54-56</sup>. In combinatie met Doppler bestaan mogelijkheden om de stroomsnelheid in deze weefsels te bepalen<sup>57,58</sup>.

Een nadeel van OCT met betrekking tot bepaling van de darmdoorbloeding is de beperkte FOV vanwege een kleine lichtbundel. Een grote FOV is mogelijk<sup>59</sup>, maar nog geen onderzoeken zijn uitgevoerd met betrekking tot bepaling van de doorbloeding in de darmen en deze grote FOV. Hierdoor is deze techniek op korte termijn ongeschikt in de toepassing ter bepaling van de stroomsnelheid van bloed in het mesenteriale vaatbed.

## Appendix C. Stroming

In deze appendix wordt aandacht besteed aan de stromingspatronen<sup>60</sup> die kunnen ontstaan in gesloten buizen, zoals de situatie in het fantoom van het mesenteriaal vaatbed. Ook wordt de wet van Bernoulli toegelicht.

### Stromingspatronen



Figuur 15 Stromingspatronen van een laminaire stroming (links) en turbulente stroming (rechts)<sup>60</sup>.

Een laminaire vloeistofstroom vindt plaats in een gesloten buis met constante diameter. Deze vloeistofstroom is een parabool, wat betekent dat middenin de buis de vloeistof harder stroomt dan aan de zijkant, zoals weergegeven in Figuur 15. In de buis is daarom sprake van meerdere stroomsnelheden. Bij een te hoge stroomsnelheid verandert het stromingskarakter, afhankelijk van de vloeistof en de buisdiameter. De snelheden van de vloeistof zijn niet meer evenwijdig aan de as van de buis waardoor stromingspatronen loodrecht op de stromingsrichting ontstaan. Wanneer de snelheden nog verder toenemen kan de stroming turbulent worden met wervelingen als gevolg. Door de wervelingen en het ontbreken van een relatie tussen stroomsterkte en drukverschil, is het niet mogelijk een voorspelling te doen over het gedrag van deze turbulente stroming. Met behulp van het dimensie loze getal van Reynolds kan berekend worden of sprake is van een laminaire dan wel turbulente stroming.

Bij een waarde kleiner of gelijk aan 2300 is sprake van laminaire stroming, bij een waarde groter dan 4000 is de stroming turbulent en komen wervelingen voor. Transitionele stroming vindt plaats tussen deze waarden en toont karakteristieken van beide stromingen. In het lichaam komen in de gezonde situatie geen turbulente stroomsnelheden voor, maar bij vernauwingen zoals atherosclerotische plaque kunnen wel wervelingen optreden. Het is daarom ook van belang dat in het gemaakte fantoom rekening wordt gehouden met dit fenomeen en dat wervelingen zo veel mogelijk voorkomen worden. Uit de definitieve resultaten is echter gebleken dat wervelingen wel zijn opgetreden. Aan de hand van de onderstaande berekeningen blijkt dat de stroomsnelheid 20 ml/s namelijk leidt tot wervelingen door een Reynoldsgetal hoger dan 2300. Dit getal is bepaald in de haarvaten van het fantoom van het mesenteriale vaatbed, omdat daar de kans het grootst is op wervelingen door de kleine diameter. Het getal van Reynolds voor circulaire buizen is berekend voor de haarvaten volgens<sup>61</sup>:

$$3 * 4 \text{ mm}^3 = 12 \text{ mm}^3 = 0,012 \text{ ml melk in de drie laatste buisjes als totale inhoud}$$

$$\text{Meting } \frac{20 \text{ ml}}{\text{s}}:$$

$$\frac{0,012 \text{ ml}}{20 \frac{\text{ml}}{\text{s}}} = 0,0006 \text{ s}$$

$$v = 1 * \frac{10^{-3} \text{ m}}{0,0006 \text{ s}} = \frac{1 \text{ m}}{0,6 \text{ s}} = 1,67 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

$$\text{Getal van Reynolds: } Re = \rho * v * \frac{D}{\mu}$$

$$\text{met } \frac{\rho}{\mu} \text{ als de kinematische viscositeit van melk} = 1,13 * 10^{-6} \frac{m^2}{s}$$

$$D = \frac{4A}{p} = \frac{4 * 4}{8} = 2 \text{ mm}$$

$$Re = \frac{1,67 * 2 * 10^{-3}}{1,13 * 10^{-6}} = 2955$$

*Meting 15ml/s*

$$\frac{0,012 \text{ ml}}{15 \text{ ml/s}} = 8 * 10^{-4} \text{ s}$$

$$v = \frac{1 * 10^{-3} \text{ m}}{8 * 10^{-4} \text{ s}} = 1,25 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

$$Re = \frac{1,25 * 2 * 10^{-3}}{1,13 * 10^{-6}} = 2212$$

*Meting 13ml/s*

$$\frac{0,012 \text{ ml}}{13 \text{ ml/s}} = 9,23 * 10^{-4} \text{ s}$$

$$v = \frac{1 * 10^{-3} \text{ m}}{9,23 * 10^{-4} \text{ s}} = 1,083 \frac{\text{m}}{\text{s}}$$

$$Re = \frac{(1,083 * 2 * 10^{-3})}{1,13 * 10^{-6}} = 1917$$

### Wet van Bernoulli

Uit de resultaten is gebleken dat de toedieningssnelheid van ICG discontinue was bij lage stroomsnelheden. Dit is te verklaren door middel van de wet van Bernoulli. Deze wet stelt dat hoe sneller een vloeistof stroomt, hoe meer potentiële energie deze heeft. Een vacuüm effect treedt op in de infuus slang ter plekke van de ICG-toediening door de infuustak. Hierdoor is op deze plek namelijk geen wrijvingskracht door de wand, wat zich uit in een trekkracht in de stromende melk. Deze trekkracht neemt toe bij een stijgende stroomsnelheid als gevolg van een energietoename. Hierdoor dient minder kracht geleverd te worden om ICG toe te dienen bij hoge stroomsnelheden dan bij lage. Het resultaat hiervan is waarneembaar in Appendix I. Resultaten FI.

## Appendix D. Fantoomconcepten

LSCI en FI worden onderzocht op de kwantitatieve beoordeling van de darmdoorbloeding ter ondersteuning van het peroperatieve oordeel van de operateur bij patiënten met darmischemie. Twee vragen dienen middels de fantomen beantwoord te worden:

1. Hoe kunnen stroomsnelheid en diffusie aangetoond worden?
2. Kan middels een fantoom een kwantitatieve maat gedefinieerd worden voor de doorbloeding?

Een fantoom wordt ontworpen om hierop een antwoord op te verkrijgen. Het uiteindelijke fantoom moet representatief zijn voor de klinische situatie, wat inhoudt dat het darmweefsel en het mesenteriale vaatbed moeten worden nagebootst. In dit hoofdstuk worden de denkstappen die gemaakt zijn tot het definitieve fantoom beschreven. Ook worden de resultaten van de testdagen toegelicht.

### Fantoom fase 1

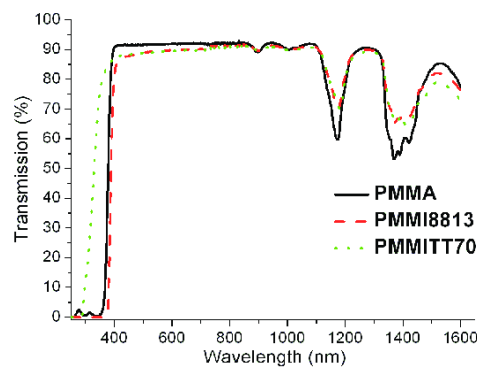
*Hoofdvraag: Hoe kan stroomsnelheid en diffusie aangetoond worden?*

*Deelvraag: Hoe kan een doorbloedingsstoornis van weefsel nagebootst worden?*

Om LSCI en FI te testen, moet een model bedacht worden waarop metingen verricht kunnen worden. Dit model moet representatief zijn voor de klinische situatie, waarmee zowel het mesenteriale vaatbed als weefsel nagebootst dient te worden. In weefsel is de doorbloeding diffuus. Onderzocht wordt of sponzen dit kunnen nabootsen. Daarnaast wordt getoetst of een doorbloedingsstoornis naar het weefsel te simuleren is. De aangeboden stroomsnelheid moet gecontroleerd kunnen worden, zodat de uitkomsten van de technieken aan deze waarden gekoppeld kunnen worden.

### Opbouw meetopstelling

Om de hoofd- en deelvraag te beantwoorden is een meetopstelling bedacht. Twee sponzen worden aan de korte zijde aan elkaar bevestigd door hiertussen een buisje te plaatsen. Het geheel wordt met polymethylmethacrylaat (PMMA) omgeven, met uitzondering van het buisje tussen beide sponzen in, dat aan twee zijkanten wordt opengelaten. Voor PMMA wordt gekozen, omdat het in de bandbreedte van de gebruikte lasers (780 nm - 800 nm)<sup>62</sup> een transmissie heeft van meer dan 90%, zoals weergegeven in Figuur 16. Daarnaast is het doorzichtig, biedt het stabiliteit en is het in voldoende mate beschikbaar. De sponzen worden in PMMA geplaatst, zodat de vloeistof niet langs de spons kan stromen in geval van verzadiging, omdat dit de meting beïnvloedt. Alleen de stroming in de spons richting het buisje moet waargenomen worden om een beeld te krijgen van de werking van de diffusie.



Figuur 16 Absorptiespectrum van PMMA



## Werkingsmechanisme

De vloeistof wordt telkens met dezelfde snelheid aangeboden aan de bovenste spons waardoor metingen met elkaar te vergelijken zijn. Bij een te hoge stroomsnelheid is de verwachting dat de spons te snel verzadigd raakt en de vloeistof langs de spons loopt. Deze situatie is niet in overeenstemming met de klinische praktijk. Daarom wordt proefondervindelijk de maximale aangeboden stroomsnelheid bepaald. De vloeistof loopt, na verzadiging van de bovenste spons en door de zwaartekracht, door het buisje richting de tweede spons. Wanneer deze spons vol is, druppelt de vloeistof in een bak onder de opstelling. Door het buisje af te knippen, kan het water niet in de onderste spons terecht komen. De stroomsnelheid wordt hiermee gestopt en een doorbloedingsstoornis kan worden nagebootst.

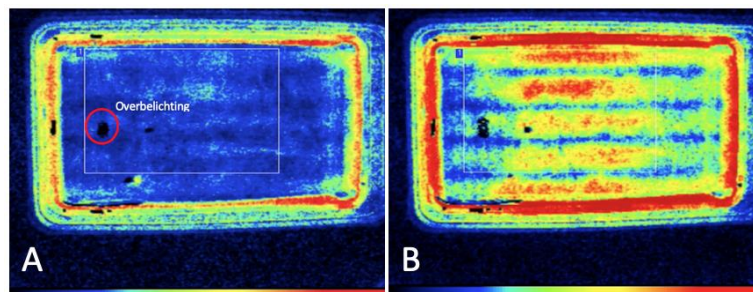
Voor de beantwoording van de hoofd- en deelvraag en de uitvoering van het maken van het fantoom, is een testdag nodig om de karakteristieken van sponzen te onderzoeken. Het PeriCam PSI System in het Medisch Spectrum Twente wordt hiervoor gebruikt.

## Testdag

Gedurende deze testdag zijn metingen verricht met LSCI, omdat deze techniek het best beschikbaar is. De karakteristieken die onderzocht worden, zijn: zichtbaarheid van de meetvloeistof, bewegingsartefacten, effect van vochtigheid in de spons, plaatsing van de injectie, kanalen in de spons, effect van verticaal ten opzichte van horizontaal meten en het effect van afronden van de spons.

### Zichtbaarheid meetvloeistof

Het is van belang om de meetvloeistof middels LSCI te registreren. Water is in eerste instantie gebruikt om te controleren of LSCI dit als meetvloeistof kan waarnemen. In een bak water is een stroming is aangebracht met een roerstaafje, zoals weergegeven in Figuur 17.

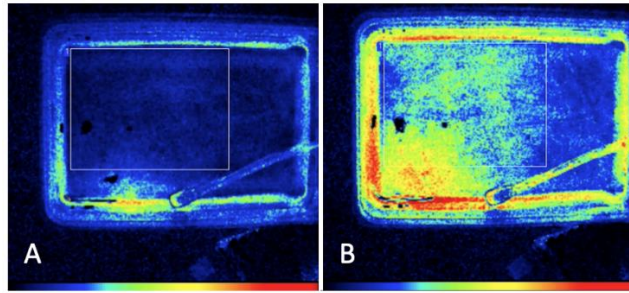


*Figuur 17 De zichtbaarheid van de meetvloeistof in een bak met water (A) voor roeren en de (B) piekmeting na roeren.*

Hieruit volgt dat het water zichtbaar kan worden gemaakt door middel van LSCI. Ook blijkt uit deze meting dat artefacten ontstaan door beweging van de meetopstelling, de tafel en weerkaatsing van het laserlicht. Dit uit zich in overbelichting.

### Bewegingsartefacten

Ter vermindering van de bewegingsartefacten is gekozen om een meting uit te voeren, waarbij de stroming op afstand is aangebracht. Een infuusslang is in de bak geplaatst waar water doorheen wordt gespoten. Contact met de tafel wordt beperkt, wat resulteert in reductie van artefacten. De resultaten zijn weergegeven in Figuur 18.

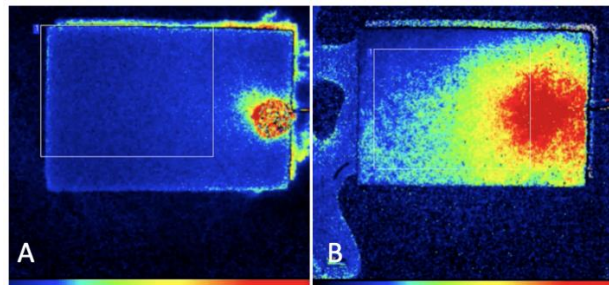


*Figuur 18 Resultaat (A) voor en (B) op de piekmeting na aanbrengen van stroming met een infuuslang.*

Het resultaat leidt tot minder invloed van bewegingsartefacten op de meting. Het beperken van bewegingen wordt meegenomen naar de volgende metingen. Het effect van de overbelichting is nog niet opgelost.

#### Effect van de vochtigheid van de spons

Om het effect van het gebruik van een vochtige of droge spons te meten, is met beide eenzelfde proef, waarvan het resultaat in Figuur 19 weergegeven is. Gedurende deze meting is vloeistof ingebracht door middel van een spuit.

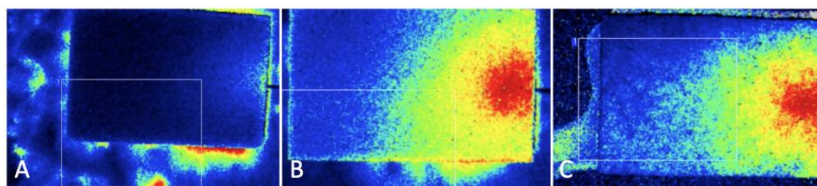


*Figuur 19 Resultaat van het effect van de vochtigheid van de spons gemeten op het piekmoment. (A) De meting met een droge spons en (B) met een doordrenkte spons.*

Vergelijking van de resultaten geeft een verdere uitstroom van water in een natte spons dan in een droge. Tevens is ook een terugstroming waar te nemen bij de droge spons aan de kant van de injectie. Bij de doordrenkte spons is uitstroom van water aan de tegenovergestelde kant van injectie. De volgende metingen worden met een natte spons uitgevoerd.

#### Plaats van injectie

Om het signaal zo goed mogelijk waar te kunnen nemen, wordt de hoogte van injectie gevarieerd ter bepaling van de beste injectieplaats. Drie metingen zijn uitgevoerd, een halve centimeter boven de onderkant, in het midden en een halve centimeter onder de bovenkant. De meetopstelling is gelijk gebleven aan Effect van de vochtigheid van de spons. Enkel de piekmeting van de opstellingen is in Figuur 20 weergegeven.

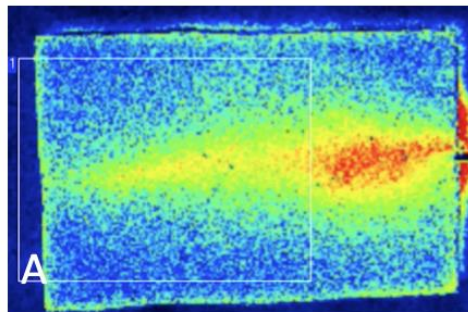


*Figuur 20 Resultaat van de variatie van de injectieplaats. (A) een halve centimeter boven de onderkant, (B) op de helft van de dikte en (C) een halve centimeter onder het oppervlak.*

Hieruit blijkt dat een injectieplaats aan de onderkant van de spons leidt tot weinig of geen waarneembaar signaal. Bij de twee andere injectieplaatsen is het signaal vergelijkbaar. Daarom moet de injectieplaats zich minimaal op de helft van de dikte of daarboven plaatsvinden. Theoretisch kan de LSCI slechts tot 1 mm in weefsel komen en neemt het zodoende alleen bewegingen aan het oppervlak waar. Het is onbekend tot welke diepte LSCI precies in de spons kan meten. Daarom wordt gekozen om bij de volgende metingen te kiezen voor een injectieplaats van een halve centimeter onder het oppervlak.

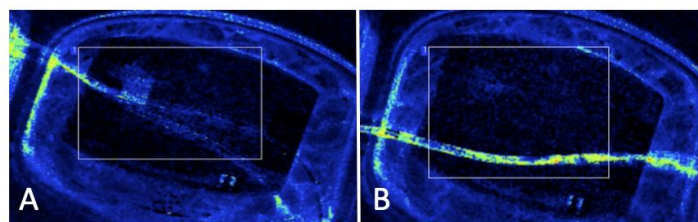
#### Kanalen in de spons

Ter bevordering van de nabootsing van de microcirculatie is gekozen om vaten te simuleren in de spons. Dit is gedaan door met een satéprikker en vervolgens een potlood een kanaal te maken in de spons, waarin water toegediend wordt. Verwacht wordt dat het water zich verplaatst in de richting van de minste weerstand, door het kanaal. Vanuit hier verspreidt het zich diffuus. De meetopstellingen zijn vergelijkbaar aan Effect van de vochtigheid van de spons. Alleen de piekmeting is weergegeven in Figuur 21.



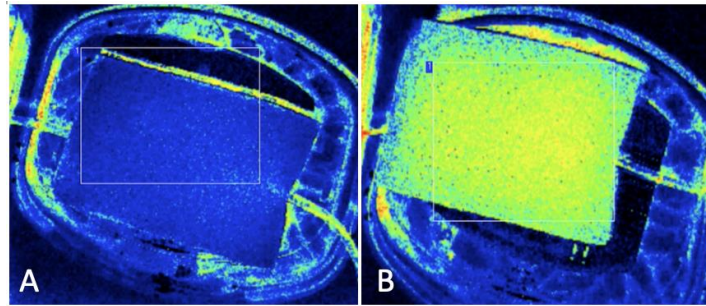
*Figuur 21 Resultaat na aanbrengen van stroming in een spons met een kanaal.*

Enkel water in een infuuslang is met LSCI niet zichtbaar, zoals weergegeven in Figuur 22. Dit effect kan optreden door de karakteristieken van de plastic infuuslang. Gekozen is om rode kleurpoeder aan de meetvloeistof toe te voegen. Dit blijkt wel zichtbaar te zijn.



*Figuur 22 Stroming van (A) alleen water en (B) water met een toegevoegde rode kleurstof door een infuuslang.*

Hierna is onderzocht in hoeverre een gefenestreerd bloedvat gesimuleerd kan worden. Eerst is een stroomsnelheid aangebracht op een geperforeerde infuuslang die zich in de spons bevindt. Uit de meting volgt dat enkel voor en na de spons een stroomsnelheid zichtbaar is. Geen diffusie in de spons is waarneembaar. De oorzaak kan een te lage drukopbouw in de infuuslang en zodoende geen uitstroom van vloeistof zijn. Een klem is gezet in een volgende meting, maar dit heeft een ernstige bewegingsartefact als gevolg en hierdoor is het niet mogelijk om een uitspraak te doen. Het penetratievermogen van LSCI blijkt te laag om door de spons en infuuslang te meten. De resultaten van deze metingen zijn weergegeven in Figuur 23.

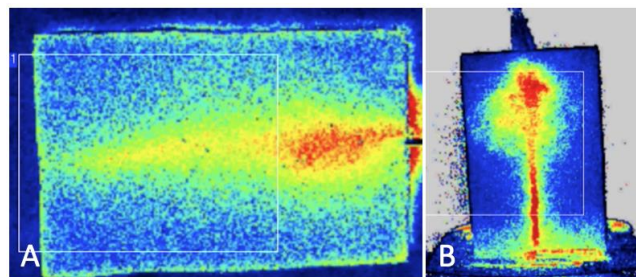


*Figuur 23 Meting van een geperforeerde infuus slang waarbij met een rode meetvloeistof met een klem op de uitstroom gemeten is. (A) is het begin van de meting en in (B) is een ernstig bewegingsartefact waarneembaar.*

In een volgende meting wordt het effect van het creëren van een kanaal meegenomen. Water kan daardoor een grotere uitstroom in de spons realiseren, wat een hoger signaal geeft. Tevens geeft het toevoegen van rode kleurpoeder aan water een hoger signaal.

#### Effect van verticaal ten opzichte van horizontaal meten

Een spons met kanalen is in zowel horizontale als verticale positie getest om het effect van de zwaartekracht in beeld te brengen. De meetopstellingen zijn gelijk gebleven zoals beschreven staat in Effect van de vochtigheid van de spons. Enkel bij de verticale meting is gebruik gemaakt van een zwart PMMA-scherm, zodat het overige laserlicht achter de spons geabsorbeerd wordt. Gedurende deze meting is geen spuit gebruikt, maar is een infuus slang aangesloten op het kanaal in de spons om de spons te stabiliseren en om zodoende minder bewegingsartefacten te creëren. De verschillen tussen de metingen zijn te zien in Figuur 24.

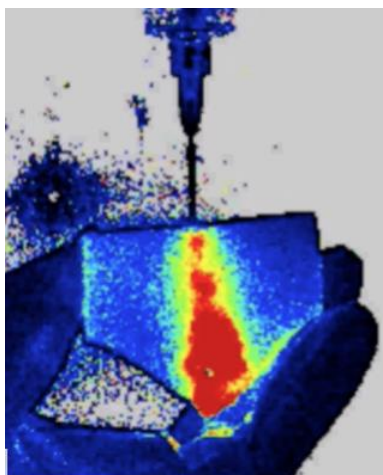


*Figuur 24 Piekmeting in een spons met een kanaal (A) horizontaal en (B) verticaal gemeten.*

Uit de metingen is gebleken dat bij een verticale meetpositie een grotere uitstroom plaatsvindt in de spons dan in de horizontale positie als gevolg van zwaartekracht. Ook is waarneembaar dat de PU hoger is in de spons in verticale positie dan in horizontale positie.

#### Effect afronden spons

Naar aanleiding van voorgaande metingen wordt verwacht dat de stroomsnelheid na een spons onvoldoende is om een stroming in een tweede spons, zoals beschreven in Opbouw meetopstelling, te verwezenlijken. Daarom wordt getest hoe een afronding van de spons effect heeft. Verwacht wordt dat water beter trechtert, waardoor een hogere uitstroom volgt. De meting is in verticale positie uitgevoerd ter bevordering van de uitstroom door zwaartekracht en de resultaten hiervan zijn weergegeven in Figuur 25.



*Figuur 25 Resultaat van een verticale meting waarbij de spons een trechter vorm heeft aan de onderkant.*

Uit de metingen volgt dat de vloeistof zich naar de punt van de spons trechtert. Deze aanpassing kan overwogen worden om mee te nemen naar een volgend ontwerp.

### Conclusie fase 1

Na afloop van de testdag is informatie verzameld om de hoofdvraag van fase 1 te beantwoorden. Om diffusie aan te tonen, kan gebruik worden gemaakt van een spons met water en eventueel rode kleurstof. In deze spons dient vooraf een kanaal te worden aangebracht ter verbetering van de uitstroom. De spons representeert echter alleen diffusie, dus de doorbloeding in weefsel. Voor het vaatbed moet een ander ontwerp bedacht worden om de stroomsnelheid te kunnen meten. Hiervoor kunnen de resultaten van de metingen met de infuus slang gebruikt worden. In de slang wordt namelijk de aangeboden snelheid behouden. Tevens moet nagedacht worden over de toepasbaarheid van FI op het ontwerp.

Op de deelvraag met betrekking tot de simulatie van een doorbloedingsstoornis is geen concreet antwoord geformuleerd, omdat met name onderzoek is gedaan naar de karakteristieken van sponzen en zichtbaarheid van vloeistoffen door LSCI. Verder is geconcludeerd dat het niet mogelijk is om water te laten stromen van de ene spons naar de andere spons, zoals bedacht is in Opbouw meetopstelling, omdat de uitstroom niet voldoende stroming voor de volgende spons biedt. Het is noodzakelijk om een ander ontwerp te bedenken.

### Fantoom fase 2

*Voortzetting hoofdvraag: Hoe kan stroomsnelheid aangetoond worden?*

*Deelvraag: Hoe kan doorbloedingsstoornis van weefsel nagebootst worden?*

De conclusies van de testdag hebben geleid tot een verbeterd ontwerp, waarbij de antwoorden op de vragen van fase 1 aangevuld kunnen worden. Het idee voor dit fantoom bestaat uit drie naast elkaar liggende kanalen die het mesenteriale vaatbed representeren. Twee kanalen bevatten een vernauwing, zoals verder toegelicht in Fantoom fase 1.

### Eisen en verwachtingen

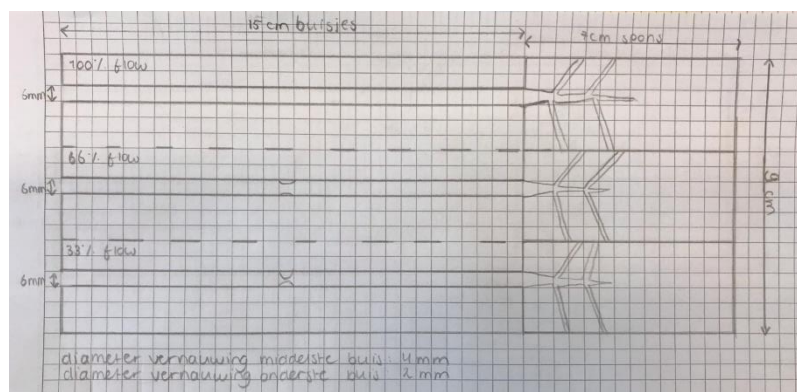
Om de stroomsnelheid te bepalen met de gebruikte technieken, is het noodzakelijk om stroming in beeld te brengen in een vaatstructuur en spons. In de vaatstructuur kan een grootte gekoppeld worden aan de bekende aangebrachte stroomsnelheid met de gebruikte techniek. De spons representeert het weefsel, waarin diffusie plaatsvindt. De waarde van de grootte uit het vaatbed kan met de spons vergeleken worden. Hieruit kunnen conclusies worden getrokken met betrekking tot

de onbekende stroomsnelheid in de spons en dus het anatomische weefsel ten gevolge van diffusie. Dit leidt tot een eis van het fantoom, namelijk het kunnen meten van de stroomsnelheid en het bepalen van de mate van diffusie met zowel LSCI als FI. Daarbij moet de vloeistof in zowel de vaatstructuur als de spons meetbaar zijn met LSCI en FI. Bedacht is om drie kanalen te creëren die representatief zijn voor de anatomische situatie. Dit betekent dat de diameter van de kanalen niet groter mag zijn dan 8 mm voor een klinische representatie van de AMS [Arterial diameter of]. De lengte van de kanalen is gebaseerd op de maximale FOV van de LSCI. Deze betreft namelijk 23,7 x 23,7 cm. Om zowel gezonde als afwijkende situaties van de darmarteriën na te bootsen, is gekozen om twee kanalen met een afwijkende situatie te maken en één kanaal met de gezonde situatie. De afwijkende situaties worden gerealiseerd door in één kanaal een vernauwing van 33% van de totale diameter aan te brengen en in het andere kanaal door een vernauwing van 66%. Het derde kanaal bevat geen vernauwing, wat de gezonde situatie representeert. De vernauwingen zijn gekozen aan de hand van de minimale doorbloeding aan de zijde van de anastomose, die in honden 30% van de maximale stroomsnelheid blijkt te zijn<sup>63</sup>. Een dergelijke grenswaarde in mensen is in de literatuur niet gevonden, aangenomen wordt deze waarde ook voor de mens geldt. Hierbij wordt ook de aanname gedaan dat een vermindering van de diameter met 30%, ook een vermindering in stroomsnelheid van 30% geeft.

Na het aanbieden van de stroomsnelheden, raakt de spons verzadigd door het aangeboden water. Onder de sponzen bevinden zich zwarte PMMA platen met gaten. Onder deze platen staat een bak waar het water in opgevangen kan worden. Het PMMA is zwart, zodat het stromende water onder de spons niet door de LSCI kan worden waargenomen en artefacten voorkomen worden.

#### Fantoom concept 1

Aan de hand van de eisen is een nieuw ontwerp bedacht zoals in Figuur 26 in een schets is weergegeven. Naar aanleiding van de testdag is geconcludeerd dat LSCI in staat is om in een spons te meten tot maximaal helft van de hoogte van de gebruikte spons. Daarom wordt gekozen voor een hoogte van 1,5 cm voor de kanalen in de spons. Daarnaast worden de kanalen die leiden naar de spons gemaakt van polydimethylsiloxaan (PDMS). De stroomsnelheid in de arteriën wordt nagebootst middels drie kanalen van een diameter van 6 mm. Vanwege de FOV wordt gekozen voor een lengte van 15 cm, waardoor genoeg ruimte resteert voor de spons. De vernauwingen worden aangebracht op de helft van de kanalen, dus op 7,5 cm. De breedte van het blok waar de kanalen zich in bevinden, is even breed als drie sponzen, 9 cm. De spons die gebruikt is tijdens de testdag is 7 cm lang en in iedere spons worden kanalen gemaakt. Het fantoom wordt gemaakt van PDMS, omdat gebleken is dat dit geschikt is om bloedvaten te reproduceren met betrekking tot de klinisch representatieve optische eigenschappen<sup>49,64,65</sup>.



Figuur 26 Schematische schets van fantoom 1.

### Overdenking fantoom concept 1

In fantoom concept 1 is aangenomen dat een vernauwing van 30% van het kanaal ook een vermindering van 30% van de stroomsnelheid geeft. Deze aanname is onjuist, zoals aangetoond met volgende berekening:

$$v = \frac{Q}{A}$$

$$Q = 10 * 10^{-6} [m^3/s]$$

$$A = \pi * r^2 [m^2]$$

$$r_1 = 3m, r_2 = 2m, r_3 = 1m$$

$$v_1 = \frac{10 * 10^{-6}}{\pi * 3^2} = 3,54 * 10^{-7} \left[\frac{m}{s}\right]$$

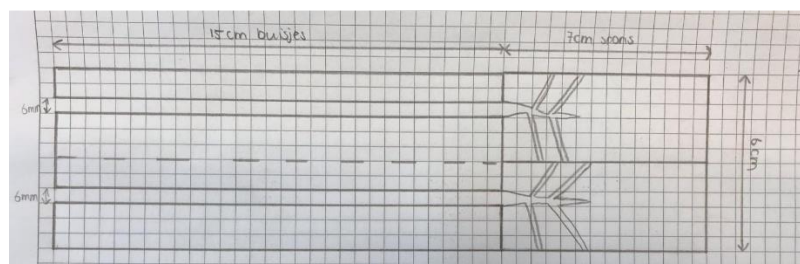
$$v_2 = \frac{10 * 10^{-6}}{\pi * 2^2} = 7,96 * 10^{-7} \left[\frac{m}{s}\right]$$

$$v_3 = \frac{10 * 10^{-6}}{\pi * 1^2} = 3,18 * 10^{-6} \left[\frac{m}{s}\right]$$

Daarom wordt gekozen om niet de diameter van de buizen aan te passen, maar de snelheid die wordt aangeboden. Gekozen is voor een aanpassing van het model. Van de vernauwingen wordt afgezien, omdat als gevolg hiervan de stroomsnelheid niet meer te bepalen door ontstane wervelingen. Dit geeft een vertekende waarde. Door de stroomsnelheid te verlagen, is op een preciezere manier een doorbloedingsstoornis te simuleren dan bij het toepassen van vernauwingen.

### Fantoom concept 2

Het idee van aangeboden stroming door een kanaal dat in een spons stroomt, blijft identiek aan fantoom concept 1. De aanpassing betreft uitsluitend de kanalen van het mesenteriale vaatbed. Hierin worden geen vernauwingen aangebracht naar aanleiding van de overdenking van concept 1. In plaats van drie situaties wordt met twee genoegen genomen, zoals in een schets weergegeven in Figuur 27.



Figuur 27 Schematische schets van fantoom concept 2.

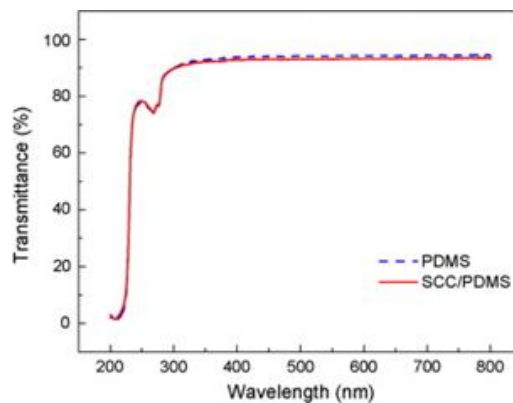
De keuze van twee in plaats van drie kanalen is gemaakt omdat het gebruik van twee kanalen voldoende resultaat geeft. Een daarbij komend voordeel is de reductie in kosten van PDMS. Door twee buizen te construeren waaraan verschillende stroomsnelheden worden aangeboden, kan tijdens de meting het effect hiervan worden waargenomen. De meting kan worden herhaald en de stroomsnelheden van beide kanalen kunnen worden aangepast. Beide kanalen blijven aangesloten op elk een eigen spons.

### Overdenkingen fantoom 2

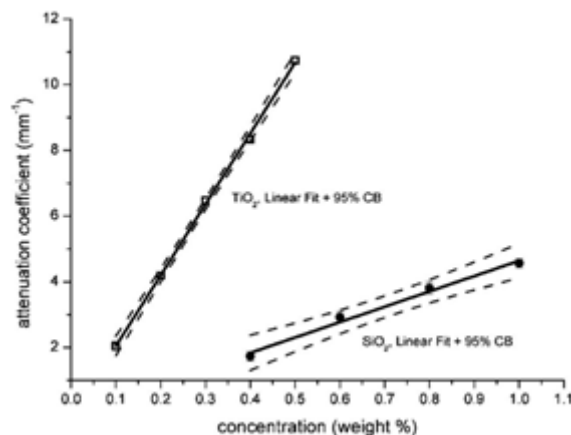
In dit concept wordt uitgegaan van een vaatbed met twee rechte kanalen. In de anatomische situatie is echter sprake van collateralen. Een protocol voor een model hiervan met gebruik van Vaseline, PDMS en spaghetti wordt beschreven in Appendix G. PDMS

### Fantoom concept 3

Het ontwerp van Fantoom concept 2 wordt gebruikt als basis voor Fantoom concept 3. Enkel één van de twee kanalen wordt op een andere manier gegoten, zodat één recht kanaal nog blijft bestaan. Met deze andere manier van gieten wordt getracht collateralen te maken, volgens Appendix G. PDMS. Een enkele ingang en drie uitgangen worden gemaakt. Op deze manier kan de bloedvoorziening van de darm beter worden nagebootst dan wanneer enkel gebruik van een recht kanaal wordt gemaakt. Tijdens metingen is het door deze aanpassingen mogelijk eventuele uitgangen te occluderen. Hierdoor is het effect van de collateralen meetbaar bij simulatie van een doorbloedingsstoornis. Het is noodzakelijk dat de optische eigenschappen van het fantoom overeenkomen met dat van darmweefsel. Om die reden wordt het fantoom van PDMS gemaakt volgens Appendix G. PDMS. De verstrooiing in PDMS is te weinig om de darmserosa te representeren vanwege de hoge transmissie van 90% en een brekingsindex van 1,41 bij 780 nm, zoals in Figuur 28 is weergegeven. Ter verbetering van de optische eigenschappen wordt gekozen om  $\text{TiO}_2$  aan het PDMS toe te voegen<sup>49,64</sup>. In de literatuur<sup>66</sup> worden enkel optische eigenschappen van de dunne darm bij golflengtes van 808 nm gevonden. De verstrooiingscoëfficiënt ( $\mu_s$ ) hierbij is  $2,29\text{cm}^{-1}$  en de absorptiecoëfficiënt  $5,92\text{cm}^{-1}$ . Aan de hand van Figuur 29, de richtingscoëfficiënt van  $\mu_t = 21,56 \pm 0,38\text{mm}^{-1}$  per massa-% en de  $\mu_s$  van darmweefsel wordt de benodigde hoeveelheid  $\text{TiO}_2$  berekend<sup>64</sup>.



Figuur 28 Transmissie curve van PDMS<sup>67</sup>.



Figuur 29 Concentratie titaniumdioxide in PDMS uitgezet tegen de verzwakkingscoëfficiënt<sup>64</sup>.

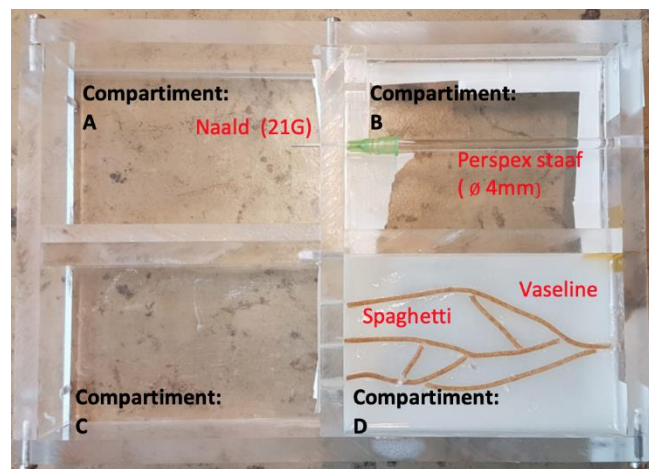


De *attenuation coefficient* op de  $\gamma$ -as van Figuur 29 is in niet-absorberende materialen gelijk aan  $\mu_s$ <sup>68</sup>. Uit Figuur 28 is de aanname gedaan dat PDMS een niet-absorberend materiaal is, vanwege het hoge percentage transmissie bij golflengten groter dan 350 nm. Voor PDMS geldt dus dat  $\mu_s$  gelijk staat aan  $2,29 \text{ cm}^{-1} = 0,229 \text{ mm}^{-1}$ . Om de gewenste concentratie  $\text{TiO}_2$  te verkrijgen, dient de  $\mu_s$  gedeeld te worden door de richtingscoëfficiënt:  $0,229 / 21,56 = 0,0106$  massa-%. De dichtheid van PDMS is  $965 \text{ kg/m}^3$ , waaruit de hoeveelheden 33 ml en 66 ml voor de compartimenten volgen<sup>67</sup>. De berekening is heironder weergegeven. Dit maakt dat de gewichten van PDMS 31,80 g en 63,69 g zijn.

$$\frac{956 \text{ kg}}{1 * 10^6 \text{ cm}^3} = \frac{x}{33 \text{ cm}^3} \quad x = \frac{956 * 33}{1 * 10^6} = 31,80 \text{ g}$$

Bij het mengen van PDMS en  $\text{TiO}_2$  is waargenomen dat het  $\text{TiO}_2$  niet oplost in het PDMS, maar naar de bodem zakte. Meer onderzoek moet gedaan worden naar de eigenschappen van PDMS en  $\text{TiO}_2$  alvorens deze suspensie opnieuw wordt gemaakt en gebruikt.

Naar aanleiding van Fantoom concept 2 wordt een PMMA-behuizing geconstrueerd om PDMS in te gieten en de sponzen in te plaatsen. In Appendix F. Protocol PMMA-behuizing is toegelicht hoe deze bak gemaakt is. De uitgeharde PDMS (Appendix G. PDMS, PDMS in een mal gieten met spaghetti) wordt aan de onderzijde afgeplakt met vijvertape om zo lekkages vanuit de niet gesloten kanalen te voorkomen. De naalden worden verkort en vastgelijmd in zowel de drie uitgangen als de ingang van het PDMS-fantoom. Het PDMS wordt teruggeplaatst in de plexiglazen bak. De sponzen worden in de compartimenten A en C geplaatst en worden verbonden aan de PDMS-fantomen van compartimenten B en D door middel van de naalden die aan het PDMS gefixeerd zijn, weergegeven in Figuur 30.



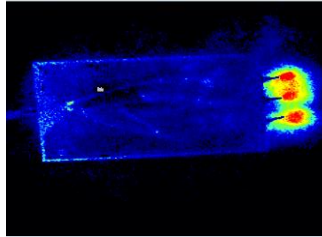
*Figuur 30 PMMA-bak met daarin in compartiment B een kanaal in PDMS en in compartiment D het mesenteriale vaatbed met onderlinge collateralen. De foto van het fantoom is gemaakt voordat de fantomen uit de mal gehaald zijn waardoor de spaghetti en Vaseline nog zichtbaar zijn. De naalden zijn nog niet in compartiment D ingebracht.*

### *Testdag fantoom concept 3*

De testdag is uitgevoerd met het PeriCam PSI System. Tijdens deze testdag zijn limitaties in het model naar voren gekomen, welke worden besproken. Geen testen zijn uitgevoerd met FI in verband met de beperkte beschikbaarheid.

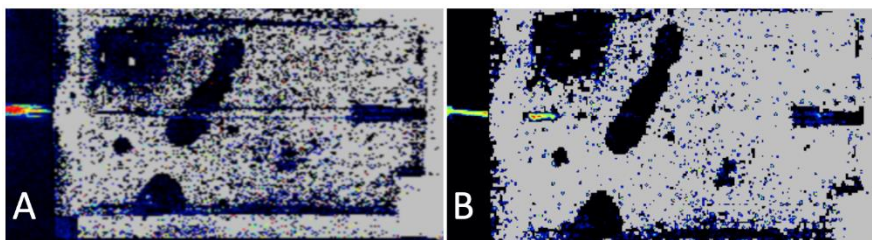
### *Zichtbaarheid van de meetvloeistof*

De zichtbaarheid van water wordt opnieuw getest in beide fantomen. Het water is alleen zichtbaar na het verlaten van het PDMS, zoals weergegeven in het fantoom met de collateralen in Figuur 31. Mogelijke verklaring is dat te weinig  $\text{TiO}_2$  is opgelost in het PDMS. Hierdoor vindt te weinig verstrooiing en reflectie plaats, waardoor het systeem de bewegende vloeistof niet kan waarnemen.



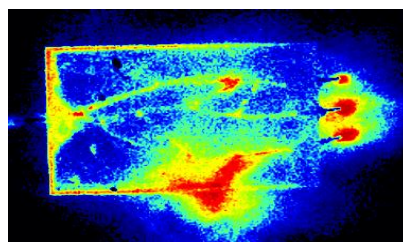
*Figuur 31 Zichtbaarheid van water in fantoom compartiment D.*

Vervolgens is gekozen om rode kleurstof toe te voegen aan het water om meer contrast te creëren. Dit bleek geen effect te hebben, zoals weergegeven in Figuur 32A. Om te testen of de concentratie rode kleurstof afhangt van het beeld dat verkregen wordt, is meer rode kleurstof toegevoegd aan het water. In Figuur 32B is enkel het begin van het buisje in het fantoom zichtbaar. Hieruit is geconcludeerd dat de hoeveelheid toegediende rode kleurstof geen invloed heeft op het verkregen beeld.



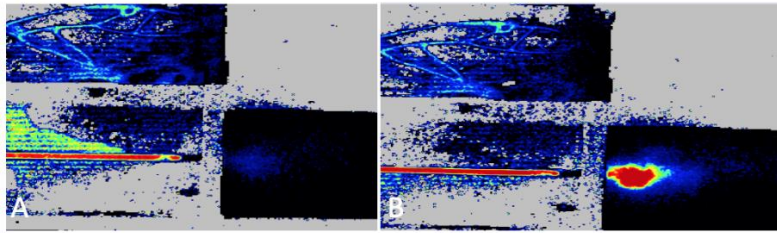
*Figuur 32 Zichtbaarheid van water met rode kleurstof. (A) lage concentratie rode kleurstof en (B) hoge concentratie rode kleurstof.*

Om te onderzoeken of de PMMA-behuizing met zwarte tape invloed heeft op de meting, is het fantoom met het vaatbed uit de mal gehaald en op een witte ondergrond gelegd. Dit geeft meer signaal dan de zwarte ondergrond. Water met dezelfde hoge concentratie rode kleurstof is door het fantoom geleid. Zoals weergegeven in Figuur 33, is meer signaal verkregen dan in PMMA-behuizing. Ook is een lekkage waarneembaar, waardoor metingen aan dit vaatbed niet representatief zijn door een vertekend beeld van de stroomsnelheid.



*Figuur 33 Zichtbaarheid van water met rode kleurstof in fantoom compartiment D uit de PMMA-behuizing, waarbij een lekkage waarneembaar is.*

Om de zichtbaarheid van de vloeistof te verbeteren, is suiker en creamer opgelost in de rode vloeistof. Suiker biedt geen oplossing, want het beeld verbeterde niet ten opzichte van enkel rode kleurstof. Gebleken is dat de oplossing met creamer een beter beeld geeft, zoals weergegeven in Figuur 34. In de volgende metingen wordt creamer opgelost in de rode vloeistof. De vloeistof is echter niet goed zichtbaar in de spons in Figuur 34A vanwege de diepte van het kanaal in de spons. Om deze reden is de bovenkant van de spons weggesneden, zodat een beter beeld verkregen kon worden. In Figuur 34B is de bovenkant van de spons weggehaald, zodat het kanaaltje in de spons nog wel intact is. Een beter signaal in de spons is waarneembaar.



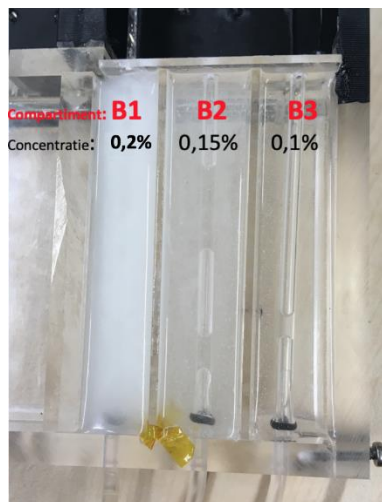
*Figuur 34 Strooming van een oplossing met creamer in fantoom compartiment D en in de spons met vooraf gemaakt kanaal. (A) met de injectieplaats diep in de spons en (B) met de bovenkant voor een deel weggesneden.*

### Conclusie testdag fantoom concept 3

Het fantoom met collateralen lekte dermate dat dit fantoom onbruikbaar is voor de definitieve metingen, dus het creëren van een nieuw fantoom is noodzakelijk. Ook blijkt dat PDMS te weinig signaal levert voor de LSCI ondanks de toevoeging van  $\text{TiO}_2$ . Om verder te onderzoeken of  $\text{TiO}_2$  daadwerkelijk een invloed heeft op de hoeveelheid signaal, worden drie verschillende concentraties  $\text{TiO}_2$  aan PDMS in een volgend fantoom toegevoegd waaruit de beste concentratie gekozen kan worden. Dit geeft geen exacte weergave van de fysiologische situatie, maar door middel van deze methode kan wel een model gemaakt worden om de stroomsnelheid te meten. Tevens is uit deze testdag gebleken dat creamer opgelost in water het beste signaal geeft. Tijdens de volgende testdag wordt uitgezocht of naast de verschillende concentraties  $\text{TiO}_2$  ook verschillende vloeistoffen invloed hebben. Met betrekking tot de PMMA-behuizing is een aanpassing nodig bij de aansluiting ter voorkoming van lekkages. Door een te hoge druk aan de uitgang door de vernauwing van de naald, moet in een volgend concept een grotere diameter worden gekozen.

### Fantoom concept 4

In deze opstelling wordt onderzocht welke concentratie  $\text{TiO}_2$  het meest geschikt is voor het uiteindelijke fantoom. Drie kanalen met een diameter van 4 mm volstaan hiervoor, weergegeven in Figuur 35. De conclusie van Testdag fantoom concept 3 wordt meegenomen en bij de ingang van de kanalen wordt een rubberen ring geplaatst om hier een infuusslang op aan te sluiten ter voorkoming van lekkages. Naar aanleiding van literatuur<sup>49</sup> zijn de concentraties 0,1%; 0,15% en 0,2% gebruikt, zoals weergegeven in Figuur 35. De resultaten van de metingen aan deze drie concentraties  $\text{TiO}_2$  worden vergeleken met die van de concentratie in het kanaal, 0,01% uit Fantoom concept 3.



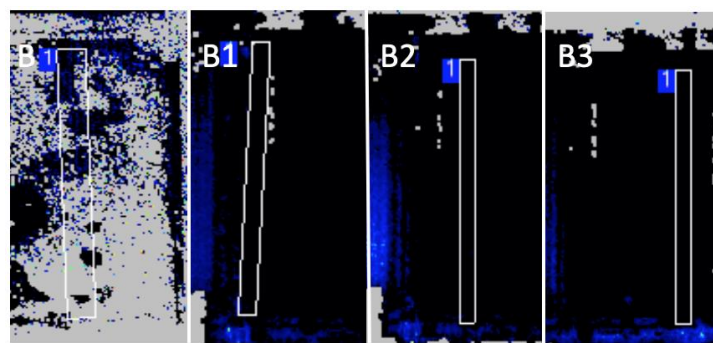
*Figuur 35 Drie compartimenten fantoom met verschillende concentraties opgelost  $\text{TiO}_2$ .*

Bij toevoeging van  $\text{TiO}_2$  aan PDMS bleek in Fantoom concept 3 dat de deeltjes  $\text{TiO}_2$  naar de bodem zakten. Daarom is gezocht op eigenschappen van zowel PDMS als  $\text{TiO}_2$ . PDMS is een hydrofobe stof<sup>69</sup>, waarin andere hydrofobe stoffen goed oplossen. De UV-absorberende eigenschappen van  $\text{TiO}_2$  leiden tot een hydrofiele stof<sup>70</sup>. Wanneer dit poeder in het donker wordt gehouden, krijgt het zijn hydrofobe eigenschappen terug<sup>71</sup>. Daarom wordt bij het maken van deze concentraties het potje  $\text{TiO}_2$  afgeplakt en wordt de suspensie in een donkere ruimte gemaakt. Het proces van gieten en uitharden verloopt ook in het donker.

#### *Testdag fantoom concept 4*

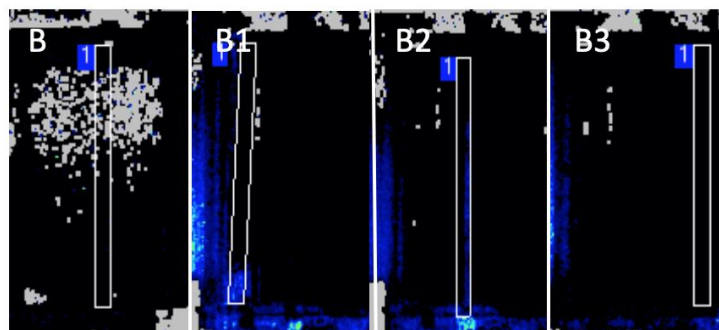
De verschillende concentraties van het  $\text{TiO}_2$  in PDMS worden getest, evenals melk, creamer, rode vloeistof en een combinatie hiervan. Om een uitspraak te kunnen doen over het signaal in de kanalen is een *Region Of Interest* (ROI) gekozen in het kanaal. In de figuren behorende tot deze testdag zijn de compartimenten B, B1, B2 en B3 gerefereerd aan de compartimenten zoals bepaald in Figuur 35. Compartiment B verwijst naar Figuur 30.

De meting waarbij water gebruikt wordt als meetvloeistof gaf geen signaal, zoals zichtbaar is in Figuur 36. Water bevat geen stoffen die licht kunnen reflecteren dus wordt het als onbruikbaar geacht voor de definitieve metingen. Echter, in eerdere metingen is wel naar voren gekomen dat water zichtbaar is met LSCI, maar niet in PDMS met opgelost  $\text{TiO}_2$ .



*Figuur 36 Meting met water in de vier  $\text{TiO}_2$  concentraties.*

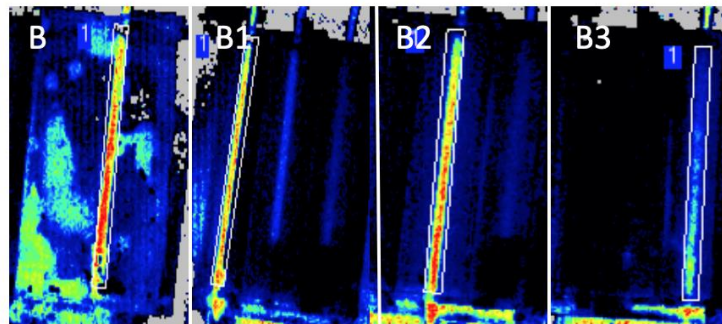
Gepoogd is om water meer vergelijkbaar te maken met bloed door rode kleurstof toe te voegen. De verwachting was dat toevoeging van rode kleurstof het signaal niet verbeterde, omdat kleur geen invloed heeft op de mate van verstrooiing van het licht. Dit wordt in iedere concentratie PDMS bevestigd, zoals weergegeven is in Figuur 37.



*Figuur 37 Meting met rode kleurstof in water in de vier  $\text{TiO}_2$  concentraties.*

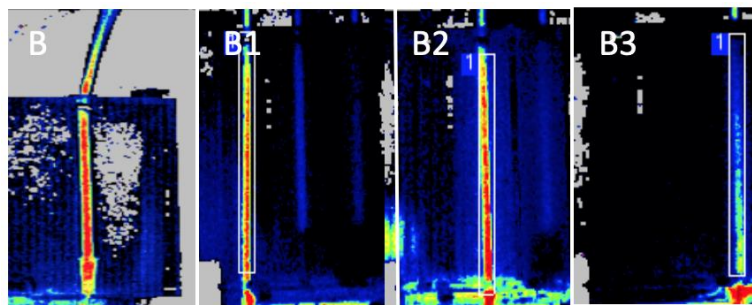
Ter bevordering van het signaal, is een oplossing van melk en water gebruikt op 1:1, zoals weergegeven in Figuur 38. Het signaal in alle kanalen is hoger, maar als de concentratie  $\text{TiO}_2$  toeneemt, vermindert

het signaal. De melk is in het PDMS zichtbaar, omdat het eiwitten en vetten bevat die licht kunnen verstrooien en reflecteren.



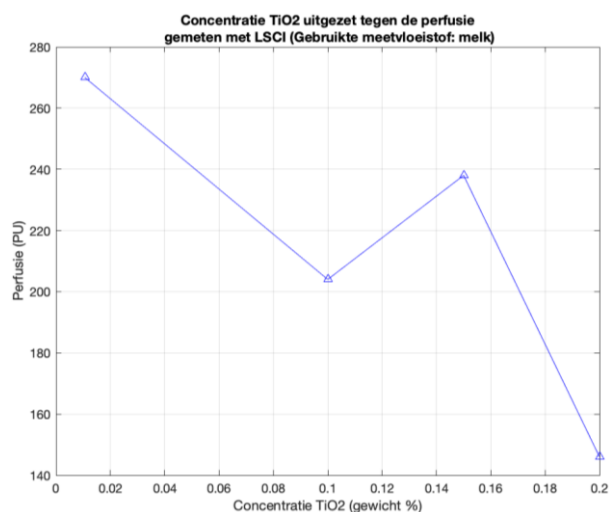
Figuur 38 Meting met melk en water in verhouding 1:1 in de vier TiO<sub>2</sub> concentraties.

Vervolgens wordt melk door alle concentraties TiO<sub>2</sub> geleid met een gelijke stroomsnelheid, zoals weergegeven in Figuur 39. Hieruit is te concluderen dat melk goed signaal geeft en dat de concentratie met 0,2% TiO<sub>2</sub> het minste signaal geeft in het PDMS.



Figuur 39 Meting met melk in de vier TiO<sub>2</sub> concentraties.

Uit vorige testen bleek water beter signaal te geven wanneer daar creamer aan toegevoegd werd. Daarom werd creamer ook aan melk toegevoegd waarbij ook de verwachting was dat het signaal beter werd. Het resultaat toonde echter een slechter signaal door de ontstane klontering. Hier zijn geen resultaten van. Creamer in combinatie met melk is zodoende uitgesloten. Het resultaat van de metingen met melk is uitgezet tegen de concentraties opgelost TiO<sub>2</sub>, zoals weergegeven in Figuur 40. Uit de grafiek volgt dat de concentratie van 0,01% TiO<sub>2</sub> het meeste signaal teweegbrengt.



Figuur 40 Concentratie TiO<sub>2</sub> uitgezet tegen de perfusie (PU) gemeten met LSCI.

Voor melk wordt gekozen omdat dit, net als bloed, vetten en eiwitten bevat. Melk wordt niet verdund of gemengd met andere stoffen, omdat dit de resultaten verslechtert. Melk is geschikt vanwege de optische eigenschappen die vergelijkbaar zijn met humaan bloed, zoals in

Non-occlusieve ischemie	5-30	Hemodynamiek	Optimaliseren hemodynamiek
-------------------------	------	--------------	----------------------------

Tabel 2 weergegeven. De melk die gebruikt wordt, heeft een vetpercentage van 1,5%. De gereduceerde  $\mu_s$  is het meest van belang bij metingen met LSCI, omdat het signaal voor het grootste deel tot stand komt ten gevolge van deze verstrooiing. Voor het meten met FI zijn deze optische eigenschappen minder van belang, omdat de aanwezigheid van vetten voldoende is voor de binding van ICG aan deze vetten en eiwitten<sup>72</sup>.

Optische eigenschappen bij een golflengte van 780 nm	Humaan bloed <sup>73</sup>	Melk (1,5% vet) <sup>74</sup>
Absorptiecoëfficiënt ( $\text{mm}^{-1}$ )	0,33	0,06
Verstrooiingscoëfficiënt ( $\text{mm}^{-1}$ )	77,61	24
Gereduceerde verstrooiingscoëfficiënt ( $\text{mm}^{-1}$ )	1,4	1,35
Anisotropie factor (-)	0,98	0,95 <sup>75</sup>

Tabel 3 Optische eigenschappen van humaan bloed en melk (1,5% vet).

Ter validatie van de keuze van melk als meetvloeistof zijn ethische overwegingen met betrekking tot het meten van bloed gemaakt. In een aanvraag dient het onderzoek gedetailleerd beschreven te worden, zodat de donor zelf beslissen om aan dit onderzoek mee te doen. De donor behoudt hierbij zijn/haar recht op autonomie volledig. Verder dient in dit onderzoek het bloed niet getest te worden op ziektes of bacteriën en mogen geen uitslagen verwerkt of meegedeeld worden. Het gedoneerde bloed dient immers enkel ter validatie of melk een representatieve meetvloeistof is binnen dit onderzoek. Een bezwaar dat opgelegd kan worden, is de verspilling van donorbloed omdat het slechts één keer door het fantoom geleid wordt en het daarna direct weggegooid wordt. Echter, het gaat om een volume van 20 ml. Ook geldt dat de meting die gedaan moeten worden met dit bloed, kan aantonen in hoeverre de overige gedane metingen representatief zijn. Dit is een meerwaarde voor het onderzoek.

Al met al worden geen ethische bezwaren verwacht van het aanvragen van bloed binnen het onderzoek. Het voordeel van het valideren van de metingen weegt op tegen de 20 ml bloed die na één metingen vernietigd wordt. Toch zijn metingen met bloed niet verricht, vanwege een tekort aan tijd.

#### Conclusie testdag fantoom concept 4

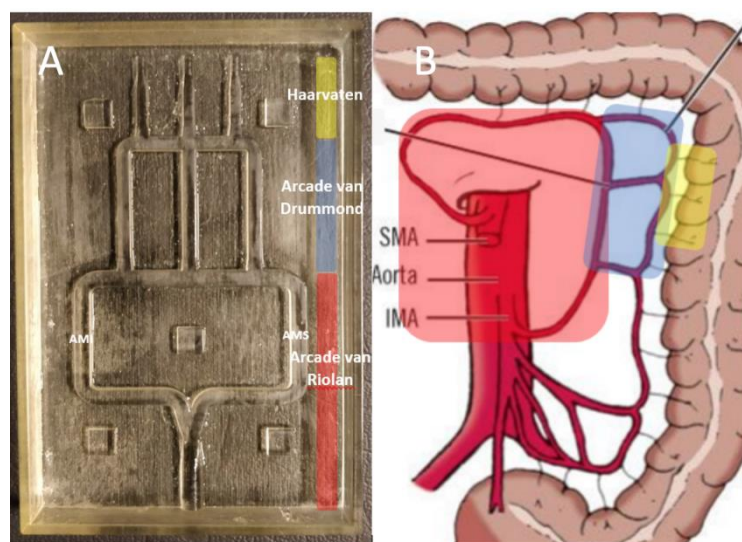
Uit de metingen wordt geconcludeerd dat de concentratie  $\text{TiO}_2$  het signaal beïnvloeden. In Figuur 40 zijn de PU uitgezet tegen de concentraties  $\text{TiO}_2$  weergegeven. Melk is gebruikt als meetvloeistof. De concentratie met 0,2%  $\text{TiO}_2$  blijkt het slechtste signaal te geven, 0,01% het meeste signaal, welke in het definitieve fantoom gebruikt zal worden mits met melk gemeten wordt.

#### Conclusie fantoom fase 2

Een kanaal in PDMS met 0,0106 massa-%  $\text{TiO}_2$  geeft een representatieve weergave van de anatomische situatie in de darm. De stroomsnelheid is in het kanaal waarneembaar middels melk met LSCI als gebruikte techniek. Zoals in Overdenking fantoom concept 1 al gegeven, wordt een doorbloedingsstoornis nagebootst door een lagere stroomsnelheid aan te bieden in plaats van een vernauwing aan te brengen in het kanaal. Middels een fantoom kan door doorbloeding aangetoond worden, maar de kwantificatie stap moet nog gezet worden.

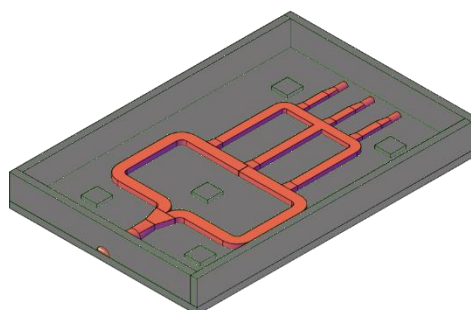
## Appendix E. Definitief fantoom

De conclusies uit voorgaande testen hebben geleid tot een ontwerp van het definitieve fantoom. Dit fantoom moet de circulatie van de darm zo goed mogelijk nabootsen, wat inhoudt dat de optische eigenschappen van zowel de meetvloeistof als de vormgeving van PDMS zoveel mogelijk dienen te lijken op de werkelijke situatie. Om die reden zijn kanalen in het fantoom gelijk aan de diameter van de darmarteriën, zoals toegelicht is in Appendix A Anatomie Diameter. De kanalen van dit fantoom zijn gebaseerd op de vereenvoudigde weergave van het vaatbed van de darmen, zoals getoond is in Figuur 41B. Het begin van het vaatbed is de aorta abdominalis met een diameter van 3 mm, zoals weergegeven in Figuur 41A. Deze takt in het fantoom af en vormt de arcade van Riolan met daarin de AMS en AMI, welke beide een diameter van 3 mm hebben. Vervolgens takt deze af in de arcade van Drummond, welke een diameter van 2,5 mm heeft en tenslotte in de haarvaten met een diameter van 2 mm.



*Figuur 41 In zowel (A) als (B) zijn in rood de arcade van Riolan, in blauw de arcade van Drummond en in geel de haarvaten weergegeven.*

Voor het fantoom worden twee complementaire mallen gemaakt met het programma AutoCAD 3D 2019. Het resultaat van één van de mallen is zichtbaar in Figuur 42. De haarvaten eindigen in de mal 2 mm van de rand, waarna met een naald met een diameter van 1 mm van buiten het PDMS een kanaal wordt gestoken om een kleinere diameter te behalen.

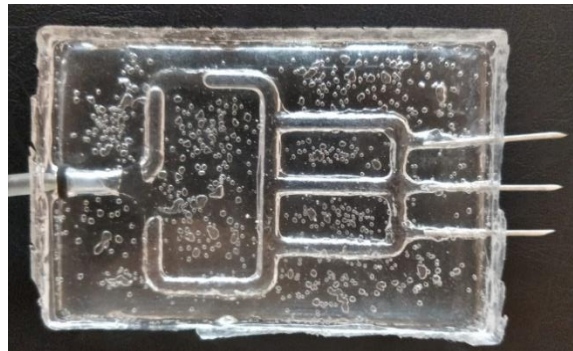


*Figuur 42 Één van de gemaakte mallen ter simulatie van het mesenteriaal vaatbed in AutoCAD 2019.*

De mal die is weergegeven in Figuur 42 wordt door de Objet 260 Connex3 - stratasy 3D geprint met het printbare polymeer Veroclear +. Het PDMS (77 ml) wordt daarin gegoten met een concentratie van

0,0106 massa-%  $\text{TiO}_2$ . Het gieten wordt in het donker uitgevoerd. Na het gieten wordt de mal met daarin PDMS in een oven geplaatst, die op 50 °C is voorverwarmd. Geen hogere temperatuur wordt gekozen, omdat de mal daarbij kan vervormen. Nadat het PDMS is uitgehard wordt het uit de mal verwijderd. Het idee was om de twee delen PDMS tussen plexiglas te plaatsen en middels schroeven vast te zetten. Dit geheel wordt in de PMMA-behuizing, zoals toegelicht is in Protocol PMMA-behuizingProtocol PMMA-behuizing, in compartiment D geplaatst. De melk wordt in het fantoom gebracht door infuuslangen aan te sluiten bij de ingang met daaromheen een rubberen ring. De holle naalden uit het PDMS worden in kanalen in de spons in compartiment C gestoken.

Tijdens het maken van dit fantoom is afgeweken van bovenstaand idee. Nadat het fantoom tien uur in de oven op 50°C had gestaan, bleek deze nog niet geheel uitgehard in de hoekpunten en aan de onderkant. Omwille van de tijd was het toch nodig om de fantomen uit de mallen te verwijderen. Beide fantomen waren plakkerig aan onderkant. Gekozen was om deze twee op elkaar te drukken en vervolgens op 150 °C uit te harden gedurende 30 minuten in de oven. Dit bleek voldoende, de kanalen lekten niet en het PDMS was volledig uitgehard. Desondanks waren enkele luchtbelletjes in het fantoom zichtbaar, welke niet meer verwijderd konden worden. Een plexiglazen afdekplaat met bouten en moeren was niet meer nodig. Het resultaat van het verkregen fantoom is weergegeven in Figuur 43.



*Figuur 43 Fantoom van het mesenteriale vaatbed.*

Aan de hand van Appendix A Stroomsnelheid zijn gezonde stroomsnelheden voor de AMS gekozen, waaruit afwijkende afgeleid worden. Voor gezonde stroomsnelheden is gekozen voor 7,5; 10; 13; 15 en 20 ml/s. De hieruit gekozen abnormale stroomsnelheden zijn 1; 1,5; 3 en 5 ml/s. Bij metingen met FI bleek dat de opstelling stroomsnelheden hoger dan 13 ml/s niet kon verwerken door de hogere porositeit in de sponzen, waardoor gekozen is om de stroomsnelheden 15 ml/s en 20 ml/s niet aan te bieden. Bij LSCI konden de stroomsnelheden van 15 ml/s en 20 ml/s wel aangeboden worden.



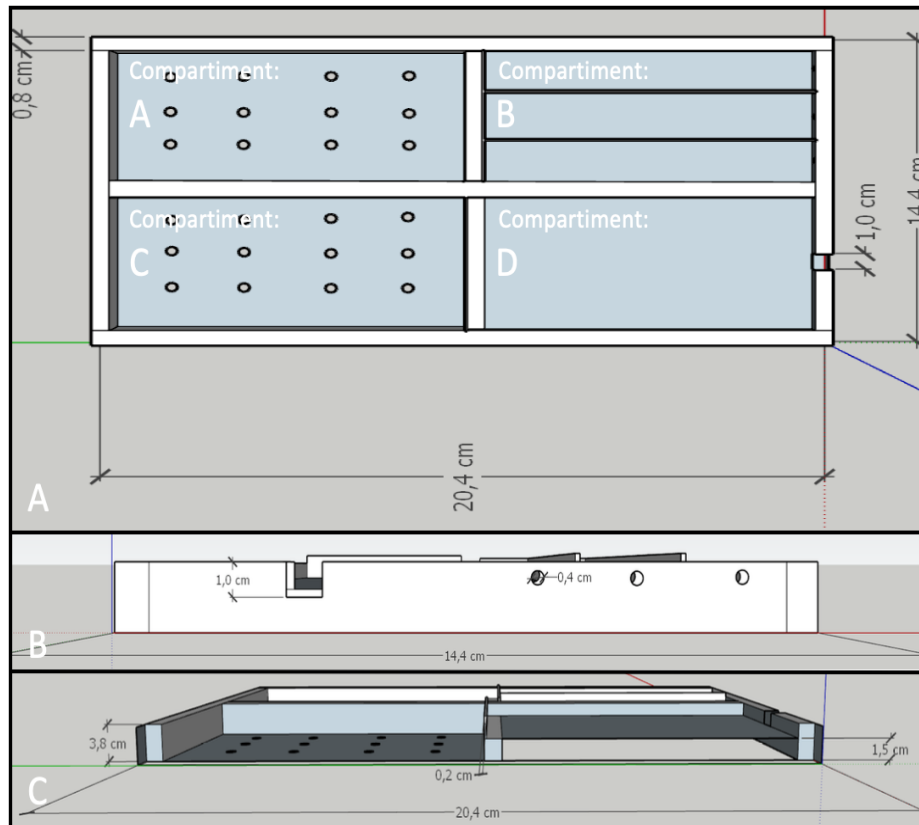
## Appendix F. Protocol PMMA-behuizing

### Lijst van benodigheden

- PMMA platen, 8mm dik
  - 2 maal 20,4x3,8 cm
  - 2 maal 12,8x3 cm
  - 2 maal 9x3 cm
  - 1 maal 12,8x3,8 cm
  - 1 maal 10,6x12,8 cm
  - 1 maal 9x12,8 cm
  - 1 maal 9x1,5 cm
- 1 PMMA staaf, 12 cm lang, 4mm  $\emptyset$
- 13 bouten M3\*16mm
- Boor
  - 4 mm
  - 3 mm
  - 2,4 mm
  - 1 mm
- 3 mm draadtap
- Chloroform

### Bouwstappen

De plexiglas platen worden tegen elkaar geplaatst op de wijze zoals weergegeven in Figuur 44. In deze tekening zijn ook alle afmetingen zichtbaar. Voor het plaatsen van de platen worden gaten geboord op de plekken waar bouten moeten komen. Op de plaats waar de boutkop komt, wordt geboord met een boor van 3 mm en op de plaats waarin deze bout wordt vastgedraaid, wordt geboord met een boor van met 2,4 mm. Deze laatste gaten worden 10 mm diep geboord. In de gaten van 2,4 mm wordt met de 3 mm draadtap schroefdraad gemaakt. Nadat de benodigde gaten gemaakt zijn, wordt het plexiglas met behulp van de bouten aan elkaar gemaakt. De verhoogde bodemplaat van compartimenten B en D rust op een boutkop. Hiervoor is gekozen om de naalden vanuit het PDMS hoger te laten eindigen in de spons ter verbetering van het signaal. Hiervoor is in deze bodemplaat een uitsparing geboord van 4 mm met een diepte van 3 mm. Hierdoor zijn alle onderdelen aan elkaar bevestigd, maar moet een uitsparing gemaakt worden voor de perspex staaf in compartiment B. Dit wordt gemaakt door een gat van 4 mm te boren, 6 mm onder de bovenzijde. Op de tegenoverliggende zijde wordt op dezelfde hoogte een gat van 1 mm geboord, waarin op een later moment een naald kan worden geplaatst. Om het geheel waterdicht te maken, worden de hoeken aan elkaar gelijmd door chloroform aan te brengen. Dit wordt op alle randen uitgevoerd, behalve op het voorvlak, welke zichtbaar is in Figuur 44B. Hiermee is de behuizing klaar en kan over worden gegaan tot het gieten van het PDMS.



Figuur 44 Bouwtekening van de PMMA-behuizing. In (A) een bovenaanzicht met daarin weergegeven de verschillende compartimenten (A-D), in (B) een vooraanzicht en in (C) een zijaanzicht waarbij de zijplaat verwijderd is.

## Afwerking

De eerste stap in de afwerking is het frezen van sleuven, waarin naalden geplaatst kunnen worden die de connectie vormen tussen de verschillende compartimenten (A met B en C met D). Daarnaast wordt een sleuf gefreesd in compartiment D aan de ingang om de infuusslang in te kunnen brengen. Alle binnen oppervlakken van de PMMA-behuizing worden afgeplakt met zwarte tape, zodat zoveel mogelijk omgevingslicht ontnomen kan worden ten behoeve van de metingen met LSCI. In de compartimenten A en C worden gaten geboord in de bodem, zodat het water tijdens de metingen weg kan stromen. Deze gaten worden geboord met een 3 mm boor.

## Appendix G.PDMS

Allereerst worden de randen van het plexiglas waterdicht gemaakt door middel van tape om te voorkomen dat het PDMS weglekt via openingen. Vervolgens wordt onderstaand protocol gevolgd. Dit is een samenvatting en vertaling van een al bestaand protocol om de juiste concentratie PDMS, lijkend op weefsel, te maken<sup>76</sup>. Daarnaast is aan dit protocol een stap toegevoegd waarin TiO<sub>2</sub> wordt gemengd in de PDMS. PDMS bestaat uit twee componenten, een basis elastomeer en een verharder. De standaard verhouding voor het mengen van beide stoffen is 10 delen basis elastomeer en 1 deel verharder.

### PDMS mengsel bereiden

1. Zet de weegschaal aan.
2. Weeg de massa van de roerbak en schrijf deze op.
3. Pak de bak met PDMS basis elastomeer.
4. PDMS basis elastomeer afwegen
  - a. Wanneer de weegschaal meting constant is, druk op "TARE" om te standaardiseren.
  - b. Houd de bak met PDMS basis elastomeer aan de opening van de roerbak en schenk rustig in de roerbak tot het gewenste gewicht.
  - c. Knoei niet op de weegschaal. Mocht dit wel gebeuren, maak dit dan schoon met KimWipe en aceton.
  - d. Schrijf de massa van de PDMS basis elastomeer op.
5. Maak de bak met PDMS basis elastomeer schoon met KimWipe en aceton.
6. Pak de PDMS verharder en weeg deze af.
  - a. Plaats de roerbak met PDMS basis elastomeer op de weegschaal en druk op "TARE" wanneer de meetwaarde is gestabiliseerd.
  - b. Deel de massa van de PDMS basis elastomeer door 10. Deze massa is nodig van de PDMS verharder.
  - c. Schenk langzaam de verharder bij de PDMS basis elastomeer. Knoei niet, mocht dit wel gebeuren, maak dit dan schoon met KimWipe en aceton.
7. Van de uiteindelijke totale massa wordt 0,0106% genomen. Dit is de massa van TiO<sub>2</sub> die dient te worden toegevoegd aan het mengsel.
8. Weeg deze hoeveelheid af TiO<sub>2</sub> af op een analysebalans en voeg deze hoeveelheid toe aan het mengsel met PDMS basis elastomeer en verharder. Zet dan de analysebalans uit.
9. Pak een roerstaaf en meng het gemaakte suspensie krachtig gedurende 1 tot 3 minuten, afhankelijk van de hoeveelheid elastomeer en verharder. Gooi de roerstaaf weg in de gevaarlijk afval container na het mengen.

### Luchtbellen wegzuigen uit het PDMS mengsel

Het mixen van PDMS elastomeer en verharder met TiO<sub>2</sub> geeft luchtbellen. Deze zijn ongewenst, omdat zij de metingen naar de stroomsnelheid kunnen beïnvloeden. Om deze te verwijderen, wordt de roerbak in een vacuümstolp geplaatst.

1. Plaats de roerbak in de vacuümstolp en sluit deze.
2. Doe de stop in de vacuümstolp en zet de vacuümstolp aan
3. Laat het vacuüm alle luchtbellen uit het PDMS trekken gedurende 15 minuten tot een uur.
4. Zet de vacuümstolp uit
5. Laat langzaam lucht terug in de vacuümstolp door rustig de stop uit de stolp te trekken
6. Pak de roerbak uit de vacuümstolp

### PDMS in een mal gieten met perspex staaf

1. Zorg dat de mal is gepassiveerd, dus dat de perspex staaf met naald is bevestigd in de plexiglazen mal.
2. Giet langzaam de gemaakte PDMS in de plexiglazen mal. Giet niet als eerste over perspex staaf. Hier ontstaan namelijk het snelst luchtbelllen.
3. Wanneer toch kleine belletjes ontstaan door het gieten, kunnen deze met een kleine naald of draad worden weg geprikt.

### PDMS in een mal gieten met spaghetti

Om een PDMS fantoom te creëren waarbij collaterale verbindingen aangebracht zijn, is gebruik gemaakt van een al bestaand protocol<sup>77</sup>. Hieronder is een stappenplan beschreven hoe een dergelijke mal gevormd kan worden:

1. Kook spaghetti van de gewenste diameter
2. Vorm de spaghetti naar wens in een LEGO-onderplaat in de gewenste vorm en laat het 3 uur afkoelen.
3. Bereid de PDMS zoals eerder beschreven is.
4. Leg een laag Vaseline op de Plexiglazen onderplaat van 3 mm dik.
5. Stop de onderplaat met Vaseline in de oven voor 15 minuten op 70 °C.
6. Haal het uit de oven en wacht voor 1,5 minuut.
7. Leg de gevormde spaghetti op de Vaseline plaat en wacht minimaal 2 minuten.
8. Giet de PDMS op de spaghetti tot de dikte van de gewenste toplaag bereid is.
9. Laat het minimaal 48 uur uitharden.

### PDMS uitharden

1. Warmte kan het uithardingsproces van het complete fantoom versnellen, daarom kan een oven gebruikt worden. In *Tabel 4* is weergegeven hoe lang het uitharden duurt bij welke temperatuur:

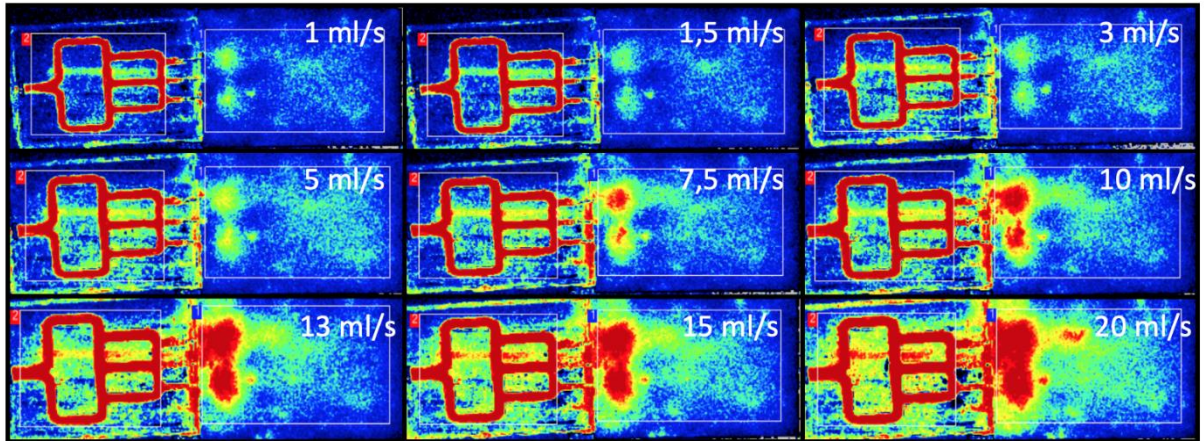
Temperatuur (°C)	Tijd
20	48 uur
100	35 minuten
125	20 minuten
150	10 minuten

*Tabel 4 Uithardtijden PDMS*

2. Indien spaghetti en vaseline is gebruikt, kan de oven niet op hoge temperaturen worden ingesteld. Om het proces toch enigszins te versnellen, wordt het fantoom 2 uur in een oven geplaatst op 30°C.
3. Laat het fantoom verder uitharden op kamertemperatuur gedurende twee dagen.
4. Verwijder de perspex staaf. Dit compartiment is nu afgerond.
5. Verwijder één zijkant van de plexiglas mal en haal de PDMS los van de vaseline.
6. Verwijder de spaghetti uit het PDMS.

## Appendix H. Resultaten LSCI

De resultaten verkregen uit PimSoft geven onder andere een kleurenbeeld van het signaal. Deze zijn weergegeven in Figuur 45. Rood representeert weinig contrast dus veel beweging, blauw veel contrast dus weinig beweging.



*Figuur 45 Een opname van het mesenteriale vaatbed en spons bij iedere gemeten stroomsnelheid middels LSCI.*

## Appendix I. Resultaten FI

### Berekening ICG

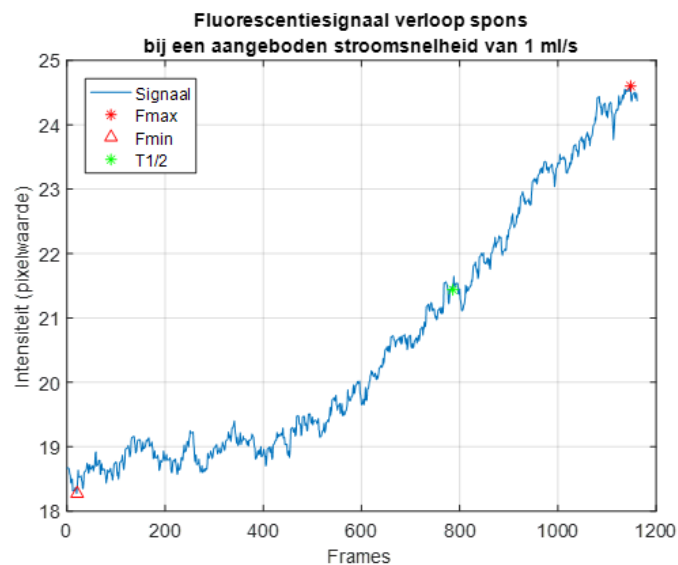
Tijdens de meting is middels de Firefly module van de da Vinci Surgical System een groene kleur zichtbaar als ICG door het fantoom stroomt. Vooraf is berekend, ter overeenkomst van klinische waarden, hoeveel ICG toegediend diende te worden om 30 metingen uit te voeren, zie onderstaand. De aanname wordt gedaan dat een persoon van 70 kg 6 liter bloed bezit. In de klinische situatie wordt 0,5 mg ICG per kilogram lichaamsgewicht toegediend, wat leidt tot 35 mg voor een persoon van 70 kg. In de metingen van 150 ml dient  $(35 \cdot 150) / 6000 = 0,875$  mg ICG per 150 ml te worden toegediend. Enkel een ampul van 25 mg is aanwezig voor de metingen. Daaruit volgt:  $25/30 = 0,833$  mg ICG per meting.

10 ml oplossing waarin zich 25 mg ICG bevindt = 25mg/10ml.

Per meting is dat dus  $10 \text{ ml} \cdot (0,833/25) = 0,3332$  ml voor 150 ml. Geschat wordt dat gemiddeld 100 ml melk nodig is voor één meting dus daarvoor dient  $0,3332 \cdot \frac{2}{3} = 0,2221$  ml ICG te worden toegediend.

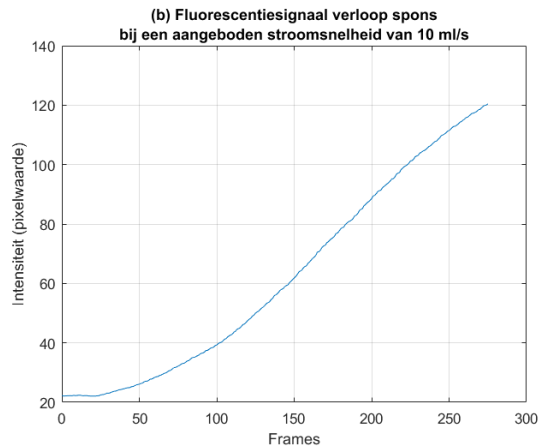
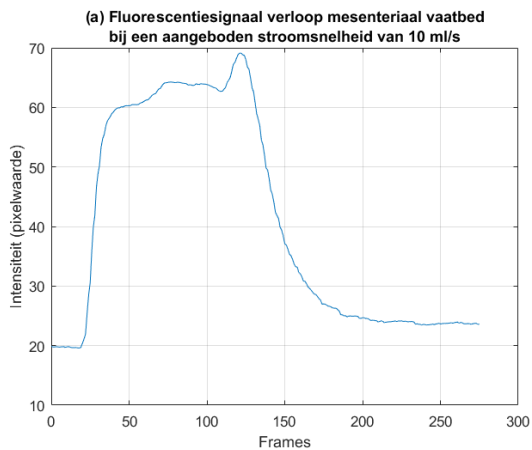
### Figuren behorende bij aangehaalde discussiepunten

In Figuur 46 is de signaaltoename aan het eind van de meting waarneembaar, wat impliceert dat de meting te vroeg is gestopt.



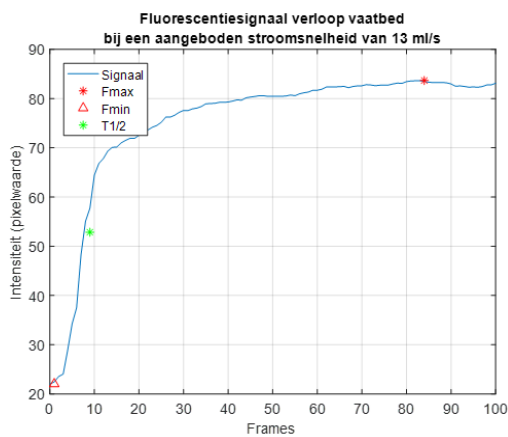
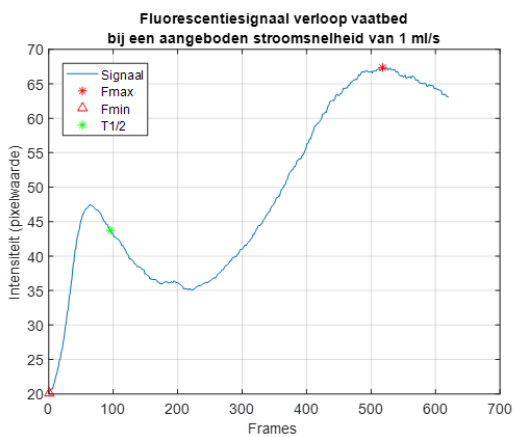
Figuur 46 Het signaalverloop bij een stroomsnelheid van 1 ml/s.

In Figuur 47 is het verloop van het fluorescente signaal in zowel het mesenteriaal vaatbed als de spons weergegeven. Zoals verwacht neemt het signaal in de spons pas later in de opname toe dan het signaal in het mesenteriaal vaatbed. Daarnaast is zichtbaar dat het signaal in het mesenteriaal vaatbed sneller tot zijn maximum stijgt, waar de spons juist een langzamer verloop toont.



Figuur 47 Het verloop van het fluorescente signaal in het mesenteriale vaatbed (A) en in de spons (B) bij een aangeboden stroomsnelheid van 10 ml/s.

In Figuur 48 is het verschijnsel als gevolg van handmatige toediening waarneembaar in de grafieken van het fluorescente signaal in het mesenteriale vaatbed bij de stroomsnelheid van 1 ml/s. Het verschijnsel dat zich uit is een piek, gevolgd door een dal, die vervolgens weer stijgt. Dit is weergegeven in de linker afbeelding. Dit fenomeen is niet meer zichtbaar in de rechter grafiek, welke een stroomsnelheid van 13 ml/s weergeeft.



Figuur 48 Het verloop fluorescente signaal bij een stroomsnelheid van 1 ml/s (links) en 13 ml/s (rechts).

## Appendix J. Interview over LSCI

**Aanwezig:** MSc. Ata Chizari (PhD Candidate Biomedical Photonic Imaging), Sophia van Beelen, Florian Haans en Jasper van der Zee.

**Datum:**13/05/2019

Coherent rood laserlicht wordt uitgezonden, dit wordt niet geabsorbeerd door rode bloedcellen dus wordt zoveel mogelijk licht verstrooid en teruggegeven. In de statische omgeving heeft ieder deeltje dat verstrooid dezelfde padlengte en interfereert daardoor met elkaar maximaal. Dit geeft een maximaal contrast van 1, en daardoor een perfusiewaarde van 0. Wanneer beweging plaatsvindt, dus bijvoorbeeld bloed, verschilt bij detectie de padlengte. Dit geeft in je tijdsframe een blurring, waardoor het contrast op dit gebied daalt. Een lager contrast correspondeert met een hogere perfusiewaarde.

Bij een field of view heb je een bepaald oppervlak aan pixels. Deze oppervlakte worden door een kleiner frame langsgegaan die een gemiddelde waarde van elk van deze pixels bepaald. De afbeelding die hiervan wordt gevormd is de contrast afbeelding. Aan deze gemiddelde waarde van elk frame, wordt een waarde gehangen die ook met een kleur correspondeert. Dit geeft dan uiteindelijk de perfusie afbeelding. Zowel het tijdsframe als de kleurenschaal zijn te veranderen. Het is dus mogelijk om verschillende afbeeldingen met elkaar te vergelijken. Het contrast geeft altijd dezelfde waarde, omdat dit een bepaalde mate van interferentie weergeeft.

Wat betreft het gebruik van PDMS komt naar voren dat de transparantie van invloed kan zijn op de metingen. Hierdoor wordt licht dat in het materiaal valt veel verstrooid en dus diffuser. Dit geeft waarschijnlijk een vertekend beeld, doordat het contrast dat terugkomt waarschijnlijk hoger uitvalt dan het daadwerkelijk is. Hiervoor moet een oplossing gevonden worden.



## Appendix K. Voortgangsgesprek

**Aanwezig:** Prof. Dr. Geelkerken (vaatchirurg en hoogleraar aan de UT), Msc. Bryan Wermelink (promovendus op gebied van LSCI), Sophia van Beelen, Florian Haans en Sacha Teunissen.

**Datum:** 07/06/2019

De vraag vanuit Geelkerken was of wij de kant op van de darmischemie of die van de anastomosen op wilden gaan bij beantwoording van de onderzoeksvraag. Dit was voor hem nog niet helemaal duidelijk uit onze voortgang tot nu toe voortgekomen.

Op de vraag van ons of de tabel met technieken in het artikel zelf of in de appendix moet, antwoordde Geelkerken met dat de tabel absoluut in het artikel moet. De keuzes die tot deze tabel hebben geleid moeten wel in de appendix. Verder kan de tabel in zowel de inleiding als de resultaten besproken worden. De voorkeur ging uit naar de resultaten. Hierbij moet de literatuurstudie hierna in de methode worden opgenomen en de volgorde in methode en resultaten dient hetzelfde te zijn.

Vervolgens kwamen de bewegingsartefacten bij LSCI ter sprake. Hier hadden wij en Wermelink ook nog geen antwoord op om dit te reduceren. Als reactie hierop opperde Geelkerken glucagon ter vermindering van de peristaltiek van de darmen.

Op onze vraag met betrekking tot de plaats van de uitwerking van de denkstappen naar het huidige fantoom gaf Geelkerken als antwoord dat de stappen in de appendix dienen te worden opgenomen. Eventueel kan een samenvatting hiervan in het artikel. Verder is het wenselijk om het artikel zo kort en bondig mogelijk te verwoorden, waarbij een artikel van 4000 woorden groot is.

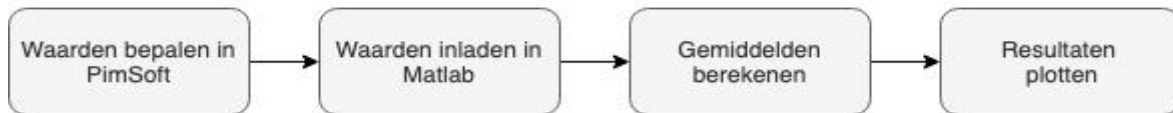
Nadat de vraag gesteld was of de anatomie sectie compleet in de appendix kan, was het antwoord ja. De keypoints hiervan mogen eruit worden gehaald en in het artikel verwerkt worden. Voor de principes van licht en stroomsnelheid geldt hetzelfde. Dit is om te laten zien dat wij begrepen hebben hoe het principe werkt.

Belangrijk is om de verhouding van de arteriën in het menselijk lichaam in het achterhoofd te houden. Bij elke splitsing neemt de oppervlakte namelijk toe met 1,3.

Tenslotte is het noodzakelijk om uiteindelijk in het artikel terug te komen naar de klinische vraagstelling en om zo de resultaten van metingen op het fantoom te kunnen koppelen aan de praktijk.

## Appendix L. MATLAB LSCI

In dit deel van de appendix staat het MATLAB-script gegeven dat gebruikt is om de resultaten van de LSCI metingen te plotten. Ter begeleiding van het lezen van het MATLAB-script is in Figuur 49 een stroomschema weergegeven.



Figuur 49 Stroomschema horende bij het MATLAB-script van LSCI.

### Script

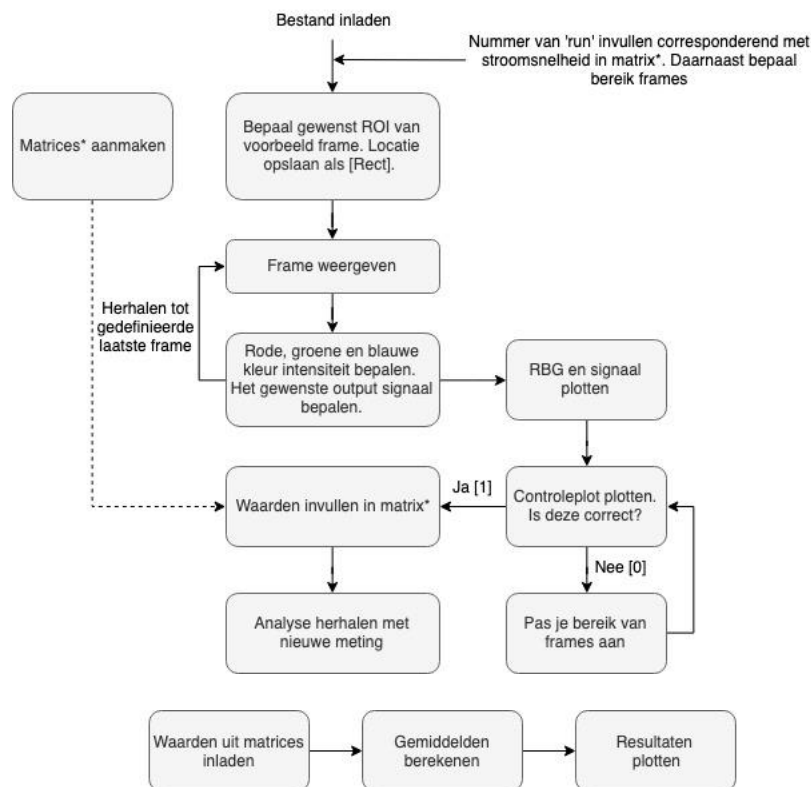
```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Grafieken LSCI met gemiddelden vanuit software%
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
f=[1 1.5 3 5 7.5 10 13 15 20];
Perfusie1=[86.22 79.62 82.38 91.14 91.44 95.56 102.82 111.72 113.85];
Kanaal1=[ 94.62 85.55 96.09 119.17 122.54 131.46 153.51 166.09 142.13];
Perfusie2=[71.71 72.16 75.81 81.79 89.00 93.92 101.13 105.92 106.33];
Kanaal2=[100.91 94.88 102.27 110.33 120.66 134.16 149.89 142.58 40.45];
Perfusie3=[71.85 72.19 74.87 79.61 84.73 92.48 97.73 102.94 108.86];
Kanaal3=[93.64 97.21 105.06 116.60 126.89 134.14 149.58 133.61 89.60];
Perfusie=(Perfusie1+Perfusie2+Perfusie3)/3;
Kanaal=(Kanaal1+Kanaal2+Kanaal3)/3;

%% Kanaal
subplot(2,2,1)
plot(f,Kanaal1,'-b^',f,Kanaal2,'-k*',f,Kanaal3,'-r+')
legend('Meting 1','Meting 2','Meting 3','Location','northwest'), grid on,
xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'), ylabel('Perfusion Units (PU)')
title({'Perfusion units gemeten op verschillende','stroomsnelhedenbij het
mesenteriele vaatbed (Alle metingen)'})
subplot(2,2,2)
plot(f,Kanaal,'-b^')
grid on, xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'), ylabel('Perfusion Units (PU)')
title({'Perfusion units gemeten op ','verschillende flows bij het
mesenteriele vaatbed'})
%% Perfusie
subplot(2,2,3)
plot(f,Perfusie1,'-b^',f,Perfusie2,'-k*',f,Perfusie3,'-r+')
legend('Meting 1','Meting 2','Meting 3','Location','northwest'), grid on,
xlabel('Flow (ml/s)'), ylabel('Perfusion Units (PU)')
title({'Perfusion units gemeten op verschillende ','stroomsnelheden bij de
spons (Alle metingen)'})
subplot(2,2,4)
plot(f,Perfusie,'-b^')
grid on, xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'), ylabel('Perfusion Units (PU)')
title({'Perfusion units gemeten op ','verschillende stroomsnelheden bij de
spons'})

%% make table
close all
plot(f,Kanaal,f,Perfusie)
grid on, xlabel('Flow (ml/s)'), ylabel('Perfusion Units (PU)')
title({' Perfusion units gemeten op verschillende flows'}),
legend('Mesenteriaal vaatbed','Spons','Location','northwest')
```

## Appendix M. MATLAB FI

In dit deel van de appendix staat het MATLAB script gegeven dat gebruikt is om de resultaten van de FI metingen te plotten. Dit script wordt uit uitgevoerd voor zowel de spons als het mesenteriaal vaatbed. De resultaten hiervan (de workspace in MATLAB) worden opgeslagen in een aparte file (respectievelijk SponsPlot.mat en VaatbedPlot.mat). Ter begeleiding van het lezen van het MATLAB script is in Figuur 50 een begeleidend stroomschema gemaakt.



Figuur 50 Het stroomschema horende bij het onderstaande MATLAB-script.

### Script

```

imtool close all, close all,workspace; fontSize = 22;
movieFullFileName = fullfile('C:\Users\Florian Haans\Documents\MATLAB\MDO\FI_Metingen\Sessie1_10ml.mp4')
try
    videoObject = VideoReader(movieFullFileName)
    numberOfFrames = videoObject.NumberOfFrames;vidHeight = videoObject.Height;vidWidth = videoObject.Width;
    for frame = 1 : numberOfFrames %numberOfFrames
        % Extract the frame from the movie structure.
        thisFrame = read(videoObject, frame);image(thisFrame);
        caption = sprintf('Frame %4d of %d.', frame, numberOfFrames);
        title(caption, 'FontSize', fontSize);
        drawnow; % Force it to refresh the window.
    end
end

%% Hoeveel metingen wil je analyseren
clc; % Clear the command window.
close all; % Close all figures (except those of imtool.)
  
```

```

imtool close all; % Close all imtool figures.
clear; % Erase all existing variables.
Aantal=14; %vul hier je aantal metingen in die je wilt analyseren
Helling=zeros(Aantal,1);
Thalf_sec=zeros(Aantal,1);
Thalf_pixel=zeros(Aantal,1);
TR_sec=zeros(Aantal,1);
Tmax_sec=zeros(Aantal,1);
Fmax=zeros(Aantal,1);
Fmin=zeros(Aantal,1);

%% Voer de analyse uit
imtool close all
close all
workspace; % Make sure the workspace panel is showing.
fontSize = 22;
movieFullFileName = fullfile('C:\Users\Florian
Haans\Documents\MATLAB\MDO\FI_Metingen\Sessie2_7-5ml.mp4');
%welke run nummer heb je nu?
% Let op! Run 1-2 voor flow 1ml/s, 3-4 voor 1.5ml/s, etc.!
run=20;
Begin=180;
End=numberOfFrames; %numberOfFrames
% ROI bepalen
try
    videoObject = VideoReader(movieFullFileName)
    % Determine how many frames there are.
    numberOfFrames = videoObject.NumberOfFrames;
    vidHeight = videoObject.Height;
    vidWidth = videoObject.Width;
for frame = 10
    % Extract the frame from the movie structure.
    thisFrame = read(videoObject, frame);
    [ROI, rect] = imcrop(thisFrame);
end
end

close all
try
    videoObject = VideoReader(movieFullFileName)
    % Determine how many frames there are.
    numberOfFrames = videoObject.NumberOfFrames;
    vidHeight = videoObject.Height;
    vidWidth = videoObject.Width;

    % Loop through the movie, writing all frames out.
    % Each frame will be in a separate file with unique name.
    meanGrayLevels = zeros(numberOfFrames, 1);
    meanRedLevels = zeros(numberOfFrames, 1);
    meanGreenLevels = zeros(numberOfFrames, 1);
    meanBlueLevels = zeros(numberOfFrames, 1);
    %signaal = zeros(numberOfFrames,1);
% definieer welke frames je wilt analyseren

for frame = Begin : numberOfFrames %numberOfFrames
    % Extract the frame from the movie structure.
    thisFrame = read(videoObject, frame);
    thisFrame=imcrop(thisFrame,[rect]);
    % Display it
    hImage = subplot(2, 1, 1);
    image(thisFrame);

```

```

caption = sprintf('Frame %4d of %d.', frame, numberOfFrames);
title(caption, 'FontSize', fontSize);
drawnow; % Force it to refresh the window.

% Calculate the mean gray level.
grayImage = rgb2gray(thisFrame);
meanGrayLevels(frame) = mean(grayImage(:));

% Calculate the mean R, G, and B levels.
meanRedLevels(frame) = mean(mean(thisFrame(:, :, 1)));
meanGreenLevels(frame) = mean(mean(thisFrame(:, :, 2)));
meanBlueLevels(frame) = mean(mean(thisFrame(:, :, 3)));
%
totalColor=(meanRedLevels+meanBlueLevels+meanGreenLevels+meanGrayLevels+meanRedLevels)/4;
meannotgreen=(meanBlueLevels+meanRedLevels)/2;
diffline=(meanGreenLevels-meannotgreen);
signaal=meanGreenLevels+(diffline);

% Plot the mean gray levels.
subplot(2, 2, 3);
plot(meanRedLevels, '-r');
hold on;
plot(meanGreenLevels, '-g' );
plot(meanBlueLevels, '-b');
title({'Intensiteiten voor ', 'grijstinten, rood, blauw en
groen'}), xlabel('frames'), ylabel('Intensiteit (pixelwaarde)');
grid on;
hold off;

subplot(2,2,4);
plot(signaal, 'g-');
title('Intensiteit groen'), xlabel('frames'), ylabel('Intensiteit
(pixelwaarde)');
grid on;
end
end

% bepaal maximale en minimale waarden
imtool close all
Begin=Begin;
End=numberOfFrames-150;
interval=End-Begin;
a=signaal(Begin:End, :);
[Fmin(run), frameB]=min(a(:));
[Fmax(run), frameE]=max(a(:));

Thalf_pixel(run)=(Fmax(run)+Fmin(run))/2; %bepaald
Intensiteit 1/2 voor pixelwaarde

[~, Thalf_frame] = (min(abs(a - Thalf_pixel(run)))); %bepaald Intensiteit 1/2
voor framewaarde
Thalf_frame_cor = Thalf_frame-frameB; %Corrigeert voor
beginwaarde
Thalf_sec(run)=Thalf_frame_cor/(videoObject.FrameRate); %bepaald
intensiteit 1/2 voor seconden

Tmax_frame(run)=frameE-frameB; %bepaald Tmax voor
framewaarde
Tmax_sec(run)=Tmax_frame(run)/(videoObject.FrameRate); %bepaald Tmax voor
seconden

```

```

TR_sec(run)=Thalf_sec(run)/Tmax_sec(run); %bepaald
TR=T1/2max/Tmax voor seconden
Frames=[0:interval];
drawnow; % Force it to refresh the window.
%plot een controleplot of je de juiste maximale en minimale waarden hebt
while(1)
figure(2)
plot(Frames,a,frameE,Fmax(run),frameB,Fmin(run),Thalf_frame,Thalf_pixel(run)
)
title({'Fluorescentiesignaal verloop spons','bij een aangeboden
stroomsnelheid van 10 ml/s'})
grid on; xlabel('Frames'), ylabel('Intensiteit (pixelwaarde)')
%legend('Signaal','Fmax','Fmin','T1/2','Location','northwest')
drawnow
m=input('Do you want to continue, 0/1:', 's')
if m=='0'
disp('Pas je domein aan! Let op dat je de waarden weer naar initieel
zet.')
```

Na uitvoeren van bovenstaand script wordt het volgende script gebruikt om de resultaten te plotten, welke overeenkomt met het stroomschema in Figuur 50.

```

%%
%als je klaar bent met analyseren kun je je definitieve resultaat plotten
Flow_Snelheden1=[1; 1.5; 3; 5; 7.5; 10; 13];
Flows=[1;1;1.5;1.5;3;3;5;5;7.5;7.5;10;10;13;13];
Matrix_groot=[Flows Helling Thalf_sec Thalf_pixel Tmax_sec TR_sec Fmax Fmin];
Table_groot=table(Flows, Helling ,Thalf_sec, Thalf_pixel ,Tmax_sec ,TR_sec
,Fmax ,Fmin);
Matrix_klein=[Flows Helling TR_sec];
Table_klein=table(Flows, Helling, TR_sec);

gemhelling1=mean(Matrix_groot(1:2,2));
gemhelling1_5=mean(Matrix_groot(3:4,2));
gemhelling3=mean(Matrix_groot(5:6,2));
gemhelling5=mean(Matrix_groot(7:8,2));
gemhelling7_5=mean(Matrix_groot(9:10,2));
gemhelling10=mean(Matrix_groot(11:12,2));
gemhelling13=mean(Matrix_groot(13:14,2));
% gemhelling15=mean(Matrix_groot(22:24,2));
% gemhelling20=mean(Matrix_groot(25:27,2));
gemTR1=mean(Matrix_groot(1:2,6));
gemTR1_5=mean(Matrix_groot(3:4,6));
gemTR3=mean(Matrix_groot(5:6,6));
gemTR5=mean(Matrix_groot(7:8,6));
gemTR7_5=mean(Matrix_groot(9:10,6));
gemTR10=mean(Matrix_groot(11:12,6));
gemTR13=mean(Matrix_groot(13:14,6));
% gemTR15=mean(Matrix_groot(22:24,6));
% gemTR20=mean(Matrix_groot(25:27,6));
Helling_gem=[gemhelling1 gemhelling1_5 gemhelling3 gemhelling5 gemhelling7_5
gemhelling10 gemhelling13];
TR_gem=[gemTR1 gemTR1_5 gemTR3 gemTR5 gemTR7_5 gemTR10 gemTR13];
Helling_gem_transpose=transpose(Helling_gem);
TR_gem_transpose=transpose(TR_gem);
```

```

Table_klein_gem=table(Flow_Snelheden1, Helling_gem_transpose,
TR_gem_transpose);
intool close all
figure(3)
subplot(1,2,1);
plot(Flow_Snelheden1,Helling_gem,'-*r')
title({'Snelheid van de','signaalverandering uitgezet','tegen
stroomsnelheid'});
xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'), ylabel('Snelheid van signalaverandering
(pixel/s)'), grid on
subplot(1,2,2);
plot(Flow_Snelheden1,TR_gem,'-*r')
title({'Tijdsratio uitgezet','tegen stroomsnelheid'});
xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'); ylabel('TR(-)'); grid on
drawnow; % Force it to refresh the window.
suptitle ('Spons')
break
end

%% als je klaar bent met analyseren kun je je definitieve resultaat plotten
load ('SponsPlot.mat')
Flow_Snelheden1=[1; 1.5; 3; 5; 7.5; 10; 13];
Flows=[1;1;1.5;1.5;3;3;5;5;7.5;7.5;10;10;13;13];
Matrix_groot=[Flows Helling Thalf_sec Thalf_pixel Tmax_sec TR_sec Fmax Fmin];
Table_groot=table(Flows, Helling ,Thalf_sec, Thalf_pixel ,Tmax_sec ,TR_sec
,Fmax ,Fmin);
Matrix_klein=[Flows Helling TR_sec];
Table_klein=table(Flows, Helling, TR_sec);

gemhelling1=mean(Matrix_groot(1:2,2));
gemhelling1_5=mean(Matrix_groot(3:4,2));
gemhelling3=mean(Matrix_groot(5:6,2));
gemhelling5=mean(Matrix_groot(7:8,2));
gemhelling7_5=mean(Matrix_groot(9:10,2));
gemhelling10=mean(Matrix_groot(11:12,2));
gemhelling13=mean(Matrix_groot(13:14,2));

gemTR1=mean(Matrix_groot(1:2,6));
gemTR1_5=mean(Matrix_groot(3:4,6));
gemTR3=mean(Matrix_groot(5:6,6));
gemTR5=mean(Matrix_groot(7:8,6));
gemTR7_5=mean(Matrix_groot(9:10,6));
gemTR10=mean(Matrix_groot(11:12,6));
gemTR13=mean(Matrix_groot(13:14,6));

gemThalf1=mean(Matrix_groot(1:2,3));
gemThalf1_5=mean(Matrix_groot(3:4,3));
gemThalf3=mean(Matrix_groot(5:6,3));
gemThalf5=mean(Matrix_groot(7:8,3));
gemThalf7_5=mean(Matrix_groot(9:10,3));
gemThalf10=mean(Matrix_groot(11:12,3));
gemThalf13=mean(Matrix_groot(13:14,3));

Helling_gem_spons=[gemhelling1 gemhelling1_5 gemhelling3 gemhelling5
gemhelling7_5 gemhelling10 gemhelling13];
TR_gem_spons=[gemTR1 gemTR1_5 gemTR3 gemTR5 gemTR7_5 gemTR10 gemTR13];
Thalf_gem_spons=[gemThalf1 gemThalf1_5 gemThalf3 gemThalf5 gemThalf7_5
gemThalf10 gemThalf13];

Helling_gem_transpose=transpose(Helling_gem_spons);

```

```

TR_gem_transpose=transpose(TR_gem_spons);
Thalf_gem_transpose=transpose(Thalf_gem_spons);

Table_klein_gem=table(Flow_Snelheden1, Helling_gem_transpose,
TR_gem_transpose, Thalf_gem_transpose);

load ('VaatbedPlot.mat')
Flow_Snelheden1=[1; 1.5; 3; 5; 7.5; 10; 13];
Flows=[1;1;1.5;1.5;3;3;5;5;7.5;7.5;10;10;13;13];
Matrix_groot=[Flows Helling Thalf_sec Thalf_pixel Tmax_sec TR_sec Fmax Fmin];
Table_groot=table(Flows, Helling, Thalf_sec, Thalf_pixel, Tmax_sec, TR_sec,
Fmax, Fmin);
Matrix_klein=[Flows Helling TR_sec];
Table_klein=table(Flows, Helling, TR_sec);

gemhelling1=mean(Matrix_groot(1:2,2));
gemhelling1_5=mean(Matrix_groot(3:4,2));
gemhelling3=mean(Matrix_groot(5:6,2));
gemhelling5=mean(Matrix_groot(7:8,2));
gemhelling7_5=mean(Matrix_groot(9:10,2));
gemhelling10=mean(Matrix_groot(11:12,2));
gemhelling13=mean(Matrix_groot(13:14,2));

gemTR1=mean(Matrix_groot(1:2,6));
gemTR1_5=mean(Matrix_groot(3:4,6));
gemTR3=mean(Matrix_groot(5:6,6));
gemTR5=mean(Matrix_groot(7:8,6));
gemTR7_5=mean(Matrix_groot(9:10,6));
gemTR10=mean(Matrix_groot(11:12,6));
gemTR13=mean(Matrix_groot(13:14,6));

gemThalf1=mean(Matrix_groot(1:2,3));
gemThalf1_5=mean(Matrix_groot(3:4,3));
gemThalf3=mean(Matrix_groot(5:6,3));
gemThalf5=mean(Matrix_groot(7:8,3));
gemThalf7_5=mean(Matrix_groot(9:10,3));
gemThalf10=mean(Matrix_groot(11:12,3));
gemThalf13=mean(Matrix_groot(13:14,3));

Helling_gem_vaat=[gemhelling1 gemhelling1_5 gemhelling3 gemhelling5
gemhelling7_5 gemhelling10 gemhelling13];
TR_gem_vaat=[gemTR1 gemTR1_5 gemTR3 gemTR5 gemTR7_5 gemTR10 gemTR13];
Thalf_gem_vaat=[gemThalf1 gemThalf1_5 gemThalf3 gemThalf5 gemThalf7_5
gemThalf10 gemThalf13];

Helling_gem_transpose=transpose(Helling_gem_vaat);
TR_gem_transpose=transpose(TR_gem_vaat);
Thalf_gem_transpose=transpose(Thalf_gem_vaat);

Table_klein_gem=table(Flow_Snelheden1, Helling_gem_transpose,
TR_gem_transpose, Thalf_gem_transpose);

close all
figure(1)
plot(Flow_Snelheden1,Helling_gem_spons,'-
*r',Flow_Snelheden1,Helling_gem_vaat,'-b*')
title({'Snelheid van de signaalverandering','uitgezet tegen
stroomsnelheid'});
xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'), ylabel('Snelheid van signaalverandering
(pixel/s)'), grid on

```



```

legend('Spons', 'Mesenteriaal vaatbed', 'location', 'northwest')

figure(2)
plot(Flow_Snelheden1, TR_gem_spons, '-*r', Flow_Snelheden1, TR_gem_vaas, '-b*')
title({'Tijdsratio          uitgezet', 'tegen          stroomsnelheid'});
xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'); ylabel('TR(-)'); grid on
legend('Spons', 'Mesenteriaal vaatbed', 'location', 'northeast')

figure(3)
plot(Flow_Snelheden1, Thalf_gem_spons, '-
*r', Flow_Snelheden1, Thalf_gem_vaas, '-b*')
title({'T_1/_2_m_a_x          uitgezet', 'tegen          stroomsnelheid'});
xlabel('Stroomsnelheid (ml/s)'); ylabel('T_1/_2_m_a_x(s)'); grid on
legend('Spons', 'Mesenteriaal vaatbed', 'location', 'northeast')

xt = [Flow_Snelheden1(4,1)];
yt = [Thalf_gem_vaas(1,4)];
str = {'0.3502'};
dx=0.1; dy=0.5;
text(xt+dx, yt+dy, str)

xt = [Flow_Snelheden1(5,1)];
yt = [Thalf_gem_vaas(1,5)];
str = {'0.2166'};
dx=0.1; dy=0.5;
text(xt+dx, yt+dy, str)

xt = [Flow_Snelheden1(6,1)];
yt = [Thalf_gem_vaas(1,6)];
str = {'0.2332'};
dx=0.1; dy=0.5;
text(xt+dx, yt+dy, str)

xt = [Flow_Snelheden1(7,1)];
yt = [Thalf_gem_vaas(1,7)];
str = {'0.2332'};
dx=0.1; dy=0.5;
text(xt+dx, yt+dy, str)

```

## Referentielijst

1. Moore, K. L., Dally, A. F. & Agur, A. M. R. Abdomen - Small intestine, Large intestine. in *Clinically Oriented Anatomy* 239–162 (Lippincott Williams&Wilkins, 2014).
2. Moore, K. L., Dally, A. F. & Agur, A. M. R. Pelvis and Perineum - Rectum, Features of Anal Triangle. in *Clinically Oriented Anatomy* 368–376, 410–418 (Lippincott Williams & Wilkins, 2014).
3. Vollmar, B. & Menger, M. D. Intestinal ischemia/reperfusion: Microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbeck's Arch. Surg.* **396**, 13–29 (2011).
4. Nguyen, D. & Coull, B. M. Thrombosis. in *Primer on Cerebrovascular Diseases: Second Edition* **7**, 108–113 (2017).
5. Someya, N., Endo, M. Y., Fukuba, Y. & Hayashi, N. Blood flow responses in celiac and superior mesenteric arteries in the initial phase of digestion. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* **294**, R1790–R1796 (2008).
6. Sig, A. Parameters of the Superior and Inferior Mesenteric Arteries in Patients Having Behçet Disease With and Without. 449–457 (2003).
7. Fait, E. *et al.* Microvascular patterns of the human large intestine: morphometric studies of vascular parameters in corrosion casts. *Scanning Microsc.* **12**, 641–651 (1998).
8. Songur, A. *et al.* Abdominal Aorta and Its Branches: Morphometry-Variations In Autopsy Cases. *European Journal of General Medicine Original Article Eur J Gen Med* **7**, (2010).
9. Silveira, L. A. da, Silveira, F. B. C. & Fazan, V. P. S. Arterial diameter of the celiac trunk and its branches: anatomical study. *Acta Cir. Bras.* **24**, 43–47 (2009).
10. Milnerowicz, S., Milnerowicz, A. & Taboła, R. A middle mesenteric artery. *Surg. Radiol. Anat.* **34**, 973–975 (2012).
11. Hanbidge, A. E., Lynch, D. & Wilson, S. R. US of the Peritoneum. *RadioGraphics* **23**, 663–685 (2003).
12. Walker, T. G. Mesenteric vasculature and collateral pathways. *Semin. Intervent. Radiol.* **26**, 167–174 (2009).
13. Farghadani, M., Momeni, M., Hekmatnia, A., Momeni, F. & Baradaran Mahdavi, M. M. Anatomical variation of celiac axis, superior mesenteric artery, and hepatic artery: Evaluation with multidetector computed tomography angiography. *J. Res. Med. Sci.* **21**, 129 (2016).
14. van Petersen, A. S. *et al.* Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow. *J. Vasc. Surg.* **60**, 111-119.e2 (2014).
15. Blauw, J. T. M., Bulut, T., Oderich, G. S. & Geelkerken, B. R. H. Mesenteric vascular treatment 2016: from open surgical repair to endovascular revascularization. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **31**, 75–84 (2017).
16. Szuák, A. *et al.* Pancreaticoduodenal arterial arcades: Their dominance and variations—their potential clinical relevance. *Clin. Anat.* **31**, 544–550 (2018).
17. Geelkerken, R. H., Kolkman, J. J. & van Bockel, J. H. Splanchnische vaten. in *Leerboek Chirurgie* (Bohn Stafleu van Loghum, 2012).
18. Mayo Clinic Staff. Arteriosclerosis/atherosclerosis. (2018). Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350575>. (Accessed: 20th May 2019)
19. Kolkman, J. J., Geelkerken, R. H. & Jeeders, W. A. J. R. Gastro-intestinale chirurgie en gastro-enterologie. VIII. Gastro-enterologische aspecten van chronische maag-darmischemie. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* **144**, (2000).
20. Amboss. Intestinal ischemia. (2019). Available at: [https://www.amboss.com/us/knowledge/Intestinal\\_ischemia#xid=cS0aA2&anker=Zdda3dd68bdae57a6f55a9411390cbecc](https://www.amboss.com/us/knowledge/Intestinal_ischemia#xid=cS0aA2&anker=Zdda3dd68bdae57a6f55a9411390cbecc). (Accessed: 7th May 2019)
21. Chang, H. J., Chung, C. W., Ko, K. H. & Kim, J. W. Clinical Characteristics of Ischemic Colitis According to Location. *J. Korean Soc. Coloproctol.* **27**, 282 (2012).
22. Washington, C. & Carmichael, J. Management of ischemic colitis. *Clin. Colon Rectal Surg.* **25**, 228–235 (2012).

23. Waaij, L. A. van der, Ven, A. J. A. M. van der, P.J.G. Jörning, G. F. N. & R.H. Geelkerken. Acute doorbloedingsstoornissen van de darm: een soepele buik kan toch acuut zijn. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (1998). Available at: <https://www.ntvg.nl/artikelen/acute-doorbloedingsstoornissen-van-de-darm-een-soepele-buik-kan-toch-acuut-zijn/volledig>.
24. Bala, M. *et al.* Acute mesenteric ischemia : guidelines of the World Society of Emergency Surgery. 1–11 (2017). doi:10.1186/s13017-017-0150-5
25. Bourcier, S. *et al.* Diagnosis of non-occlusive acute mesenteric ischemia in the intensive care unit. *Ann. Intensive Care* **6**, 112 (2016).
26. Reginelli, A. *et al.* Mesenteric ischemia: The importance of differential diagnosis for the surgeon. *BMC Surg.* **13**, S51 (2013).
27. Hohenwalter, E. J. Chronic mesenteric ischemia: Diagnosis and treatment. *Semin. Intervent. Radiol.* **26**, 345–351 (2009).
28. Ansari, P. Acute Mesenteric Ischemia. (2018). Available at: <https://www.msmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/acute-abdomen-and-surgical-gastroenterology/acute-mesenteric-ischemia>. (Accessed: 20th May 2019)
29. Theodore K, Baines, C. P., Krenz, M. & Korthuis, R. J. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* **298**, 229–317 (2012).
30. Mancini, M. C. & Zieve, D. Large bowel resection. *MedlinePlus Medical Encyclopedia* (2017). Available at: <https://medlineplus.gov/ency/article/002941.htm>. (Accessed: 24th April 2019)
31. Mancini, M. C. & Zieve, D. Small bowel resection. *MedlinePlus Medical Encyclopedia* (2017). Available at: <https://medlineplus.gov/ency/article/002943.htm>. (Accessed: 24th April 2019)
32. Bornstein, J. E. *et al.* Assessment of bowel end perfusion after mesenteric division: eye versus SPY. *J. Surg. Res.* **232**, 179–185 (2018).
33. Kingham, T. P. & Pachter, H. L. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J. Am. Coll. Surg.* **208**, 269–278 (2009).
34. Key, A. Normal postoperative appearances. (2016). Available at: <https://abdominalkey.com/normal-postoperative-appearances/>. (Accessed: 14th May 2019)
35. Goulder, F. Bowel anastomosen: The theory, the practice and the evidence base. *World J. Gastrointest. Surg.* **4**, 208–213 (2012).
36. Gessler, B., Eriksson, O. & Angenete, E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int. J. Colorectal Dis.* **32**, 549–556 (2017).
37. Turrentine, F. E. *et al.* Morbidity, mortality, cost, and survival estimates of gastrointestinal anastomotic leaks. *J. Am. Coll. Surg.* **220**, 195–206 (2015).
38. Shogan, B. D., Carlisle, E. M., Alverdy, J. C. & Umanskiy, K. Do We Really Know Why Colorectal Anastomosen Leak? *J. Gastrointest. Surg.* **17**, 1698–1707 (2013).
39. Daams, F., Luyer, M. & Lange, J. F. Colorectal anastomotic leakage: Aspects of prevention, detection and treatment. *World J. Gastroenterol.* **19**, 2293–2297 (2013).
40. Den Dulk, M. *et al.* The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: Actively seek the leak. *Color. Dis.* **15**, 528–533 (2013).
41. Tew, G. A., Klonizakis, M., Crank, H., Briers, J. D. & Hodges, G. J. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function. *Microvasc. Res.* **82**, 326–332 (2011).
42. Rajan, V., Varghese, B., Van Leeuwen, T. G. & Steenbergen, W. Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. *Lasers Med. Sci.* **24**, 269–283 (2009).
43. Sakudo, A., Suganuma, Y., Kobayashi, T., Onodera, T. & Ikuta, K. Near-infrared spectroscopy: Promising diagnostic tool for viral infections. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **341**, 279–284 (2006).
44. Ismail, R. & Rahim, H. A. Near Infrared Spectroscopy (NIRs) applications in medical: Non-invasive and invasive leukemia screening. *Proceeding - 2016 IEEE 12th Int. Colloq. Signal Process. its Appl. CSPA 2016* 305–310 (2016). doi:10.1109/CSPA.2016.7515851
45. Gay, A. N. *et al.* Near-infrared spectroscopy measurement of abdominal tissue oxygenation is a useful indicator of intestinal blood flow and necrotizing enterocolitis in premature piglets. *J. Pediatr. Surg.* **46**, 1034–1040 (2011).

46. Treu, C. M., Lupi, O., Bottino, D. A. & Bouskela, E. Sidestream dark field imaging: the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology. *Arch. Dermatol. Res.* **303**, 69–78 (2011).
47. Goedhart, P. T., Khalilzada, M., Bezemer, R., Merza, J. & Ince, C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt. Express* **15**, 15101 (2007).
48. DeGeorge, B. R. *et al.* Evaluation of Sidestream Darkfield Microscopy for Real-Time Imaging Acellular Dermal Matrix Revascularization. *Ann. Plast. Surg.* **76**, S255–S259 (2016).
49. Jansen, S. M. *et al.* Applicability of quantitative optical imaging techniques for intraoperative perfusion diagnostics: a comparison of laser speckle contrast imaging, sidestream dark-field microscopy, and optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.* **22**, 1 (2017).
50. Elbers, P. W. G. *Mechanisms of Sepsis-induced Organ Dysfunction and Recovery (Nov.2006)*. (2007). doi:10.1007/3-540-30328-6
51. Popescu, D. P. *et al.* Optical coherence tomography: Fundamental principles, instrumental designs and biomedical applications. *Biophys. Rev.* **3**, 155–169 (2011).
52. Fujimoto, J. G., Pitris, C., Boppart, S. A. & Brezinski, M. E. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia* **2**, 9–25 (2000).
53. Marschall, S. ;, Sander, B. ;, Mogensen, M. ;, Jørgensen, T. M. & Andersen, P. E. Optical coherence tomography-current technology and applications in clinical and biomedical research. *Anal. Bioanal. Chem.* **400**, 2699–2720 (2011).
54. Evans, J. A. *et al.* Optical coherence tomography to identify intramucosal carcinoma and high-grade dysplasia in Barrett’s esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **4**, 38–43 (2006).
55. Chen, Y. *et al.* Ultrahigh resolution optical coherence tomography of Barrett’s esophagus: preliminary descriptive clinical study correlating images with histology. *Endoscopy* **39**, 599–605 (2007).
56. Jesser, C. A. *et al.* High resolution imaging of transitional cell carcinoma with optical coherence tomography: feasibility for the evaluation of bladder pathology. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.72.864.10703474> (2014). doi:10.1259/BJR.72.864.10703474
57. Zhao, Y. *et al.* Phase-resolved optical coherence tomography and optical Doppler tomography for imaging blood flow in human skin with fast scanning speed and high velocity sensitivity. *Opt. Lett.* **25**, 114–6 (2000).
58. Wang, Y., Bower, B. A., Izatt, J. A., Tan, O. & Huang, D. Retinal blood flow measurement by circumpapillary Fourier domain Doppler optical coherence tomography. *J. Biomed. Opt.* **13**, 064003 (2008).
59. Song, S., Xu, J. & Wang, R. K. Long-range and wide field of view optical coherence tomography for in vivo 3D imaging of large volume object based on akinetic programmable swept source. *Biomed. Opt. Express* **7**, 4734 (2016).
60. van Oosterom, A. *Medische Fysica*. in *Medische Fysica* 182 (Reed Business Education, 2015).
61. Metin Güner Compiler, P. D. *FLUID MECHANICS FACULTY OF AGRICULTURE DEPARTMENT OF AGRICULTURAL MACHINERY AND TECHNOLOGIES ENGINEERING*.
62. Briers, D. *et al.* Laser speckle contrast imaging: Theoretical and practical limitations. *J. Biomed. Opt.* **18**, 1–10 (2013).
63. Kojima, S. *et al.* Laser Speckle Contrast Imaging for Intraoperative Quantitative Assessment of Intestinal Blood Perfusion During Colorectal Surgery: A Prospective Pilot Study. *Surg. Innov.* 1553350618823426 (2019). doi:10.1177/1553350618823426
64. de Bruin, D. M. *et al.* Optical phantoms of varying geometry based on thin building blocks with controlled optical properties. *J. Biomed. Opt.* **15**, 025001 (2010).
65. Robinson, M. B., Butcher, R. J., Wilson, M. A., Ericson, M. N. & Côté, G. L. In-silico and in-vitro investigation of a photonic monitor for intestinal perfusion and oxygenation. *Biomed. Opt. Express* **8**, 3714 (2017).
66. Hua-Jiang Wei, Da Xing, Guo-Yong Wu, Ying Jin, H.-M. G. Optical properties of human normal small intestine tissue determined by Kubelka-Munk method in vitro. **9**, 2068–2072 (2003).

67. Sun, S., Pan, Z., Yang, F. K., Huang, Y. & Zhao, B. A transparent silica colloidal crystal/PDMS composite and its application for crack suppression of metallic coatings. *J. Colloid Interface Sci.* **461**, 136–143 (2016).
68. Faber, D. J., van der Meer, F. J., Aalders, M. C. G. & van Leeuwen, T. G. Quantitative measurement of attenuation coefficients of weakly scattering media using optical coherence tomography. *Opt. Express* **12**, 4353 (2004).
69. Trantidou, T., Elani, Y., Parsons, E. & Ces, O. Hydrophilic surface modification of PDMS for droplet microfluidics using a simple, quick, and robust method via PVA deposition. *Microsystems & Nanoeng.* **3**, 16091 (2017).
70. Yang, H., Zhu, S. & Pan, N. Studying the mechanisms of titanium dioxide as ultraviolet-blocking additive for films and fabrics by an improved scheme. *J. Appl. Polym. Sci.* **92**, 3201–3210 (2004).
71. Janczarek, M., Hupka, J. & Kisch, H. Hydrophilicity of TiO<sub>2</sub> exposed to UV and VIS radiation. *Physicochem. Probl. Miner. Process.* **40**, 287–292 (2006).
72. Gerega, A. *et al.* Wavelength-resolved measurements of fluorescence lifetime of indocyanine green. *J. Biomed. Opt.* **16**, 067010 (2011).
73. Bosschaart, N., Edelman, G. J., Aalders, M. C. G., van Leeuwen, T. G. & Faber, D. J. A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood. *Lasers Med. Sci.* **29**, 453–479 (2014).
74. Nielsen, O. H. A. *Broadband optical characterization of material properties*. (Technical University of Denmark (DTU), 2014). doi:10.11581/DTU:00000009
75. Aernouts, B. *et al.* Visible and near-infrared bulk optical properties of raw milk. *J. Dairy Sci.* **98**, 6727–6738 (2015).
76. Shaner, S. *PDMS (Silicone) Protocol*.
77. Nguyen, N. *et al.* “Do-it-in-classroom” fabrication of microfluidic systems by replica moulding of pasta structures. *Biomicrofluidics* **12**, (2018).
78. Stroeder, J. *et al.* Occurrence and severity of non-occlusive mesenteric ischemia (NOMI) after cardiovascular surgery correlate with preoperatively assessed FGF-23 levels. *PLoS One* **12**, 1–9 (2017).