



FACULTEIT GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

*Whole Body en Dynamische Contrast
Magnetische Resonantie bij Patiënten met
Multipel Myeloom*

Elke Colman

Verhandeling ingediend tot
het verkrijgen van de graad van
licentiaat in de Biomedische Wetenschappen

Promotor: Prof. Dr. K. Verstraete
Vakgroep: Radiologie

Academiejaar 2005-2006

“De auteur en de promotor geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.”

Datum
24/05/2006

Elke Colman

Koenraad Verstraete

Elke Colman

Prof. Dr. K. Verstraete

Woord vooraf

Graag wil ik mijn dank betuigen aan alle personen die bijgedragen hebben tot de realisatie van mijn thesis.

Hierbij richt ik mij in het bijzonder tot mijn promotor Prof. Dr. K.L. Verstraete die mij van begin tot einde bijstond met zijn professionele hulp.

Daarnaast dank ik ook mijn begeleider Prof. Dr. F. Offner voor de nuttige informatie.

Verder bedank ik ook de medewerkers van de MR-dienst van het UZ Gent, Bob Uyttendaele en mijn familie en vriend voor hun tijd en hulp.

Inhoudstafel

Samenvatting

<u>1 Inleiding</u>	<u>2</u>
<u>1.1 Multipel Myeloom</u>	<u>2</u>
<u>1.1.1 B-celontwikkeling</u>	<u>2</u>
<u>1.1.2 Algemeen</u>	<u>3</u>
<u>1.1.3 Epidemiologie</u>	<u>4</u>
<u>1.1.4 Symptomen</u>	<u>4</u>
<u>1.1.5 Diagnose</u>	<u>5</u>
<u>1.1.6 Staging</u>	<u>6</u>
<u>1.1.7 Prognose</u>	<u>7</u>
<u>1.1.8 Behandeling</u>	<u>7</u>
<u>1.2 Magnetic resonance imaging (MRI)</u>	<u>10</u>
<u>1.2.1 MR-toestel</u>	<u>10</u>
<u>1.2.2 Basisprincipe</u>	<u>11</u>
<u>1.2.3 Beeldvorming met MRI</u>	<u>13</u>
<u>1.2.4 Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI)</u>	<u>14</u>
<u>1.2.5 Whole body (WB)-MRI</u>	<u>16</u>
<u>2 Doel van de studie</u>	<u>17</u>
<u>3 Materialen en methoden</u>	<u>17</u>
<u>3.1 Demografie</u>	<u>17</u>
<u>3.2 Staging</u>	<u>18</u>
<u>3.3 DCE-MRI</u>	<u>20</u>
<u>3.3.1 Materialen</u>	<u>20</u>
<u>3.3.2 ROI's</u>	<u>20</u>
<u>3.3.3 Verwerking</u>	<u>21</u>
<u>3.3.4 Type curve</u>	<u>23</u>
<u>3.4 WB-MRI</u>	<u>25</u>
<u>4 Resultaten</u>	<u>27</u>
<u>4.1 Groep 0: pre-MM</u>	<u>29</u>
<u>4.2 Groep 1: stadium I</u>	<u>30</u>
<u>4.3 Groep 2: stadium II</u>	<u>31</u>
<u>4.4 Groep 3: stadium III</u>	<u>33</u>
<u>4.5 Groep 4: patiënten in remissie</u>	<u>35</u>
<u>4.6 Groep 5: follow-up tijdens en na behandeling</u>	<u>37</u>
<u>4.7 Groep 6: vrijwilligers</u>	<u>40</u>
<u>5 Bespreking</u>	<u>43</u>
<u>5.1 Aorta</u>	<u>43</u>
<u>5.2 Spier</u>	<u>43</u>
<u>5.3 Beenmerg</u>	<u>44</u>
<u>5.3.1 Kwantitatieve gegevens WB- en DCE-MRI-onderzoek</u>	<u>44</u>
<u>5.3.2 Follow-up tijdens en na behandeling</u>	<u>45</u>
<u>5.3.3 Uitgebreidheid van MM</u>	<u>48</u>
<u>5.4 Opmerking</u>	<u>53</u>
<u>6 Conclusie</u>	<u>53</u>
<u>7 Referentielijst</u>	<u>54</u>

Samenvatting

Multipel myeloom is een kwaadaardige neoplasie die ontstaat in het beenmerg en gekenmerkt wordt door de proliferatie van monoclonale plasmacellen die het M-proteïne secreteren.

Zonder behandeling is de overlevingsduur 1 jaar. De behandeling start vanaf het ziektestadium II, een correcte staging is dus noodzakelijk.

In deze studie wordt nagegaan of whole-body-magnetic resonance imaging (WB-MRI) de uitgebreidheid van de ziekte kan aantonen en kwantificeren, en of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) de activiteit van de ziekte kan meten evenals de evolutie van de ziekte kan volgen tijdens de behandeling.

28 patiënten (13 vrouwen en 15 mannen) werden onderzocht. 27 patiënten ondergingen een WB-MRI en 25 patiënten ondergingen een DCE-MRI.

De patiënten werden opgedeeld in 5 groepen naargelang hun stadium. Een 6^{de} groep bestaat uit de follow-up van 3 patiënten en een 7^{de} groep bestaat uit vrijwilligers.

Door bij het WB-onderzoek 17 zones te bekijken werd er een score bekomen die de uitgebreidheid van de ziekte aangeeft.

De verwerking van het DCE-MRI-onderzoek gebeurde volgens de region-of-interest methode waarmee het mogelijk is de signaalintensiteit van de ingespoten contraststof te meten in de loop van de tijd in 1 of meerdere circulaire of vrij bepaalde regio's. Zo worden tijd-intensiteitscurves (TIC's) verkregen waaruit men bepaalde eigenschappen van de onderzochte weefsels kan halen, zoals: perfusie, vascularisatie, capillaire weerstand, interstitiële ruimte en capillaire permeabiliteit.

Per groep werd een gemiddelde TIC en WB-figuur (die de uitgebreidheid van de ziekte aangeeft) gemaakt. Uit de TIC's werden ook kwantitatieve gegevens bekomen, zoals de $relE_{max}$, de $\Delta SI_{(bm-sp)}$, de slope, de $\Delta T_{(bp-start)}$, de $\Delta T_{(max-start)}$ en de $\Delta T_{(max-bp)}$.

Uit deze studie blijkt dat, aan de hand van een WB-figuur en –score, de uitgebreidheid van de ziekte kan aangetoond en gekwantificeerd worden.

Aan de hand van de kwantitatieve gegevens, bekomen uit de TIC's, kan de activiteit van de ziekte gemeten worden en de evolutie van de ziekte gevolgd worden tijdens de behandeling.

Uit deze studie blijkt ook dat de spier van MM- of pre-MMpatiënten hogere doorbloedingseigenschappen heeft dan de spier van de vrijwilligers.

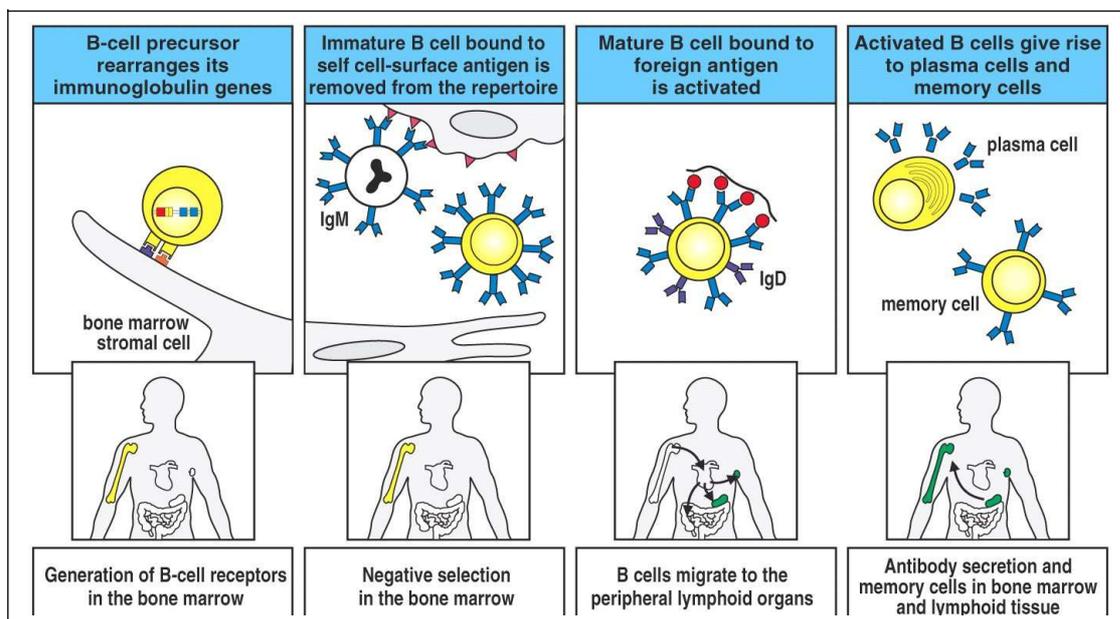
1 Inleiding

1.1 Multipel Myeloom

1.1.1 B-celontwikkeling

In de eerste fase van de ontwikkeling gaan progenitor B-cellen in het beenmerg hun immunoglobuline (Ig) genen herschikken. Deze fase is onafhankelijk van antigenen (AG) maar afhankelijk van interacties met beenmergstromacellen. Het eindigt in een immature B-cel welke een celmembraan gebonden IgM draagt die kan interageren met AG'n uit de omgeving. Herkenning van zelf-AG'n door immature B-cellen in het beenmerg leidt tot apoptose. Dit gebeurt in een proces dat negatieve selectie heet.

In de volgende fase van de ontwikkeling migreren de overlevende immature B-cellen naar de periferie en matureren. Ze exprimeren dan zowel IgD als IgM. De B-cellen kunnen nu geactiveerd worden door vreemde AG'n in de secundaire lymfoïde organen. Geactiveerde B-cellen migreren terug naar het beenmerg, prolifereren en differentiëren (isotypeswitching in IgG, IgA en IgE).



Figuur1: B-celontwikkeling.

Tumoren behouden veel kenmerken van het celtype waaruit ze ontstaan. Dit wordt duidelijk geïllustreerd door B-celtumoren. Bij de mens zijn tumoren gevonden die corresponderen met ongeveer alle stadia uit de B-celontwikkeling (zie figuur 2). Myelomacellen gelijken sterk op

de plasmacellen waaruit ze ontstaan, ze secreteren Ig's en worden vnl. aangetroffen in het beenmerg (1).

Name of tumor	Normal cell equivalent		Location	Status of Ig V genes
Acute lymphoblastic leukemia	Lymphoid progenitor		Bone marrow and blood	Unmutated
Pre-B cell leukemia	Pre-B cell			Unmutated
Mantle cell lymphoma	Resting naive B cell		Periphery	Unmutated
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	Activated or memory B cell			Usually unmutated
Follicular center cell lymphoma Burkitt's lymphoma	Mature memory B cell Resembles germinal center B cell			Mutated, intraclonal variability
Hodgkin's lymphoma	Germinal center B cell			Mutated +/- intraclonal variability
Waldenström's macroglobulinemia	IgM-secreting B cell			Mutated, no variability within clone
Multiple myeloma	Plasma cell. Various isotypes			Bone marrow

Figuur2: B-celtumoren en hun overeenkomstig stadium uit de B-celontwikkeling.

1.1.2 Algemeen

Multipel myeloom (MM), ofwel de ziekte van Kahler, is een kwaadaardige woekering van clonale plasmacellen in het beenmerg (2-5).

De beenmerg micro-omgeving bestaat uit extracellulaire matrixproteïnen, stromacellen, vasculaire endotheliale cellen, osteoblasten, osteoclasten en lymfocyten. De interacties van de myelomacellen met de extracellulaire matrixproteïnen, stromacellen en andere factoren in de beenmerg micro-omgeving (bv. cytokines) spelen een belangrijke rol in de pathogenese van MM. Door adhesie van myelomacellen aan fibronectine worden de myelomacellen beschermd tegen apoptose. Binding van myelomacellen aan de beenmerg stromacellen induceert de transcriptie en secretie van verschillende cytokines zoals bv. interleukine- β dat osteoclasten activeert (2,6).

De myelomacellen produceren een monoclonaal Ig (M-proteïne), in 50% van de gevallen is dit IgG. Soms wordt geen Ig (niet-secreterend myeloom) of enkel de lichte keten van het Ig

aangemaakt. Deze lichte ketens komen dan als Bence Joneseiwitten in de urine terecht. Het M-proteïne kan gedetecteerd worden via serumeiwitelectroforese, maar voor de opsporing van het Bence Joneseiwit dient een aanvullende elektroforese van urinaire eiwitten uitgevoerd te worden (7,8).

1.1.3 Epidemiologie

In de literatuur zijn volgende epidemiologische gegevens gevonden (6,7).

De gemiddelde leeftijd van diagnose is 65 jaar. Slechts 3% van de patiënten is jonger dan 40 jaar.

MM vertegenwoordigt 1% van alle kwaadaardige aandoeningen bij blanken en 2% bij zwarten.

De incidentie is het hoogst bij zwarten, vervolgens bij blanken en het laagst bij Aziaten.

De ziekte komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen.

Over de oorzaak van MM is nog weinig bekend. Wel is al duidelijk dat er een relatie is tussen MM en de micro-omgeving van het beenmerg. Deze omgevingscellen spelen zeer waarschijnlijk een belangrijke rol bij het ontstaan en zeker het in stand houden van de ziekte. Daarnaast blijken chromosoomafwijkingen eveneens een rol te spelen bij het ontstaan. Het erfelijk materiaal van de kwaadaardige cellen blijkt bij bijna alle patiënten te zijn veranderd. Waarschijnlijk hebben deze chromosoomafwijkingen dus een invloed op het ontstaan van de kwaadaardige cellen. Op dit moment zijn er echter zoveel verschillende chromosoomafwijkingen dat nog onduidelijk is welke van de afwijkingen de belangrijkste factor is bij het ontstaan van MM.

Er is een verhoogde incidentie bij overlevenden van een atoombom wat impliceert dat blootstelling aan radioactieve straling een risicofactor is.

In sommige gevallen komt familiale clustering voor.

1.1.4 Symptomen

De symptomen zijn het resultaat van beenmerginfiltratie door de kwaadaardige kloon, schade door hoge hoeveelheden Ig's of vrije lichte ketens in de circulatie of de glomeruli, de secretie van osteoclastactiverende factoren en een verzwakte immuniteit (7). Volgende symptomen kunnen voorkomen:

- pijn in de beenderen (vnl. rug en ribben) en fracturen. Pathologische breuken zijn vooral gevaarlijk in de wervelzuil vanwege het geassocieerde risico van neurologische complicaties.

- vermoeidheid (veroorzaakt door anemie)
- hypercalciëmie
- nierinsufficiëntie
- radicaire pijn
- hyperviscositeitssyndroom
- bloedingen (door een tekort aan bloedplaatjes)
- infecties (2,3).

1.1.5 Diagnose

Om MM vast te stellen moet er voldaan worden aan volgende criteria (9): minimum 1 major en 1 minor criterium of 3 minor criteria.

De major criteria zijn:

- plasmocytom op biopsie
- beenmergplasmocytose van meer dan 30%
- M-proteïne waarbij het IgG hoger is dan 3,5 g/dl; het IgA hoger is dan 2g/dl; meer dan

1 g/24uur Bence Joneseiwitten in de urine aanwezig is.

De minor criteria zijn:

- beenmergplasmocytose tussen de 10 en 29%
- M-fractie aanwezig maar minder dan bij het major criterium
- lytische botletsels
- onderdrukking van de andere Ig's waarbij IgM lager is dan 50 mg/dl; IgA lager is

dan 100 mg/dl; IgG lager is dan 600mg/dl.

Monoclonale gammopathie uit zich niet vanzelfsprekend als MM, er bestaan hierin nog verschillende gradaties:

- banale extrafractie
- monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS. Dit gaat gepaard met een plasmocytose van minder dan 10%; IgG lager dan 3,5 g/dl; IgM en IgA lager dan 2 g/dl; geen anemie; geen botletsels; vaak onderdrukking van de andere Ig's.
- smouldering myeloma (SMM). Dit is een zeer trage evolutie aan de rand van de myeloomcriteria.
- solitair plasmocytom. Dit is een histologisch bewezen unieke lokalisatie met afwezigheid van andere minor of major criteria.

1.1.6 Staging

Na vaststelling van MM volgt een staging volgens het Durie-Salmonsysteem (10). Dit systeem is gebaseerd op een combinatie van klinische factoren: hoeveelheid M-proteïne, serumhemoglobine(Hb)gehalte, serumcalciumgehalte, serumcreatininegehalte en aantal lytische botlaesies op een radiografisch onderzoek (zie tabel 1) (2,7,10). Patiënten die aan alle criteria van stadium I voldoen worden ondergebracht in stadium I. Patiënten die aan minimum 1 criterium van stadium III voldoen worden ondergebracht in stadium III. Patiënten met waarden tussen stadium I en II worden ondergebracht in stadium II.

Stadium I heeft een lage ($< 0,6 \times 10^{12}$ cellen/m²), stadium II een intermediaire ($0,6-1,2 \times 10^{12}$ cellen/m²) en stadium III een hoge ($>1,2 \times 10^{12}$ cellen/m²) massa myelomacellen (7,10).

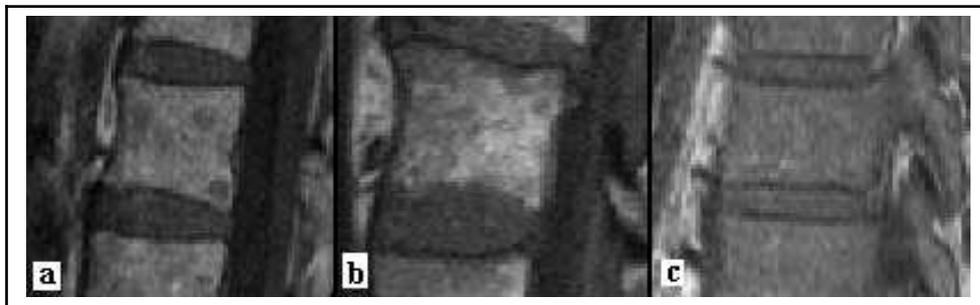
Tabel 1: staging volgens het Durie-Salmonsysteem.

Stadium	Criteria
I	alle voorwaarden: hemoglobine > 10 g/dl calcium < 12 mg/dl geen botdestructie of solitaire plasmocytoma op radiografische onderzoek laag M-proteïne: IgG < 5 g/dl IgA < 3 g/dl lichte ketens in de urine < 4 g/24uur
II	tussen stadium I en III
III	1 of meer van volgende voorwaarden: hemoglobine $< 8,5$ g/dl (niet berustend op hemolyse) calcium > 12 mg/dl Uitgebreide lytische letsels op een radiografisch onderzoek hoog M-proteïne: IgG > 7 g/dl IgA > 5 g/dl lichte ketens in de urine > 12 g/24uur
subtype	
A	creatinine < 2 mg/dl
B	creatinine > 2 mg/dl

Indien de patiënt geen symptomen vertoont, minder dan 3,5 g/dl IgG en minder dan 2 g/dl IgM en IgA in zijn serum heeft en minder dan 10% plasmacellen in het beenmerg heeft, is de diagnose MGUS.

1.1.7 Prognose

- Meestal wordt een blinde biopsie in het sternum of in de crista iliaca uitgevoerd (5) en in sommige centra gebeurt een magnetische resonantie (MR) onderzoek om een betere biopsieplaats (11-13) en het MM-patroon te bepalen. Patiënten met MM-stadium I hebben meestal een normaal patroon. Bij patiënten met MM-stadium III worden verschillende patronen vastgesteld. Het “focaal” (F) patroon wordt gekenmerkt door een gelokaliseerd gebied van abnormaal beenmerg, het “volledig” (V) patroon vertoont complete vervanging van normaal beenmerg door het abnormale proces en het “mixed” (M) patroon bestaat uit ontelbare kleine haarden op een achtergrond van intact beenmerg. Patiënten met een normaal patroon antwoorden gewoonlijk het best en patiënten met een volledig of focaal patroon antwoorden het slechtst op therapie (4,5).



Figuur 3: 3 T1beelden. In (a) zijn 3 focale letsels te zien; (b) toont een mixed en (c) een volledig patroon.

- Het β_2 -microglobuline niveau bij de diagnose is de beste prognostische factor. Hoge hoeveelheden β_2 -microglobuline duiden op een slechte prognose (2,7).
- Abnormaliteiten in chromosoom 13 gedetecteerd door cytogenetische analyse voorspellen ook een slechte uitkomst (2,7).
- Gemiddelde overlevingsduur is minder dan 1 jaar bij onbehandelde patiënten. Bij behandelde patiënten is de overlevingsduur 4 jaar of meer (7).

1.1.8 Behandeling

In de literatuur worden verschillende vormen van behandeling beschreven (6,7,14).

Het al dan niet starten van een behandeling is afhankelijk van een aantal factoren, namelijk van:

- Het stadium van de ziekte
- De persoonlijke situatie

Stadium

In de eerste plaats is de gekozen behandeling afhankelijk van het stadium van de ziekte. Patiënten met MGUS krijgen geen behandeling, maar worden de rest van hun leven gecontroleerd omdat 20-25% van hen zal evolueren naar MM. Ook bij SMM wordt afgewacht op progressie voor therapie.

Bij stadium I heeft de ziekte nog weinig gevolgen veroorzaakt (geen bloedarmoede, osteolyse of nierfunctieverlies). Er wordt afgewacht met het starten van de behandeling. De risico's van een behandeling wegen namelijk vaak niet op tegen de aanwezigheid van de ziekte. De arts zal wel regelmatig de situatie controleren om de ontwikkeling van de ziekte te volgen.

Bij stadium II of III is een behandeling meestal wel noodzakelijk.

Persoonlijke situatie

Het starten van een therapie kan zinvol zijn als de individuele omstandigheden dit toelaten. Bij elke patiënt kunnen namelijk andere bijwerkingen optreden. Vooral bij zeer oude patiënten en patiënten met andere aangetaste organen kunnen de bijwerkingen ernstig zijn of zelfs levensbedreigend.

1.1.8.1 Patiënten jonger dan 65 jaar

Als inductietherapie worden meestal 3 à 4 cycli van de niet-myelotoxische middelen, vincristine, adriamycine (2 cytostatica) en dexamethasone (ontstekingsremmer) (VAD) toegediend. Zo'n cyclus bestaat uit een 4 dagen durende continu infuus van vincristine en doxorubicine (= adriamycine) plus dexamethasone als capsule.

Na de inductietherapie wordt nog een extra hoge dosis chemotherapie gegeven als vervolgbehandeling: een hoge dosis melfalan (200mg/m²). Door de intensieve behandeling met chemotherapie zullen niet alleen de kwaadaardige maar ook de goedaardige stamcellen vernietigd worden. Daarom moet gezorgd worden dat de stamcellen na de hoge dosis chemotherapie zich weer kunnen herstellen. Dat kan door het toedienen van gezonde stamcellen: periferebloedstamcel-transplantatie (PBSCT). Men kan op 2 manieren stamcellen toedienen:

- Transplantatie met eigen stamcellen (autologe transplantatie)
- Transplantatie met cellen van een donor (allogene transplantatie)

Er wordt meestal voor een autologe transplantatie gekozen omdat een allogene transplantatie vaak veel risico's met zich meebrengt. Allogene transplantatie heeft het voordeel dat de donorstamcellen de cellen van de patiënt als lichaamsvreemd zullen herkennen. Dit is altijd het geval, ook al is de donor geselecteerd op basis van het feit dat hij grote gelijkens met de

patiënt vertoont. De donorimmuuncellen zullen dan de kwaadaardige cellen als vreemd herkennen en deze cellen vernietigen. Dit graft-versus-host (GVH) effect heeft echter als belangrijk nadeel dat ook gezonde lichaamscellen kunnen worden aangetast en afgestoten. Het GVH-effect kan dus zeer ernstig en zelfs dodelijk zijn. De laatste jaren worden vaker minitransplantaties gegeven. Er wordt hierbij minder hoge dosis chemotherapie gegeven en meer gebruik gemaakt van het donorimmuuneffect.

1.1.8.2 Patiënten ouder dan 65 jaar

Bij patiënten ouder dan 65 jaar zal meestal gekozen worden voor een minder intensieve therapie. In eerste instantie omdat zware chemotherapie op oudere leeftijd slecht verdragen wordt en de chemotherapie dus een grote kans op schade en zelfs overlijden zou betekenen. Ten tweede omdat er minder aanwijzingen zijn dat patiënten op oudere leeftijd ook daadwerkelijk van intensieve chemotherapie kunnen en zullen profiteren. Standaardbehandeling is tot nu toe een combinatie van melfalan (cytostaticum) en prednisone (ontstekingsremmer).

1.1.8.3 Ondersteunende behandelingen

- Radiotherapie. Veel patiënten met MM krijgen last van botaantasting en botpijn. In bepaalde gevallen kan het zinvol zijn om bestraling (radiotherapie) toe te passen. Radiotherapie vernietigt zeer plaatselijk de kwaadaardige cellen waardoor de botpijn en de kans op botbreuk verminderen. Bestralingstherapie is plaatselijk en daarom wordt met deze therapie niet de ziekte zelf behandeld. Bestraling is dan ook een aanvulling op andere behandelingen.

- Bloedtransfusies voor de behandeling van bloedarmoede.
- Bisfosfonaten. Deze worden ook al aan patiënten in stadium I gegeven. De voordelige effecten van bisfosfonaten zijn een resultaat van hun directe antitumorale effecten, immuunstimulatie en hun effecten op de botresorptie. Een vb. van een bisfosfonaat is Zometa. Het werkzaam bestanddeel van Zometa is zoledroninezuur. Dit werkt door zichzelf aan de beenderen te binden en de snelheid van de omvorming van het bot te vertragen.

- Immunotherapie is de behandeling van kanker met middelen die de activiteit van het eigen afweersysteem versterken. Interferon- α wordt al meer dan 20 jaar als behandeling voor MM gebruikt. Het is bedoeld om het effect van een geslaagde behandeling te verlengen.

1.1.8.4 Nieuwe behandelingen

- Bij patiënten jonger dan 65 jaar wordt nu dikwijls de niet-chemotherapeutische combinatie van thalidomide en dexamethasone gegeven i.p.v. VAD. Thalidomide induceert apoptose van neovasculairen en inhibeert angiogenese zelfs in myelomacellen die resistent zijn tegen andere geneesmiddelen. Thalidomide alleen gegeven veroorzaakt toxische effecten zoals slaperigheid, constipatie, sensorische neuropathie en trombosen van diepe venen. In combinatie met dexamethasone zijn er bijna geen bijwerkingen.

- Bortezomib (Velcade[®]) is een proteasoominhibitor. Het proteasoom is een multikatalytisch proteasecomplex dat de degradatie van vele cytosolische proteïnen uitvoert, waaronder I κ B. I κ B is in het cytosol gebonden aan NF κ B en inhibeert zijn activiteit door het in het cytosol te houden. Wanneer I κ B door het proteasoom wordt afgebroken, gaat NF κ B naar de kern, bindt op verschillende promotors en activeert zo verschillende genen. Bortezomib inhibeert de activatie van NF κ B, blokkeert opregulatie van interleukine 6 geïnduceerd in het beenmerg door binding van myelomacellen aan stromacellen, induceert apoptose in myelomacellen welke resistent zijn tegen dexamethasone en andere geneesmiddelen en verlaagt de concentratie vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en geassocieerde angiogenese.

1.2 *Magnetic resonance imaging (MRI)*

1.2.1 MR-toestel

Een MR-toestel bestaat uit (15):

- Een magneet met een centrale tunnel (bore). Deze magneet is een supermagneet (1,5 Tesla) met een noord- en een zuidpool. De magneet bestaat uit een koperdraad opgedraaid in een spiraal waar stroom door gestuurd wordt. Deze draad wordt ondergedompeld in vloeibare helium (temperatuur 4,2 K). Het helium wordt omgeven door vacuüm welke omgeven is door vloeibaar stikstof (temperatuur 77K) en een tweede vacuüm. De temperatuur van het helium zorgt ervoor dat er geen verhitting optreedt en dat de weerstand van de koperdraad daalt zodat er supergeleiding optreedt. De vloeibare stikstof vertraagt de verdamping van de duurdere vloeibare helium.

- Een tafel waarop de patiënt gelegd wordt.
- Een bedieningsconsole.

- Een kooi van Faraday. Deze zorgt ervoor dat externe radiogolven niet in de kooi geraken, maar ook omgekeerd, dat de radiogolven in de kooi niet naar buiten kunnen.



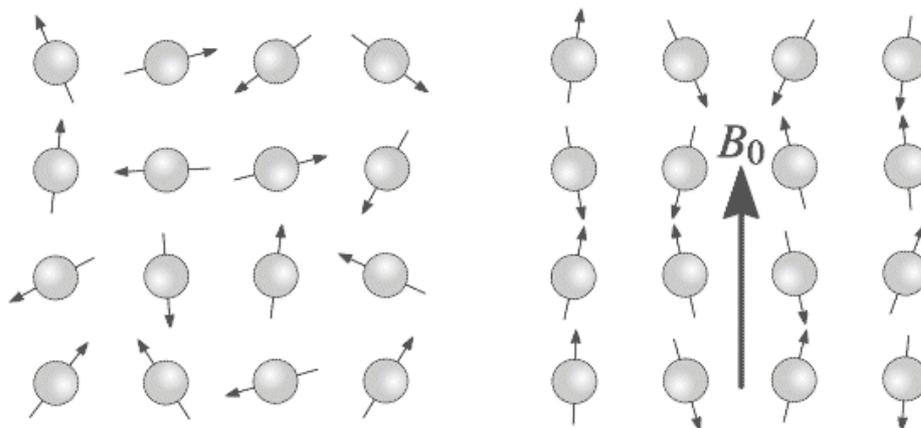
Figuur 4: de MRI scanner met de centrale bore waar de patiënt in komt te liggen.

1.2.2 Basisprincipe

Een aantal referenties omschrijven het basisprincipe van MRI (16,17).

Het menselijk lichaam is opgebouwd uit verschillende atomen, waaronder H^1 -atomen.

Magnetische velden ontstaan door de aanwezigheid van bewegende ladingen. Aangezien protonen rond hun eigen as draaien, zijn deze dus kleine magneten. In normale omstandigheden staan alle protonen willekeurig door elkaar, maar wanneer ze zich in een sterk extern magnetisch veld bevinden (MR-toestel) zullen ze parallel of antiparallel aligneren met dit magnetisch veld. De meeste zullen parallel aligneren, de toestand met de laagste energie.



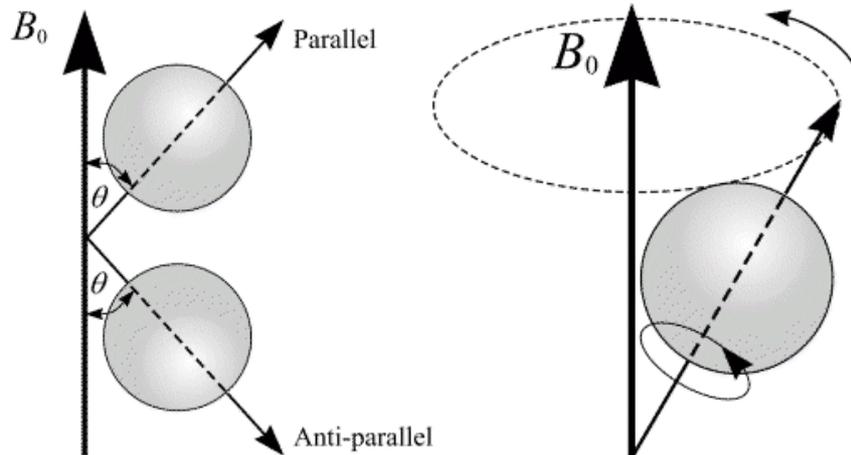
Figuur 5: links: willekeurig oriëntatie van de spins; rechts: aanleggen extern magnetisch veld B_0 .

De protonen voeren een beweging uit die lijkt op de beweging van een draaiende tol die uit evenwicht is gebracht, de precessiebeweging. De frequentie van die beweging noemt men de

Larmorfrequentie ν_0 , die afhankelijk is van de sterkte van het magnetisch veld: hoe sterker het veld, hoe hoger de frequentie.

$$\nu_0 = \gamma/2\pi * B_0$$

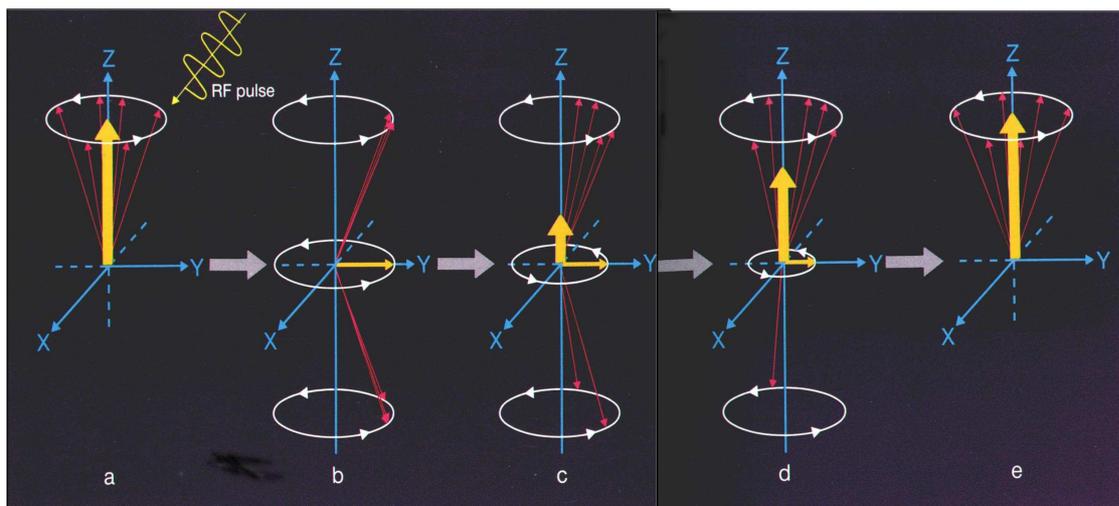
γ staat voor de gyromagnetische verhouding, dit is de verhouding tussen het magnetisch moment en het hoekmoment van het proton.



Figuur 6: links: parallelle en anti-parallelle alignatie met het magnetisch veld B_0 ; rechts: precessiebeweging.

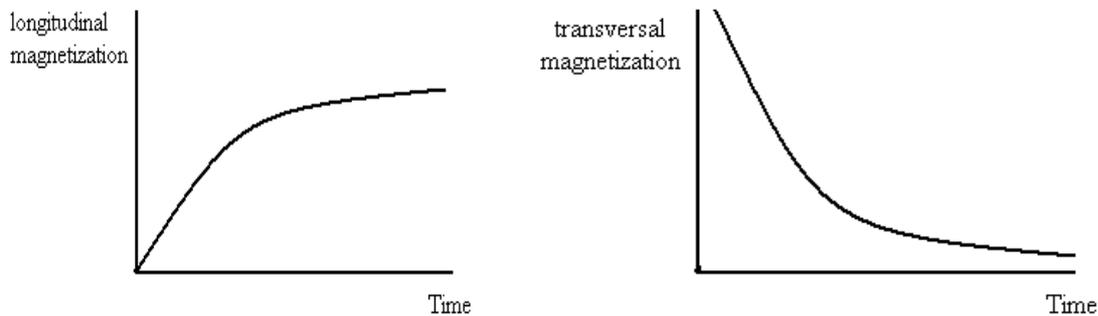
Protonen die in tegengestelde richting wijzen (parallel en antiparallel) heffen elkaars magnetisch effect op. Omdat er meer protonen parallel gealigneerd zijn met het magnetisch veld is er een netto magnetisch moment, gealigneerd met of longitudinaal tot het externe magnetische veld, de longitudinale magnetisatie genaamd.

Een radiofrequentiepuls met dezelfde frequentie als de precessie van de protonen (63MHz) kan een energietransfer op de protonen veroorzaken (resonantie). Dit resulteert in meer antiparallel gealigneerde protonen die meer protonen in de parallelle richting neutraliseren. Dit leidt tot een afname van de longitudinale magnetisatie. De resonantiefrequentiepuls (RF-puls) zorgt er eveneens voor dat de protonen in fase presseren. Dit resulteert in een nieuwe magnetisatievector, de transversale magnetisatie.



Figuur 7: In (a) is de situatie vóór, en in (b) de situatie direct na de RF-puls voorgesteld. De RF-puls veroorzaakt een daling in de longitudinale magnetisatie (\uparrow), die uiteindelijk nul wordt (b). Protonen beginnen in fase te precesseren, wat het ontstaan geeft aan de nieuwe transversale magnetisatie (\rightarrow) (b). Nadat de RF-puls is afgezet (c-e) neemt de longitudinale magnetisatie terug toe en verdwijnt de transversale magnetisatie.

Wanneer de RF-puls verdwijnt (na enkele ms), zal de longitudinale magnetisatie terug toenemen, omdat de antiparallel gealigneerde protonen relaxeren en terug parallel worden. Deze longitudinale relaxatie wordt beschreven door een tijdsconstante T1, de longitudinale relaxatietijd. (zie figuur 8a). Door het afzetten van de RF-puls worden de protonen ook niet langer gedwongen om in fase te blijven. Omdat ze daarnaast verschillende precessiefrequenties hebben (te wijten aan een niet totaal homogeen extern magnetisch veld), zullen ze snel uit fase zijn, zodat de transversale magnetisatie vermindert en uiteindelijk verdwijnt (zie figuur 7c, d, e; figuur 8b). Deze transversale relaxatie wordt beschreven door een tijdsconstante T2, de transversale relaxatietijd.



Figuur 8a: de longitudinale magnetisatie

Figuur 8b: de transversale magnetisatie versus tijd nadat de RF puls is afgezet: T1 curve.

versus tijd nadat de RF puls is afgezet: T2 curve.

1.2.3 Beeldvorming met MRI

Het hierboven beschreven relaxatieproces stelt energie vrij, het proton stelt een radiogolf vrij. De frequenties hiervan hangen af van de molecule waarop het proton vastzit, bv. op water (op O), op een vetzuurketen (op C), op een eiwit, op een spier,... . Deze radiogolven worden door antennes opgevangen en door de computer omgezet in een T1- of T2-gewogen beeld (18).

De tijd tussen achtereenvolgende RF-pulsen wordt de repetitietijd (TR) genoemd; de tijd tussen het uitzenden van een RF-puls en de aankomst aan de antennes van de terugkerende golf wordt de echotijd (TE) genoemd. T1-gewogen beelden hebben een korte TR (<800ms) en een korte TE (<20ms). T2-gewogen beelden hebben een lange TR (>2000ms) en een lange TE (>60ms). Door de TR- en de TE-waarden te veranderen kan men de relatieve signaalintensiteiten van verschillende weefsels wijzigen, zodat een bepaald orgaan of klinische conditie beter zichtbaar is. Zo is bv. vocht op T1-gewogen beelden donkergrijs en op T2-gewogen beelden wit.

1.2.4 Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI)

DCE-MRI is een computergeassocieerde kinetische en fysiologische analyse van de accumulatie en verdeling van het contrastmedium gadolinium diethyleentriaminepentaazijnzuur ($Gd[DTPA]^{2-}$) in vivo (19). DCE-MRI wordt gebruikt voor weefselkarakterisatie, het bestuderen van microvascularisatie, staging van lokale omvang, identificatie van viabele tumor voor biopsie, controle van preoperatieve chemotherapie, de detectie van residuele tumor of recidieven en de effectiviteit van heel wat behandelingen aan te tonen.

1.2.4.1 Gadolinium

Het gebruik van gadolinium heeft als doel het verhogen van het verschil in grijsinten tussen weefsels. Gadolinium beïnvloedt de magnetische eigenschappen en de T1-relaxatie van weefsels waardoor de contrastcapterende weefsels wit of lichtgrijs aankleuren (18). Gadolinium wordt toegevoegd onder de vorm van een chelaat met diethyleentriaminepentaazijnzuur, daar zuiver gadolinium toxisch is. Het verplaatst zich in het plasma en de interstitiële ruimte en wordt uitgescheiden door de nieren. Gadolinium wordt toegediend via een bolusinjectie van 0,2 ml/kg lichaamsgewicht aan een injectiesnelheid van 3 tot 5 ml/s (19,20).

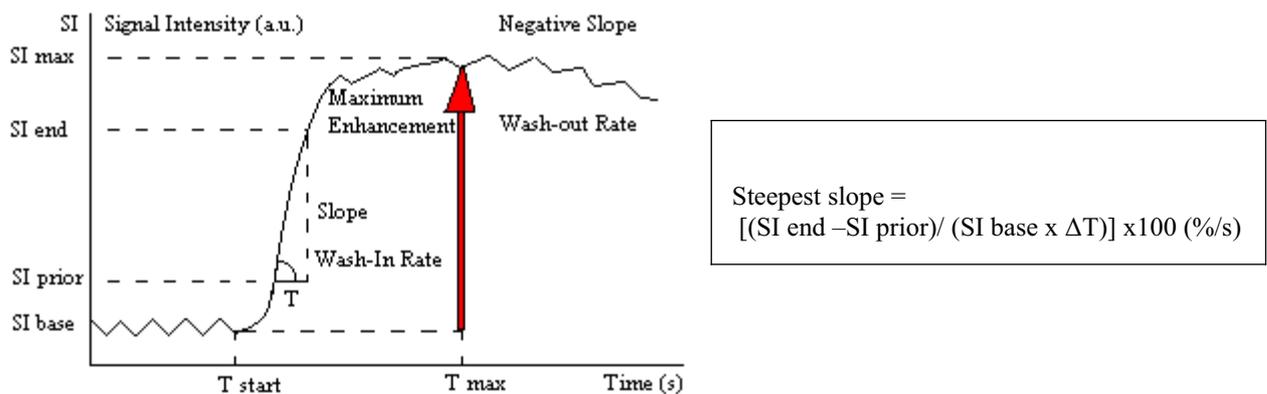
1.2.4.2 Principe van DCE-MRI

Via een snelle bolusinjectie wordt $Gd[DTPA]^{2-}$ intraveneus in een elleboogvene toegediend. Het wordt eerst verdund in het bloed van de perifere vene en het rechterdeel van het hart, vooraleer het de longen en het linkerdeel van het hart passeert tot in de perifere circulatie. Om het contrastmiddel volledig uit het infuusbuisje te krijgen, wordt de bolus onmiddellijk gevolgd door een doorspoeling van natriumchloride (+/- 20 ml) aan dezelfde injectiesnelheid (3 tot 5 ml/s) (19,20).

Het is aangeraden de beeldvorming uit te voeren binnen 3 minuten na bolusinjectie, omdat in deze tijdspanne het contrastmiddel voor de eerste keer (first-pass effect) het te bestuderen weefsel passeert. In deze periode van vroege intravasculaire en interstitiële distributie is er een groot concentratiegradiënt tussen deze 2 compartimenten en kan belangrijke informatie gewonnen worden wat betreft weefselvascularisatie, perfusie, capillaire permeabiliteit en interstitiële compositie. Omwille van de korte halfwaardetijd van contraststoffen en omwille van het feit dat tijdens de first-pass minstens 50% overgaat naar het extravasculaire compartiment, zal het merendeel van deze informatie verloren gaan na een aantal passages wanneer de capillaire en de interstitiële ruimte een evenwicht bereiken (20).

1.2.4.3 Beeldanalyse

Na de dynamische studie moet een groot aantal beelden (tot 128) geëvalueerd worden. Een operatorafhankelijke, tijdrovende maar kwantitatieve methode is de “region of interest” (ROI) methode. Hierbij wordt de signaalintensiteit (SI) gemeten in 1 of meerdere circulaire of vrij bepaalde ROI's en uitgezet ten opzichte van de tijd in een tijd-intensiteitscurve (TIC) (20).



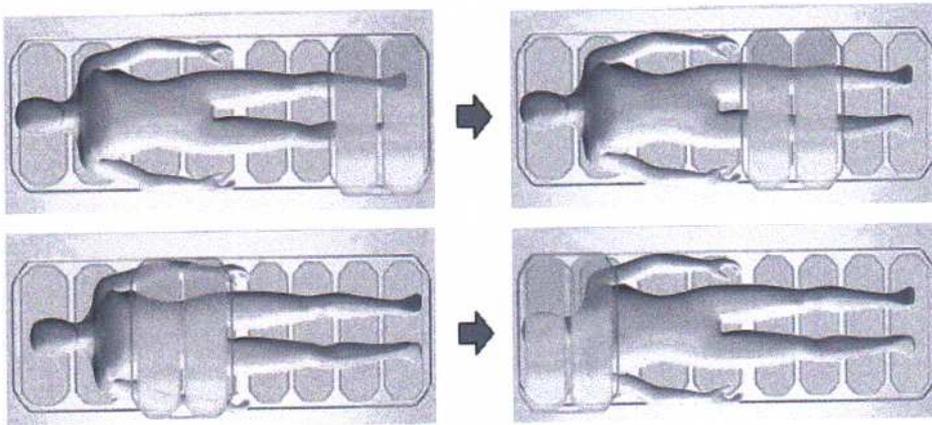
Figuur 9: tijd-intensiteitscurve

Deze curves zijn representatief voor de farmacokinetiek van het contrastmiddel tijdens en onmiddellijk na de first-pass. Curves bekomen uit verschillende, gekende weefsels kan men gebruiken als referentie bij de identificatie van ongekende weefsels zoals tumoren. Hoe steiler de slope (graad van toename van de SI gedurende de first-pass) op een TIC, hoe hoger de weefselvascularisatie, weefselperfusie en permeabiliteit van de capillairen. Hoe hoger E_{max} (maximum toename, evenwicht wordt bereikt tussen capillair en interstitieel compartiment), hoe groter het volume van de interstitiële ruimte en hoe lager de interstitiële druk. In het geval van MM wordt een vroege snelle kleuring gezien, gevolgd door een vroege wash-out.

De belangrijkste voordelen van de ROI-methode zijn dat kwantitatieve gegevens beschikbaar zijn en dat de kinetiek van het contrastmiddel in het weefsel wordt voorgesteld in een TIC. Belangrijkste nadelen zijn dat deze methode operatorafhankelijk is, enkel de geselecteerde regio's worden bestudeerd en dat het tijdrovend is (20).

1.2.5 Whole body (WB)-MRI

WB-MRI steunt op dezelfde eerder besproken principes als MRI. Er wordt op 4 niveaus gescand. De bekomen beelden worden dan later met de computer samengesteld (zie figuur 10). Met de ontwikkeling van betere software en hardware, zoals nieuwe WB-scanners, konden beperkingen, voornamelijk lange onderzoekstijden, overwonnen worden. Zulke nieuwe WB-scanners maken o.a. gebruik van een rollend platform, de patiënt kan zo onderzocht worden van hoofd tot teen, schuivend tussen een zogenaamde “sandwichspoel” (zie figuur 10) (21).



Figuur 10: 4 niveaus gescand door het rollend platform (21).

MR laat directe visualisatie van het beenmergpatroon toe met hoge sensitiviteit (85%-100%) en specificiteit (69%-97%). Met het beenmergpatroon wordt de eerder vermelde focale, volledige of mixed infiltratie bedoeld. Meestal beperken de MR-onderzoeken bij MM zich echter enkel tot het visualiseren van het beenmerg van de wervelzuil omdat dit de meest frequent aangetaste zone is en men dan een grote hoeveelheid beenmerg kan bekijken in een beperkte onderzoekstijd. De schedel, de ribben en het sternum worden ook wel bekeken maar met een lagere sensitiviteit en specificiteit, hoewel dit ook frequente plaatsen van infiltratie zijn. Met WB-MRI is reeds een hoge sensitiviteit (90%) en specificiteit (90%) aangetoond (22).

Het traditionele radiografisch onderzoek opgenomen in het Durie-Salmonsysteem detecteert slechts laat in de ziekte letsels, wanneer ten minste 50% van de botmineraaldensiteit is verloren gegaan (22).

2 Doel van de studie

De behandeling hangt o.a. af van het stadium waarin de patiënt verkeert. Staging gebeurt volgens het Durie-Salmonsysteem dat, zoals eerder vermeld, berust op klinische gegevens en een radiografisch onderzoek. Voor een optimale behandeling moet de patiënt logischerwijze zo accuraat mogelijk gestageerd worden.

Directe visualisatie van beenmerg (infiltratiepatroon en uitgebreidheid) is enkel mogelijk met MRI. Röntgenopnamen zijn in vele gevallen vals negatief. Daarom wordt er in dit onderzoek nagegaan of het nuttig zou zijn MRI in het stagingsysteem op te nemen.

Het doel van deze thesis is na te gaan of:

1. WB-MRI de uitgebreidheid van MM in het beenmerg kan aantonen en kwantificeren.
2. DCE-MRI de activiteit van de ziekte kan meten.
3. DCE-MRI de evolutie van de ziekte kan volgen tijdens de behandeling.

3 Materialen en methoden

3.1 Demografie

Uit een bestaand archief (PACS) van de dienst radiologie op -1K12 van het UZ te Gent werden geanonimiseerde data verzameld van MM patiënten. Deze data omvatten beelden. Geanonimiseerde klinische gegevens (zie bijlage 1), en gegevens omtrent de behandeling (zie bijlage 2) van de patiënten werden bekomen op de dienst hematologie op 9K12 van het UZ te Gent. De klinische gegevens waren te vinden in het computerprogramma GUSTA (Gentse universitaire samenwerking via telecommunicatie met artsen). Een prospectieve studie werd uitgevoerd.

Er werden, na goedkeuring van het ethisch comité, 28 patiënten onderzocht, waarvan 3 patiënten na behandeling(en) opnieuw geëvalueerd werden.

Tabel 2: demografische gegevens van de patiënten

patiënt	geslacht	geboortedatum	onderzoek	leeftijd	DCE-MRI	WB-MRI
---------	----------	---------------	-----------	----------	---------	--------

1	V	3/04/1945	2/09/2005	59	1	1
2	M	30/09/1947	18/04/2006	58	1	1
3	M	15/06/1954	15/04/2005	51	1	1
4 (1)	V	25/03/1956	7/10/2005	49	1	1
4 (2)			10/03/2006	49	1	1
5	V	10/11/1943	10/03/2006	62	1	1
6	M	8/06/1950	16/12/2005	55	1	1
7	M	14/12/1929	23/09/2005	75	1	1
8	M	19/04/1946	4/11/2005	59	1	1
9	V	9/11/1942	9/12/2005	63	1	1
10	V	19/06/1942	16/08/2005	63	0	1
11	V	06/06/1947	26/08/2005	58	1	1
12	M	17/08/1939	25/10/2005	66	1	1
13	V	09/05/1953	20/05/2005	52	1	0
14	M	06/08/1954	7/03/2006	51	1	1
15	V	29/05/1953	8/11/2005	52	1	1
16	V	15/11/1939	27/01/2006	66	1	1
17	V	2/12/1922	23/08/2005	43	0	1
18	M	20/07/1961	18/10/2005	44	0	1
19	M	24/07/1943	11/10/2005	62	1	1
20	M	8/02/1956	22/02/2005	49	1	1
21 (1)	V	30/11/1929	22/07/2005	75	1	1
21 (2)			28/03/2006	76	1	1
22	M	21/05/1934	21/04/2006	71	1	1
23 (1)	V	13/08/1932	21/06/2005	72	1	1
23 (2)			2/12/2005	73	1	1
23 (3)			7/03/2006	73	1	1
24	M	30/08/1956	24/01/2006	49	1	1
25	M	25/10/1952	4/10/2005	52	1	1
26	M	23/04/1945	2/12/2005	60	1	1
27	V	7/04/1944	10/02/2006	61	1	1
28	M	24/09/1953	24/01/2006	52	1	1
Vrouw = 13			gem leeftijd=	59,38		
Man = 15			SD=	9,63		

Er werden 13 vrouwen en 15 mannen onderzocht waarvan de gemiddelde leeftijd 59,38 (met een bereik van 43-76 jaar en standaarddeviatie van 9,63 jaar) is.

3.2 Staging

Aan de hand van de klinische gegevens, uit de periode waarin het MR-onderzoek is gebeurd, kunnen de patiënten ingedeeld worden in de drie stadia volgens het Durie-Salmonsysteem (zie tabel 1), daaruit kan ook blijken dat ze MGUS of een banale extrafractie hebben of ze in remissie zijn.

Volgens Het Durie-Salmonsysteem moet er rekening gehouden worden met het aantal lytische botletsels zichtbaar op een radiografisch onderzoek. Dit onderzoek wordt enkel gedaan bij de diagnosestelling. Daarom werd de score op het WB-MR-onderzoek gebruikt voor de staging in de periode van het onderzoek. Aangezien een MR-onderzoek gevoeliger is (23) werden de

criteria aangepast. Bij 1 letsel bevindt de patiënt zich nog in stadium I en vanaf 2 letsels bevindt de patiënt zich in stadium II. Door deze hoge gevoeligheid van MRI werd voor de opdeling van de patiënten in stadium III enkel naar de klinische gegevens gekeken.

Tabel 3: indeling van de patiënten in stadia.

Patiënt	Stadium
1	MGUS
2	III
3	remissie
4 (1)	II
4 (2)	remissie
5	II
6	II
7	I
8	II
9	II
10	II
11	II
12	II
13	III
14	banale extrafractie
15	remissie

Patiënt	Stadium
16	II
17	II
18	remissie
19	remissie
20	III
21 (1)	II
21 (2)	remissie
22	MGUS
23 (1)	remissie
23 (2)	remissie
23 (3)	remissie
24	remissie
25	II
26	MGUS
27	MGUS
28	II

Op basis van deze gegevens worden de patiënten in groepen ingedeeld: pre-MM (deze groep bevat patiënten met MGUS of een banale extrafractie), stadium I, stadium II, stadium III, patiënten die in remissie zijn en patiënten waarvan tijdens en/of na behandeling meer dan 1 MRI-onderzoek is afgenomen (dit wordt aangeduid door tussen haakjes 1,2 of 3 bij het patiëntnummer te plaatsen). Een laatste groep bestaat uit gezonde vrijwilligers.

Tabel 4: het aantal patiënten per groep

groep	specificatie	aantal patiënten
0	pre-MM	5
1	stadium I	1
2	stadium II	13
3	stadium III	3
4	remissie	10
5	follow-up	3
6	vrijwilligers	4

De patiënten uit groep 5 komen ook nog in andere groepen voor, aangezien tijdens hun verschillende MRI-onderzoeken telkens het stadium bepaald werd.

Wegens het beperkt aantal patiënten per groep is er geen statistiek uitgevoerd.

3.3 DCE-MRI

Ongeveer alle patiënten kregen een DCE-MRI onderzoek (staat aangegeven in tabel 2). Gd[DTPA]²⁻ (0,2 ml/kg) werd geïnjecteerd met een snelheid van 3 tot 5 ml/sec in de vene in de rechterelleboogplooi. Twee tot drie minuten na de intraveneuze injectie van Gd[DTPA]²⁻ worden 120 beelden gemaakt met een Turbo-FLASH-2D-sequentie allemaal op dezelfde slicepositie. De slicepositie wordt gekozen in een vlak dat beenmerg van de thoracolumbale wervelzuil, de aorta en spierweefsel in de best mogelijke condities afbeeldt.

De ROI-methode wordt gebruikt. Signaalintensiteiten worden gemeten in circulaire of vrij bepaalde ROI's, gebaseerd op de 120-128 beelden die gemaakt zijn en een TIC wordt bekomen. De SI heeft een arbitraire eenheid (AE).

In deze studie worden TIC's van spieren die als standaard dienen vergeleken met TIC's van beenmerg uit alle wervels die in het bolusvlak liggen.

3.3.1 Materialen

MRI toestel: Avanto 1,5 Tesla (Siemens, Erlangen, Duitsland).

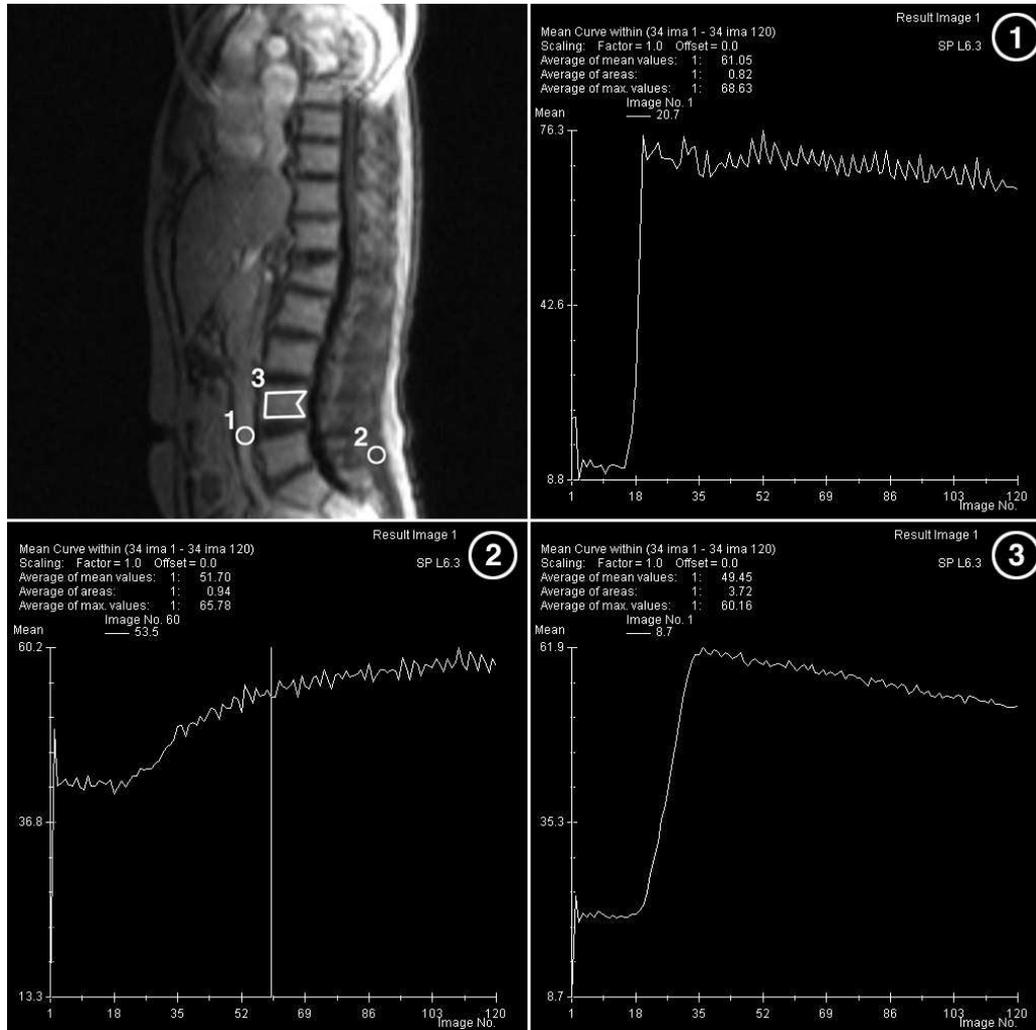
Programma voor de herevaluatie van de beelden: software van het Avantotoestel.

Software: NUMARIS/4 versie Siemens SYNGO MR 2005/2006 V.

3.3.2 ROI's

De volgende regio's werden geëvalueerd:

1. De aorta (= voedende arterie): kleurt als eerste aan, zo kan men zien wanneer de bolus toekomt.
2. Een autochtone rugspier: dient als referentie (standaard).
3. Beenmerg: in iedere zichtbare wervel. Per patiënt worden dan van deze wervels een gemiddelde TIC gemaakt.



Figuur 11: links boven zijn 3 ROI's getekend. (1) is de aorta, (2) een autochtone rugspier en (3) het beenmerg van een aangetaste wervel. Rechts boven en onderaan zijn de bijhorende TIC's afgebeeld.

3.3.3 Verwerking

De resultaten van de verschillende regio's worden verzameld in een TIC (zie figuur 9), die de farmacokinetiek van het contrastmedium gedurende en na de first-pass grafisch weergeeft. Hieruit kan dan kwantitatieve informatie afgeleid worden (zie bijlage 3):

- T_{start} : tijdstip waarop de SI voor het eerst toeneemt en bijhorende SI_{start} .
- $T_{\text{buigpunt}} (T_{\text{bp}})$ en bijhorende SI_{bp} .
- T_{max} en bijhorende SI_{max}

- T_{end} en bijhorende SI_{end} .

- $Slope = \frac{SI_{bp} - SI_{start}}{SI_{start} \times \Delta T} \times 100\% \text{ [%/sec]}$

- Relatieve toename signaalintensiteit t.o.v. de spier:

$$relE_{max} = \frac{SI_{max(beenmerg)} - SI_{start(beenmerg)}}{SI_{max(spier)} - SI_{start(spier)}}$$

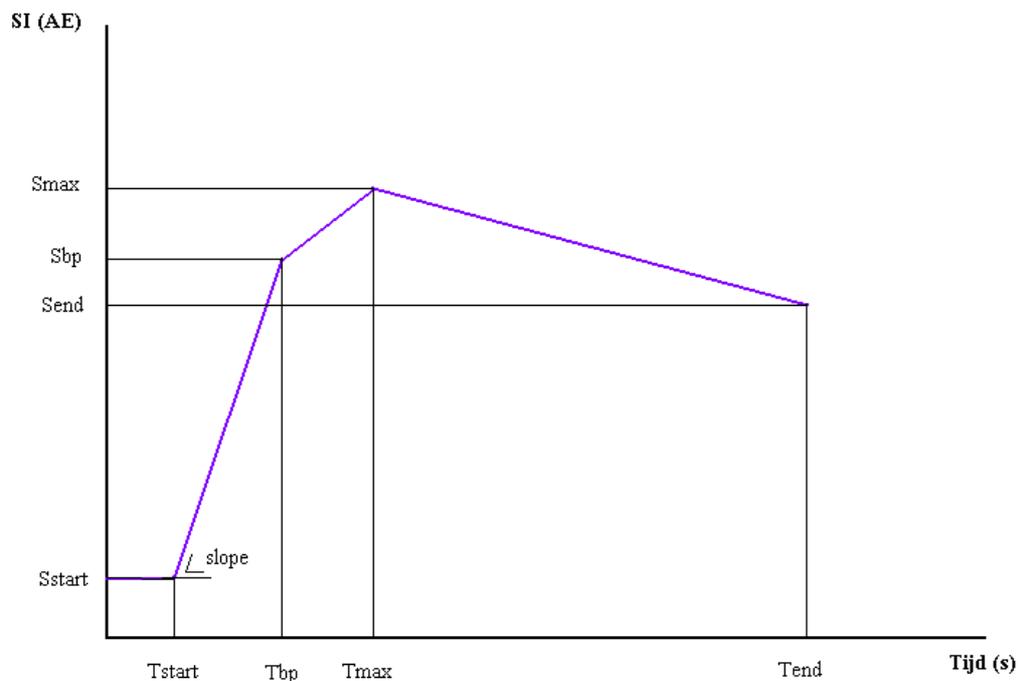
- Absolute toename signaalintensiteit t.o.v. de spier:

$$\Delta SI_{(beenmerg-spier)} = \Delta SI_{(bm-sp)} = [SI_{max(bm)} - SI_{start(bm)}] - [SI_{max(sp)} - SI_{start(sp)}]$$

- $\Delta T_{(bp-start)}$: tijdsverschil tussen buigpunt en startpunt.
- $\Delta T_{(max-start)}$: tijdsverschil tussen de tijd waarop SI_{max} bereikt wordt en de start van de aankleuring.
- $\Delta T_{(max-bp)}$: tijdsverschil tussen de tijd waarop SI_{max} bereikt wordt en het buigpunt.

De tijd die telkens weergegeven wordt, is het beeldnummer zoals aangegeven op de foto, vermenigvuldigd met de aquisitietijd (TA). Dit is de tijd nodig om 1 beeld te nemen en deze gaat van 0,68 tot 0,83 seconden. De tijd wordt dus weergegeven in seconden.

Per groep zullen de bekomen TIC's genormaliseerd worden naar SI 0. Zo kan er een betere visuele vergelijking van de curves gebeuren (zie figuur 19 en 20).



Figuur 12: een voorbeeld van een TIC met wash-out.

T_{start} is het ogenblik waarop het contrastmedium de specifieke ROI binnenkomt en de SI stijgt boven de SI van de basislijn. De waarde hiervan is vnl. afhankelijk van de weefselperfusie.

T_{bp} geeft het einde van de eerste circulatie aan en komt dus overeen met het einde van de first-pass.

De helling vertegenwoordigt de toename van de signaalintensiteit gedurende de 'first pass' en is voornamelijk afhankelijk van de weefselvascularisatie, perfusie en de capillaire permeabiliteit. ' ΔT ' uit de formule komt overeen met het reële tijdsverschil tussen T_{bp} en T_{start} . Zo zal een sterk bloedzuigende tumor een veel hogere helling hebben en een kortere $\Delta T_{(\text{bp-start})}$ en $\Delta T_{(\text{max-start})}$ dan een gewone spier door het hoger aantal bloedvaten en de sterke bloedzuigende kracht van de tumor. MRI is niet in staat om afzonderlijk te bepalen welke van deze drie (perfusie, vascularisatie, capillaire permeabiliteit) de toename in signaalintensiteit veroorzaakt. Ofwel hebben ze alledrie een invloed, ofwel slechts één of twee, ofwel is het een combinatie waarbij iedere component een verschillende bijdrage levert.

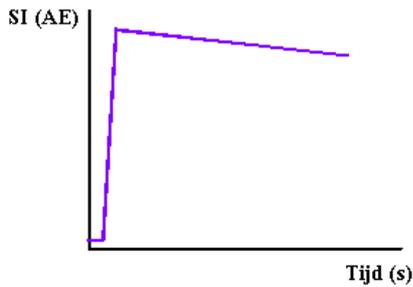
Gedurende de first-pass komt ongeveer 50% van het Gd de interstitiële ruimte binnen. Bij tumoren kan dit percentage nog veel hoger zijn (80%-100%).

Doordat het contrastmedium reeds in de interstitiële ruimte aanwezig is, daalt de concentratiegradiënt na de first-pass waardoor de diffusiesnelheid van het contrastmedium eveneens zal dalen. Nu zijn het niet meer de perfusie, vascularisatie en capillaire permeabiliteit die de verandering in SI bepalen, maar wel de capillaire permeabiliteit en de samenstelling van de interstitiële ruimte. Hoe groter de interstitiële ruimte, hoe langer er een verdere wash-in zal plaatshebben en de SI blijft stijgen. Een wash-out wordt teruggevonden in weefsels met een zeer klein interstitium. In dit geval is de 'second-pass' en later kleiner dan de concentratie van de interstitiële ruimte. Hierdoor zullen buigpunt en maximum dichter bij elkaar liggen.

3.3.4 Type curve

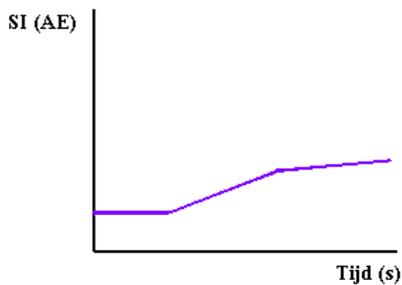
Aangezien de vorm van de curve belangrijk is voor het aantonen van MM-activiteit zal voor iedere wervel het type curve bepaald worden. Er wordt onderscheid gemaakt tussen 4 types:

1. Arteriële curve: deze curve wordt enkel gevonden in de aorta. Ze stijgt zeer vroeg en snel tot een hoge signaalintensiteit en vertoont nadien een lichte daling in signaal. Dit komt doordat de concentratie van het contrastmiddel na de first-pass altijd lager is dan tijdens de first-pass.



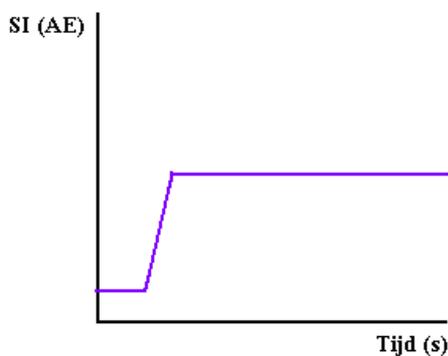
Figuur 13: arteriële curve

2. Progressief aankleurende curve: deze curve wordt voornamelijk in de spier gezien en geeft een normale doorbloeding weer. Ze stijgt traag maar blijft stijgen tot T_{end} . Dit is te verklaren doordat de concentratie van de second-pass en later groter is dan de concentratie aanwezig in de interstitiële ruimte. Hier is S_{max} en T_{max} gelijk aan S_{end} en T_{end} .



Figuur 14: progressief aankleurende curve

3. Plateau curve: deze curve stijgt tamelijk snel maar vertoont nadien geen wash-out. Dit komt doordat de concentratie van de second-pass en later gelijk is aan de concentratie aanwezig in de interstitiële ruimte. Bij een ideale plateau curve is S_{bp} gelijk aan S_{max} . S_{max} is ook gelijk aan S_{end} maar T_{max} niet aan T_{end} .



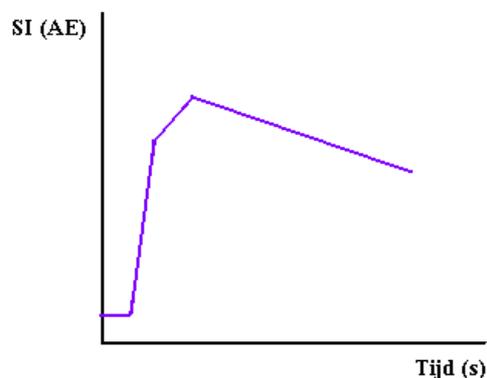
Figuur 15: plateau curve

4. Wash-out curve: deze curve wordt gezien in wervels aangetast door MM. Ze wordt

gekenmerkt door een vroege (iets later dan de arteriële curve), snelle en sterke stijging gevolgd door een wash-out.

Deze stijging is te wijten aan de bloedzuigende kracht van de tumor en een 100% opvulling van het interstitium tijdens de first-pass. Hierdoor wordt de concentratie in het interstitium gelijk aan de hoogst mogelijke concentratie, namelijk die van de first-pass.

De wash-out is een gevolg van het feit dat het interstitium klein is door de aanwezige myelomacellen. De concentratie van de second-pass en later is kleiner dan de concentratie aanwezig in de interstitiële ruimte, zodat het contrastmiddel terug migreert van het interstitium naar de bloedvaten.

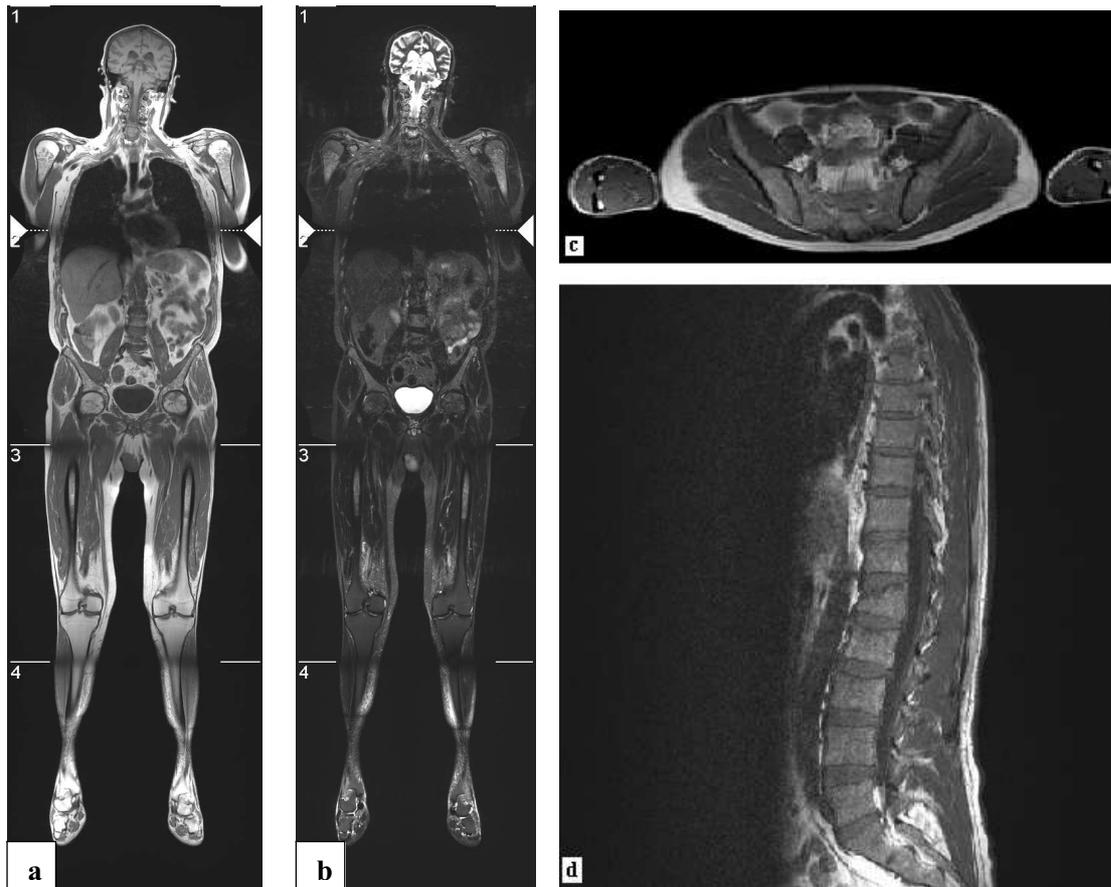


Figuur 16: wash-out curve

3.4 WB-MRI

Er zullen T1- en vet gesupprimeerde T2-gewogen beelden genomen worden. Op T1-gewogen beelden zijn myelomahaarden hypointens en vet hyperintens. Er moet hierbij rekening gehouden worden met de leeftijd. Bij oudere patiënten is het grootste deel van het rood beenmerg (wat donker is) omgezet in vet beenmerg. Verspreid komen er nog lokale gebieden van rood beenmerg voor op een achtergrond van helder vet beenmerg. Dit mag dus niet verward worden met myelomahaarden die eveneens donker zijn. Na bolusinjectie zullen de myelomahaarden helder kleuren. Om een duidelijk onderscheid tussen myelomazones en vet beenmerg te verkrijgen kan subtractie uitgevoerd worden. Door subtractie zal vet donker worden en blijft contrastcaperend weefsel wit. Op T2-gewogen beelden daarentegen zijn myelomahaarden hyperintens en vet hypo-intens, na vetsuppressie gaan de myelomahaarden dus duidelijker zichtbaar zijn (24,25).

De beelden zullen in 3 vlakken genomen worden: coronaal, sagittaal en transversaal.



Figuur 17: (a) en (b) zijn 2 coronale WB-MR beelden; (a) is T1 en (b) is T2; op figuur (a) en (b) zijn ook de 4 niveaus te zien die apart gescand worden. (c) is een transversaal T1- en (d) een sagittaal T1-beeld.

Er zal in het skelet van de schedel, de wervelzuil (cervicaal, thoracaal en lumbaal), de linkerclavicula, de rechterclavicula, de ribben, het sternum, het bekken, de linkerhumerus, de rechterhumerus, de linkeronderarm en -hand, de rechteronderarm en -hand, de linkerfemur, de rechterfemur, het linkeronderbeen en -voet en het rechteronderbeen en -voet nagegaan worden of er MM aanwezig is.

Per deel wordt een score gegeven:

0 → MM is afwezig in alle onderzoeksvlakken;

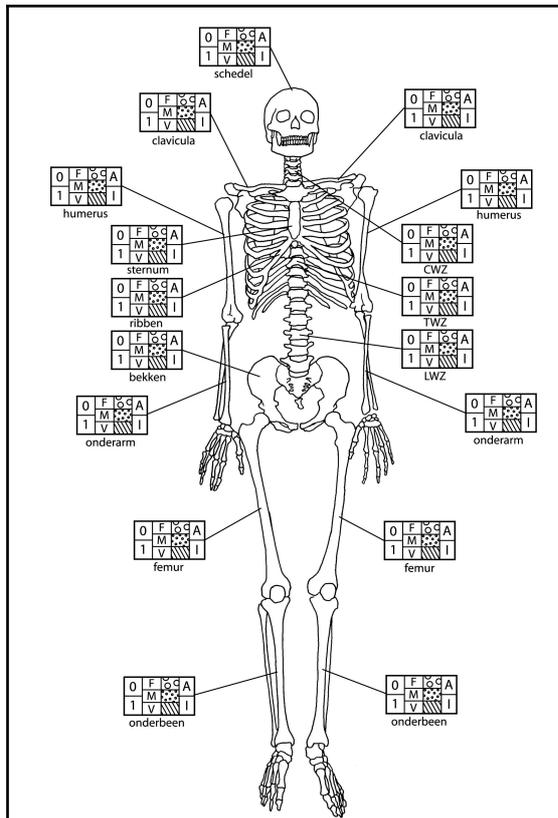
1 → MM is aanwezig in 1 of meerdere onderzoeksvlakken.

Na optelling van de scores bekomt men een cijfer (minimaal 0; maximaal 17) die de uitgebreidheid van de ziekte aangeeft.

Ook het MM-patroon (F, V of M) en of het letsel actief (A) of inactief (I) is wordt bepaald in deze 17 regio's.

Deze gegevens worden per patiënt weergegeven op 1 figuur (zie figuur 18) (zie bijlage 4); per groep wordt ook een gemiddelde figuur (zie bijlage 4) gemaakt.

Op de gemiddelde figuur staat een groene stip voor een focaal letsel, een blauwe stip voor een mixed patroon en een rode stip voor volledige infiltratie. Indien het letsel focaal of enkel distaal of proximaal gelegen is, zal ook de lokalisatie van dit letsel op de figuur worden weergegeven. De activiteit van een letsel wordt bepaald door de perfusiekenmerken op DCE-MRI. Snelle en hoge aankleuring op T2 en een zeer lage signaalintensiteit op T1 wijzen op sterke activiteit.



Figuur 18: voor alle regio's wordt op deze figuur aangeduid of er al dan niet MM aanwezig is, wat het patroon is en of het letsel actief of inactief is.

4 Resultaten

De patiënten worden, zoals hoger vermeld, opgedeeld in 7 groepen. Per groep worden de resultaten van het WB-MRI en DCE-MRI onderzoek weergegeven.

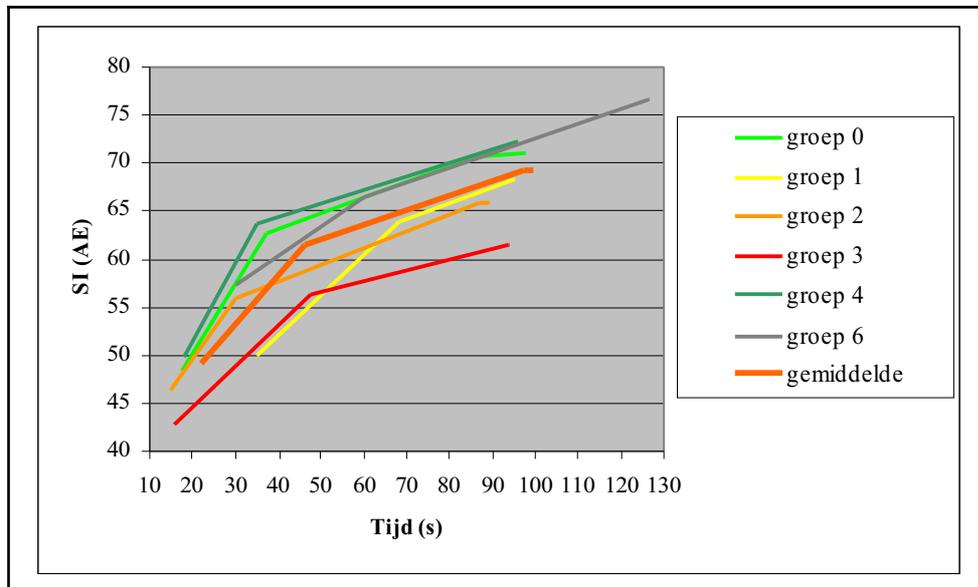
De TIC's bestaan telkens uit:

- de gemiddelde curven bekomen uit het beenmerg van de wervelzuil van iedere patiënt uit een welbepaalde groep
- de gemiddelde curve van de aorta van een welbepaalde groep
- de gemiddelde curve van de spier van alle patiënten, zodat in alle groepen dezelfde gemiddelde spier staat afgebeeld.

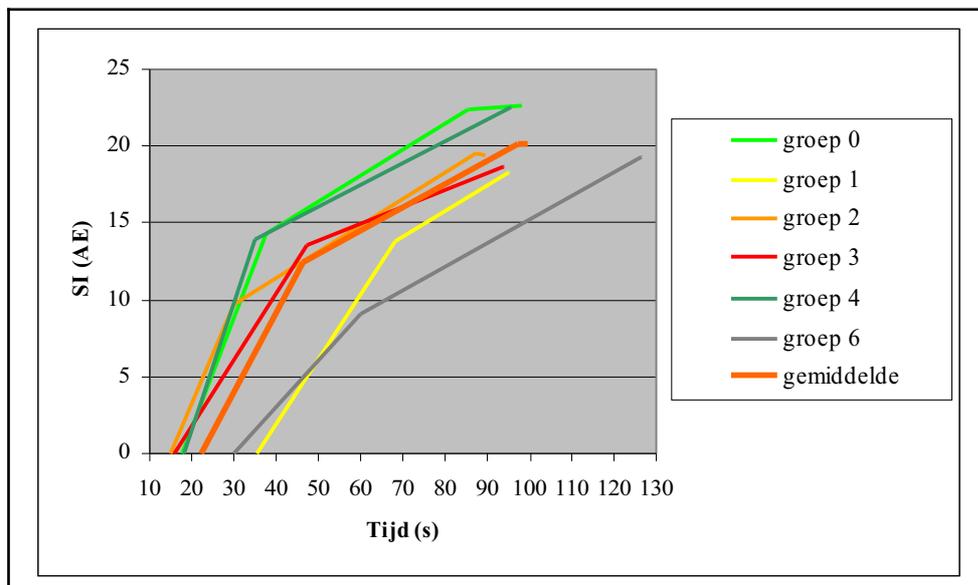
Tabel 5: kwantitatieve gegevens van het DCE-MRI- onderzoek van de spier

groep	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
0	1,91	19,73	67,76	48,04

1	0,84	32,8	59,86	27,06
2	1,89	15,05	72,1	57,05
3	1,14	31,46	77,61	46,15
4	2,07	16,94	77,53	60,59
6	0,70	29,95	96,2	66,25
gemiddelde	1,43	24,32	75,18	50,86
SD	0,60	7,95	12,27	13,90



Figuur 19: gemiddelde curves van de spier uit iedere groep en het gemiddelde over alle groepen. Groep 5 is hier niet bij opgenomen omdat de patiënten uit deze groep ook in de andere groepen zitten. In alle groepen zullen de bekomen curves genormaliseerd worden naar SI 0, zodat ze beter vergelijkbaar zijn. Ook hier bij de spier werd dit gedaan (zie figuur 20).



Figuur 20: gemiddelde curves van de spier van de afzonderlijke groepen en het algemeen gemiddelde genormaliseerd naar SI 0.

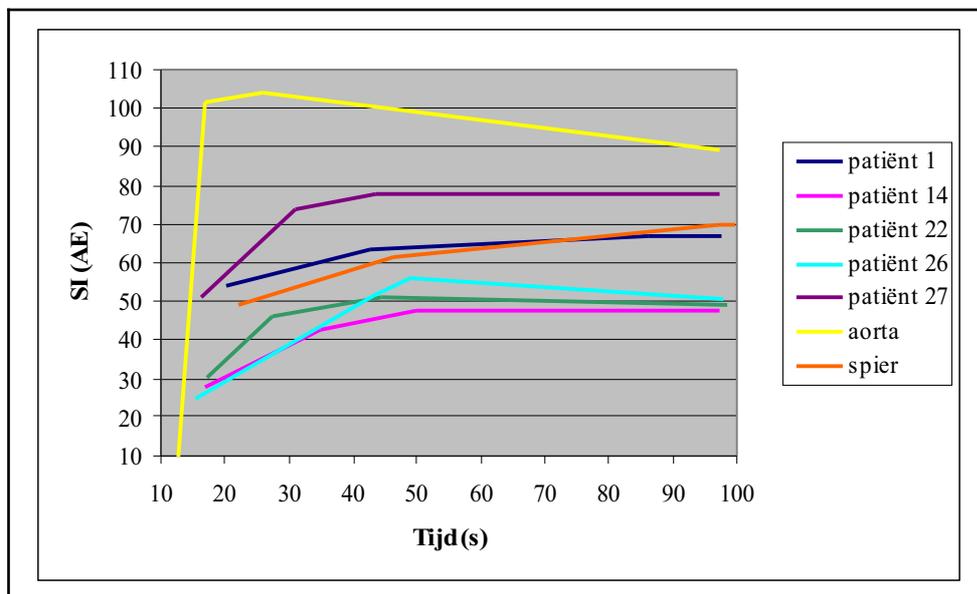
4.1 Groep 0: pre-MM

Tabel 6: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van groep 0.

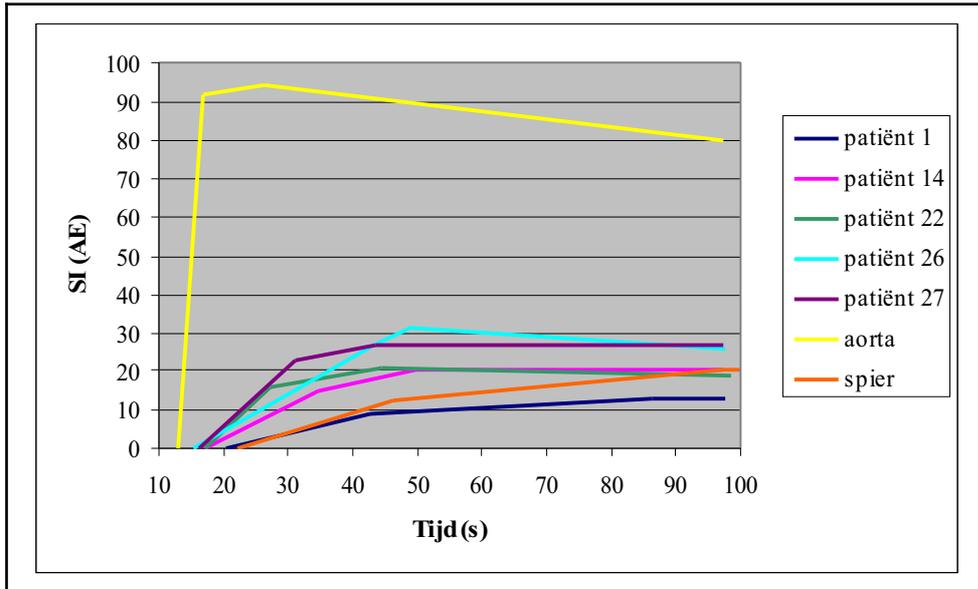
patiënt	WB score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	type curve
1	0	0,49	-13,54	0,69	22,41	65,88	43,47	progressief aankleurend
14	0	1,66	7,8	3,09	17,77	32,89	15,12	plateau
22	0	0,58	-14,95	5,42	10,05	27,27	17,22	lichte wash-out
26	0	2,45	18,58	4,01	27,88	33,62	5,74	wash-out
27	0	0,77	-8,11	3,02	14,76	27,20	12,44	plateau
gemiddelde	0	1,19	-2,04	3,25	18,57	37,37	18,80	
SD	0	0,84	14,64	1,73	6,88	16,22	14,45	

Geen enkele patiënt vertoont myelomahaarden op het WB-onderzoek.

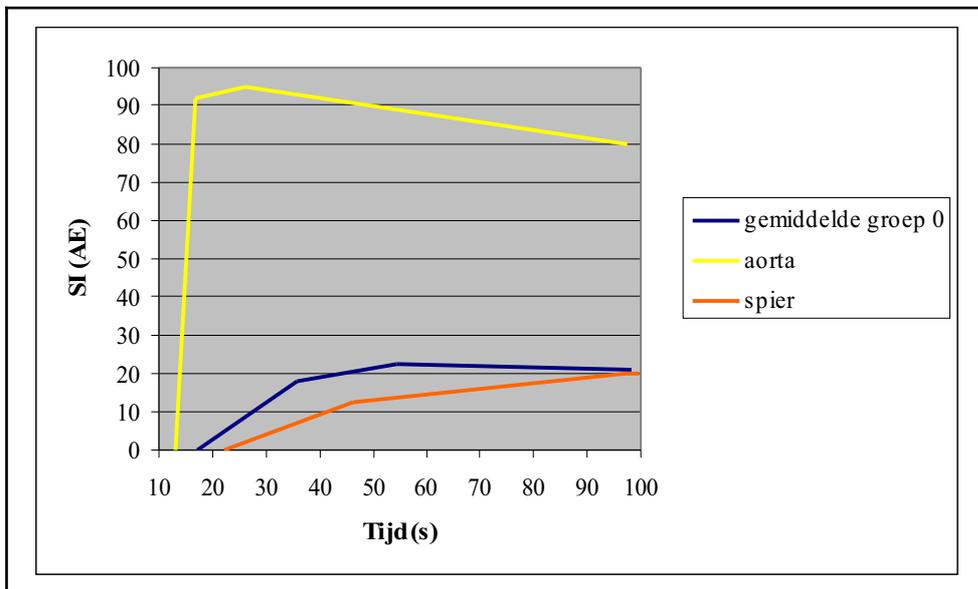
Het type curve varieert sterk.



Figuur21: gemiddelde curves van groep 0.



Figuur22: gemiddelde curves van groep 0 genormaliseerd naar SI 0.



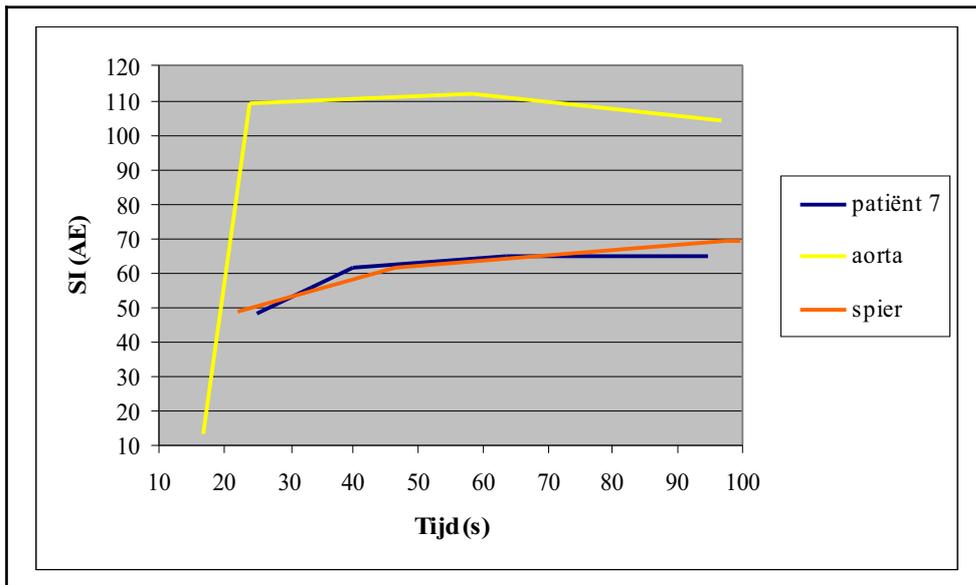
Figuur23: algemeen gemiddelde curve van groep 0.

De gemiddelde curve van groep 0 begint iets vroeger aan te kleuren dan de spier en de slope is iets steiler.

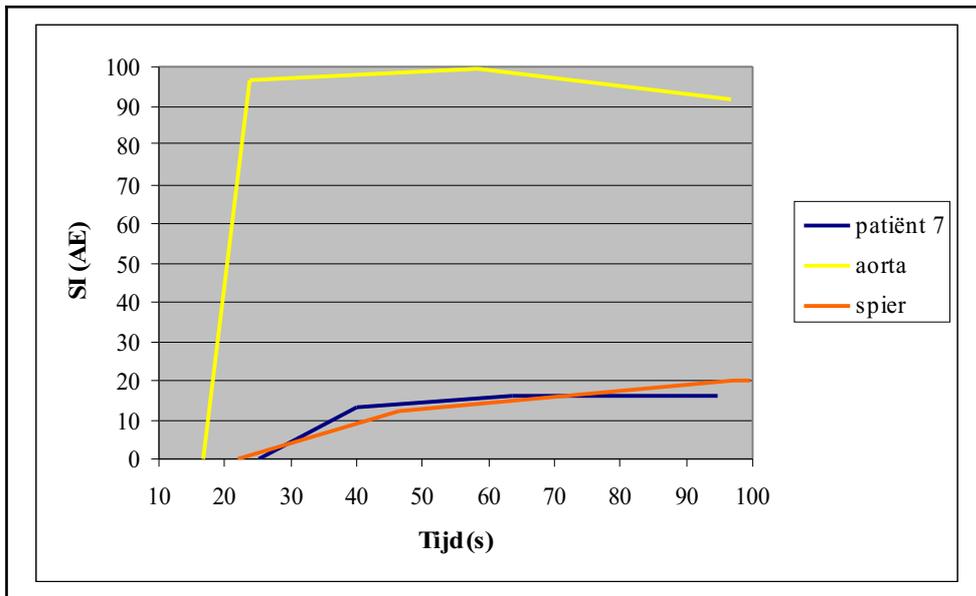
4.2 Groep 1: stadium I

Tabel 7: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van patiënt 7.

patiënt	score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	type curve
7	1	0,88	-2,15	1,81	14,76	38,34	27,06	plateau



Figuur24: curve van patiënt 7.



Figuur25: curve van patiënt 7 genormaliseerd naar SI 0.

De curve van patiënt 7 verloopt tamelijk gelijk met de spier.

4.3 Groep 2: stadium II

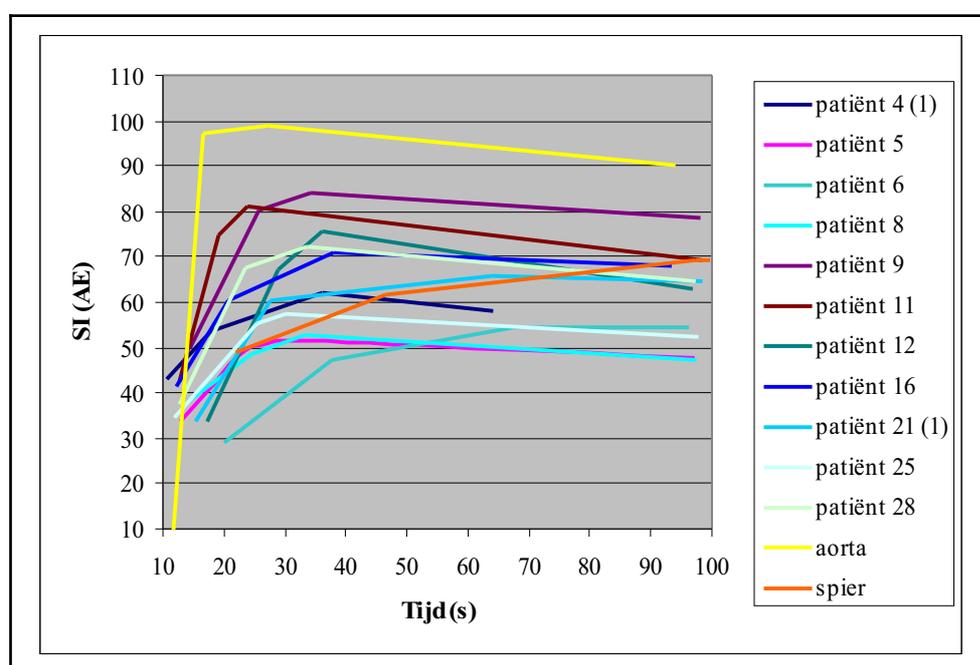
Tabel 8: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van groep 2.

patiënt	score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	type curve
4 (1)	3	0,83	-3,93	3,38	7,36	25,65	18,29	wash-out
5	7	0,73	-6,77	4,48	10,58	18,37	7,79	wash-out
6	8	1,6	9,54	3,78	17,68	47,38	29,70	plateau
8	2	1,62	5,79	2,83	10,33	19,30	8,97	wash-out
9	6	2,42	20,01	5,30	11,34	19,82	8,47	wash-out
10	3	/	/	/	/	/	/	/

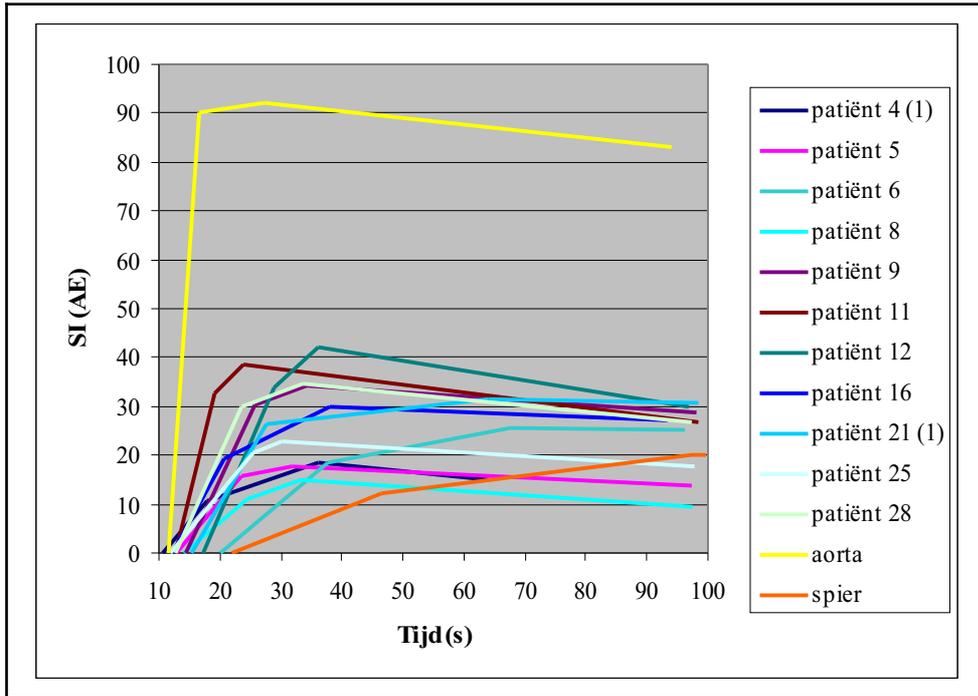
11	11	1,31	9,15	11,69	6,75	11,35	4,60	wash-out
12	12	2,08	21,93	9,39	12,08	19,31	7,23	wash-out
16	8	1,06	1,66	5,49	8,71	25,93	12,22	wash-out
17	12	/	/	/	/	/	/	/
21 (1)	12	2,40	18,37	6,39	12,92	48,65	35,74	plateau
25	3	1,64	8,95	4,40	13,65	18,51	4,86	wash-out
28	8	1,48	11,25	7,56	11,23	21,24	10,00	wash-out
gemiddelde	7,31	1,56	8,72	5,88	11,15	25,05	13,90	
SD	3,73	0,57	9,28	2,72	3,06	12,00	10,37	

Indien de patiënt geen dynamisch of WB-onderzoek heeft ondergaan wordt dit aangeduid met “/”. In tabel 8 hebben patiënt 10 en 17 geen DCE-MRI-onderzoek gekregen.

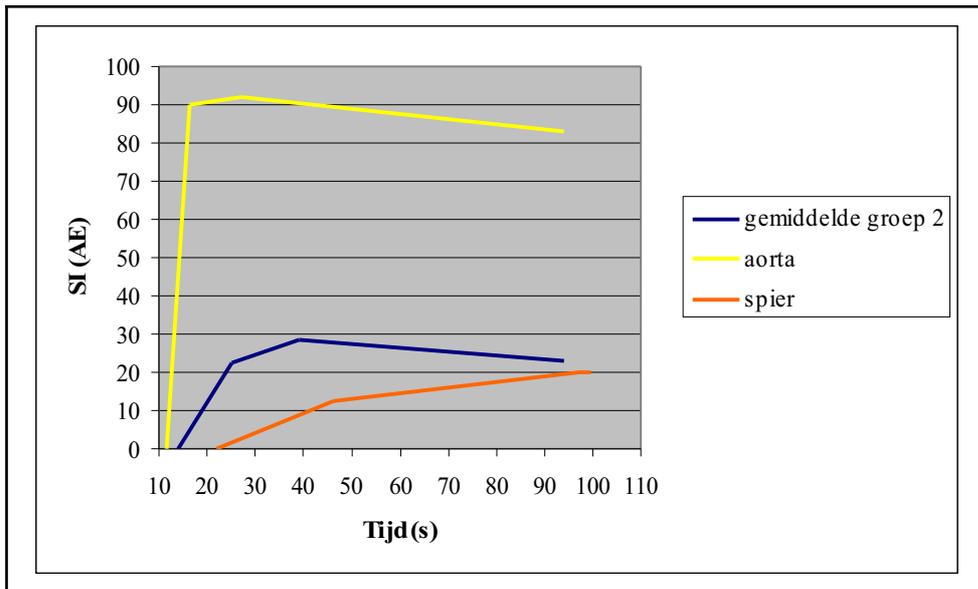
Van de 11 patiënten onderzocht met DCE-MRI vertonen 9 een wash-out curve.



Figuur26: gemiddelde curves van groep 2.



Figuur27: gemiddelde curves van groep 2 genormaliseerd naar SI 0.



Figuur28: algemeen gemiddelde curve van groep 2.

De gemiddelde curve van groep 2 begint vroeger aan te kleuren, bereikt sneller zijn maximum en heeft een steilere slope dan de spier.

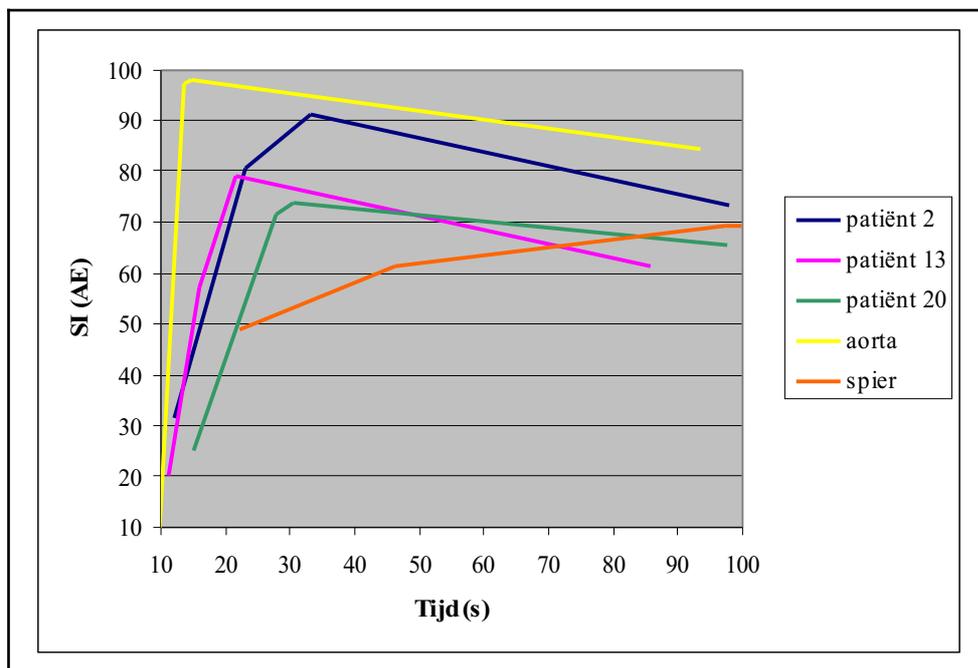
4.4 Groep 3: stadium III

Tabel 9: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van groep 3.

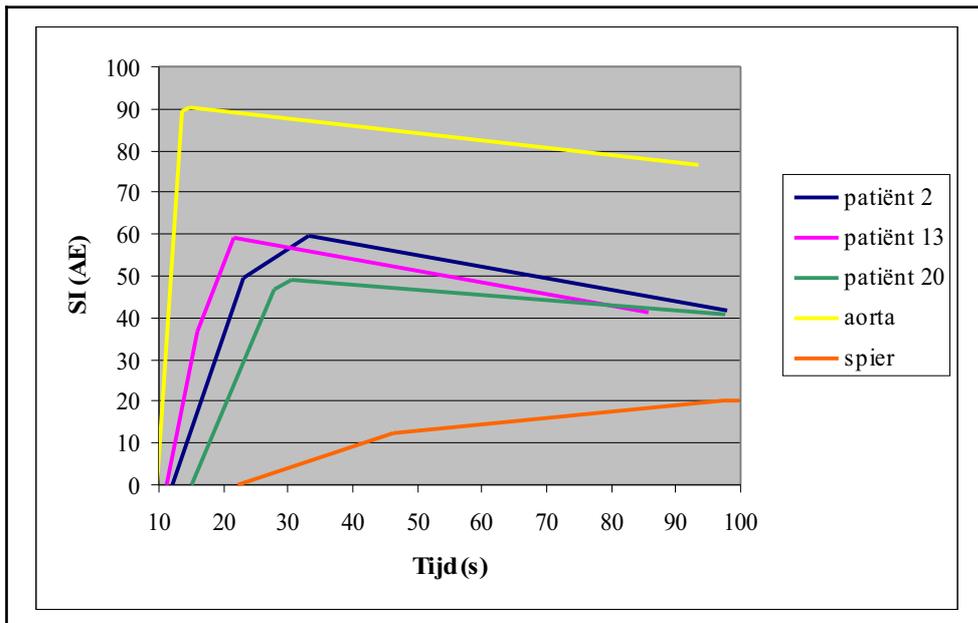
patiënt	score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	type curve
2	13	3,30	41,45	15,41	11,14	21,25	10,11	wash-out
13	/	2,36	33,99	36,63	4,80	10,42	5,62	wash-out
20	13	3,76	35,88	14,68	12,79	15,58	2,79	wash-out
gemiddelde	13	3,14	37,11	22,24	9,58	15,75	6,17	
SD	0	0,71	3,88	12,47	4,22	5,42	3,69	

Hier heeft patiënt 13 geen WB-onderzoek gekregen. Enkel de wervelzuil en het sternum zijn gescand (zie bijlage 4/pg.25).

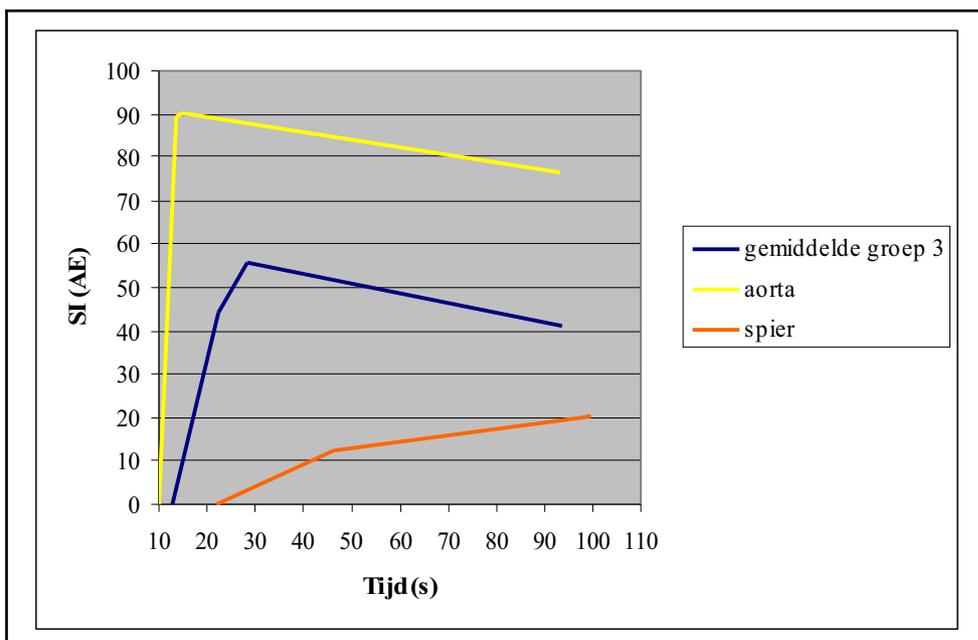
Alle patiënten vertonen een wash-out curve.



Figuur29: gemiddelde curves van groep 3



Figuur30: gemiddelde curves van groep 3 genormaliseerd naar SI 0.



Figuur31: algemeen gemiddelde curve van groep 3.

De gemiddelde curve van groep 3 begint vroeger aan te kleuren, bereikt sneller zijn maximum en is steiler dan de spier. Het verloop leunt dichtert aan tegen dat van de aorta dan dat van de spier.

4.5 Groep 4: patiënten in remissie

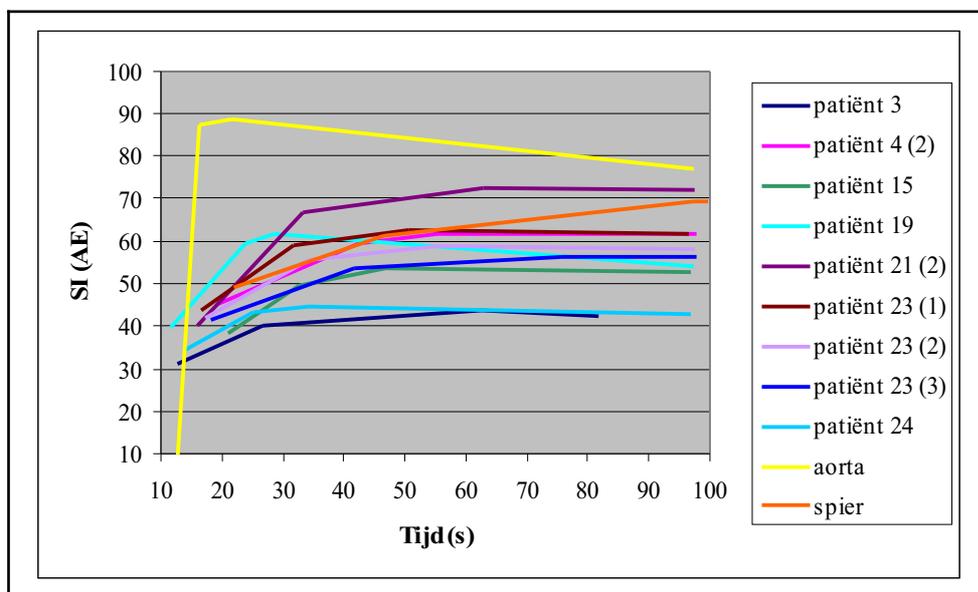
Tabel 10: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van groep 4.

patiënt	WB score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	type curve
---------	----------	---------------------	-----------------------	-------	-------------------------	--------------------------	-----------------------	------------

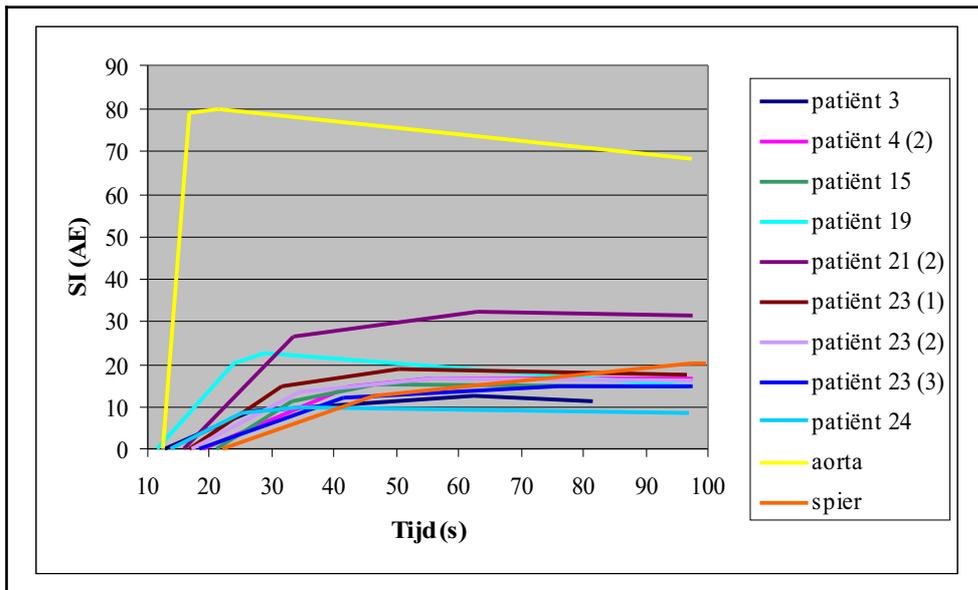
3	1	0,45	-14,94	1,93	14,07	49,85	35,78	lichte wash-out
4 (2)	1	0,72	-6,56	1,34	23,37	36,18	12,81	plateau
15	0	0,60	-10,18	2,59	11,48	25,69	14,21	lichte wash-out
18	0	/	/	/	/	/	/	/
19	1	1,17	3,2	4,10	12,44	17,15	4,72	wash-out
21 (2)	11	1,24	6,19	4,35	17,37	47,04	29,67	plateau
23 (1)	0	0,89	-2,23	2,41	15,10	33,89	18,79	plateau
23 (2)	0	1,24	3,21	2,09	17,3	38,54	21,24	plateau
23 (3)	0	0,57	-11,03	1,49	23,23	57,61	34,37	progressief aankleurend
24	0	0,48	-10,99	2,19	11,57	20,59	9,02	wash-out
gemiddelde	1,40	0,82	-4,81	2,50	16,21	36,28	20,07	
SD	3,41	0,33	7,64	1,06	4,57	13,65	11,13	

Patiënt 18 heeft geen DCE-MRI-onderzoek gekregen, wel een WB-onderzoek.

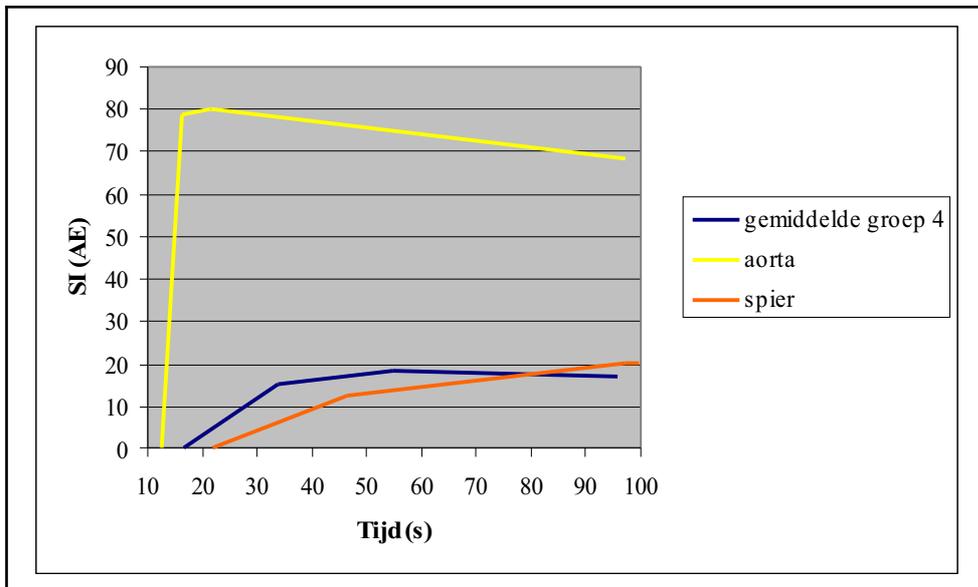
Het type curve varieert sterk.



Figuur 32: gemiddelde curves van patiënten in remissie.



Figuur 33: gemiddelde curves van groep 4 genormaliseerd naar SI 0.



Figuur 34: algemeen gemiddelde curve van groep 4.

De gemiddelde curve van groep 4 begint iets vroeger aan te kleuren dan de spier maar voor de rest verloopt de curve tamelijk gelijk met de spier.

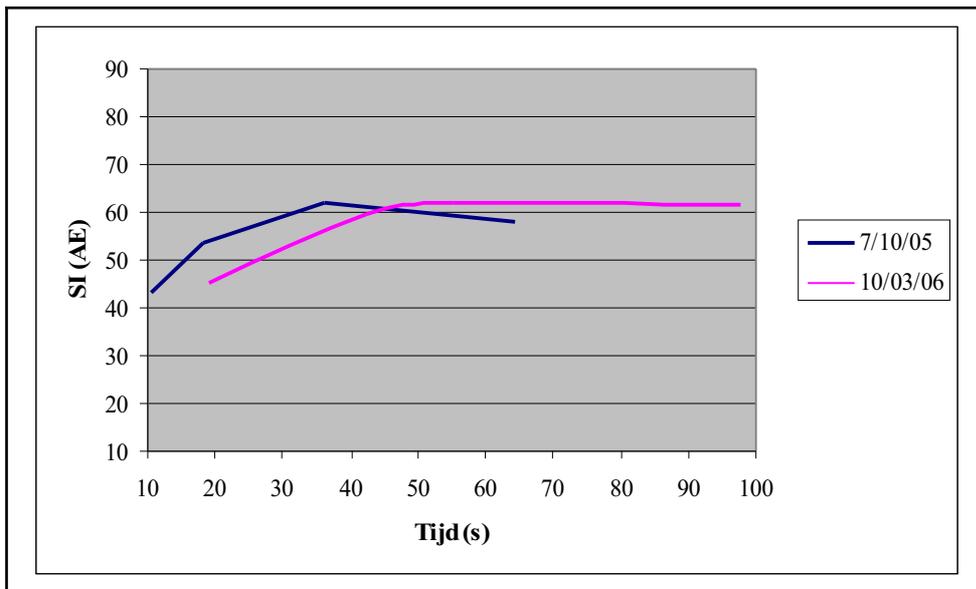
4.6 Groep 5: follow-up tijdens en na behandeling

Er zijn 3 patiënten die meerdere MR onderzoeken gekregen hebben gedurende en/of na hun behandeling. Dit zijn patiënten 4, 21 en 23.

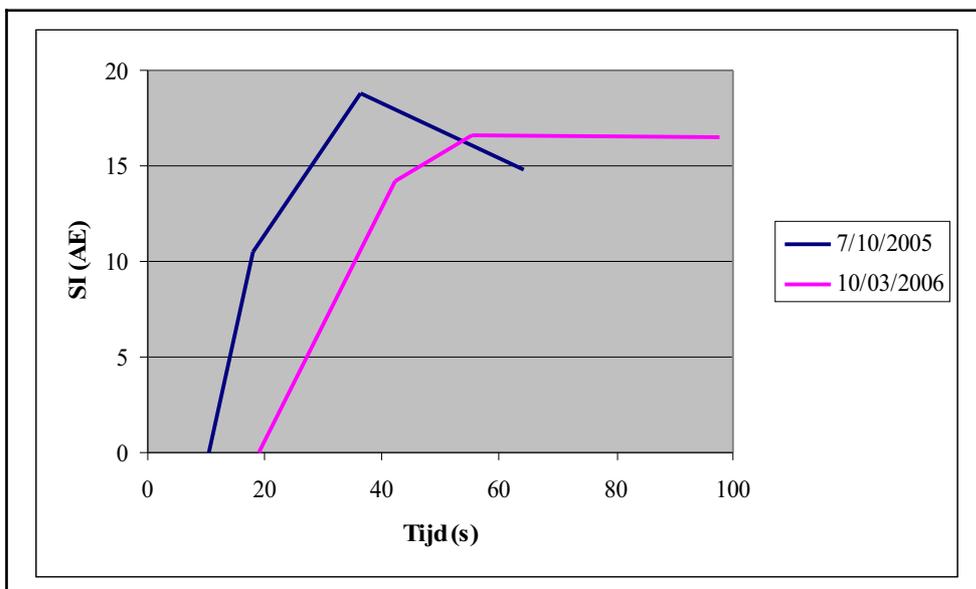
Tabel 11: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van groep 5.

patiënt	datum	stadium	WB score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	type curve
4	07/10/2005	II	3	0,83	-3,93	3,38	7,36	25,65	18,29	wash-out

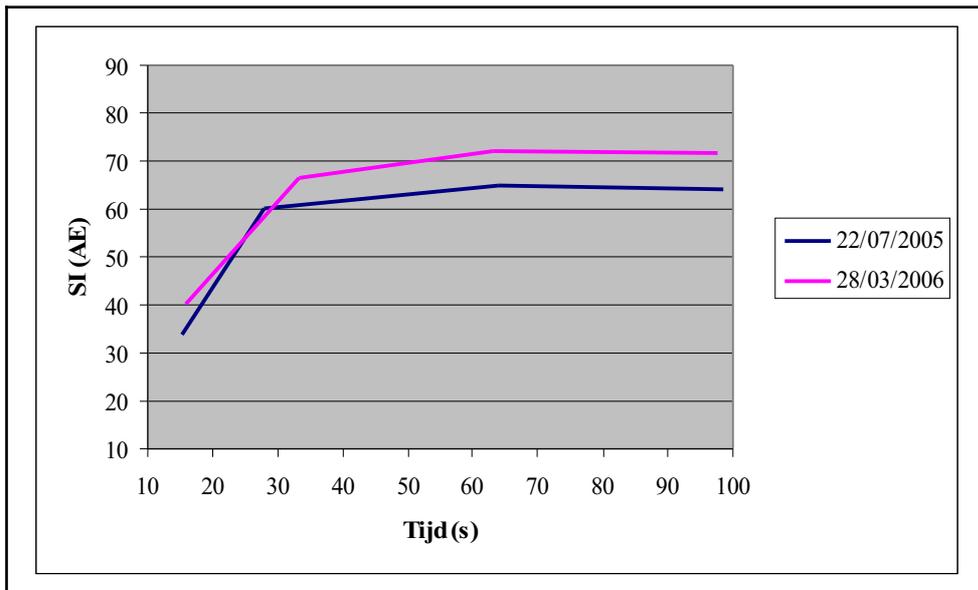
	10/03/2006	remissie	1	0,72	-6,56	1,34	23,37	36,18	12,81	plateau
21	22/07/2005	II	12	2,40	18,37	6,39	12,92	48,65	35,74	plateau
	28/03/2006	remissie	11	1,24	6,19	4,35	17,37	47,04	29,67	plateau
23	21/06/2005	remissie	0	0,89	-2,23	2,41	15,10	33,89	18,79	plateau
	02/12/2005	remissie	0	1,24	3,21	2,09	17,3	38,54	21,24	plateau
	07/03/2006	remissie	0	0,57	-11,03	1,49	23,23	57,61	34,37	progressief aankleurend



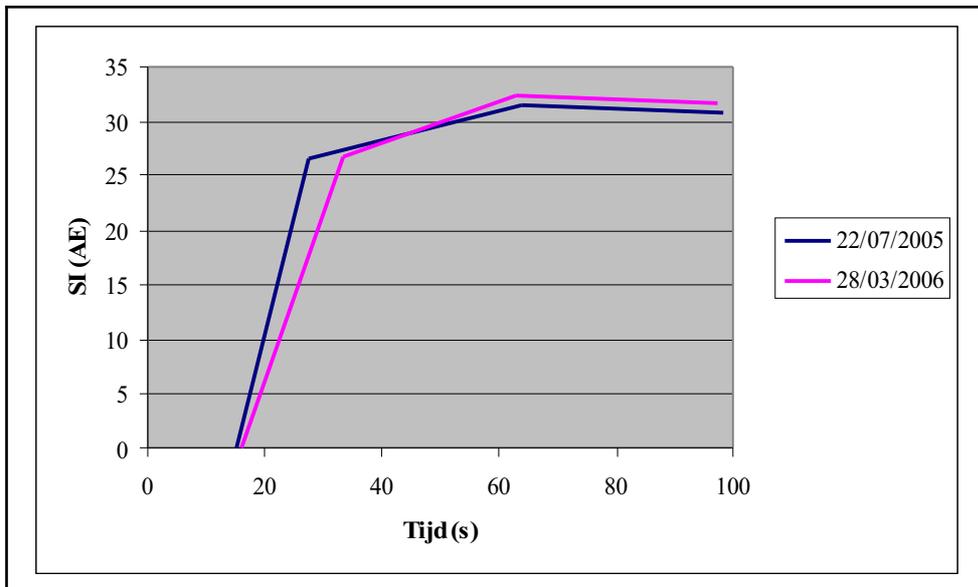
Figuur 35: curves van patiënt 4 vlak na behandeling. De curve van 7/10/05 is 2 maand na behandeling met radiotherapie en de curve van 10/03/06 is 7 maand na behandeling met radiotherapie.



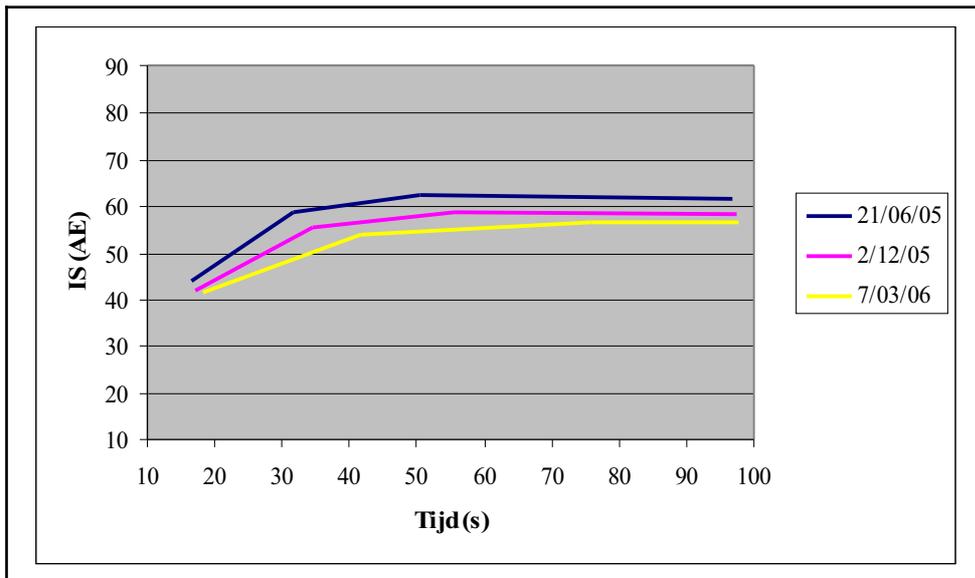
Figuur 36: curves van patiënt 4 vlak 2 maand na behandeling (7/10/2005) en 7 maand na behandeling (10/03/2006) genormaliseerd naar SI 0



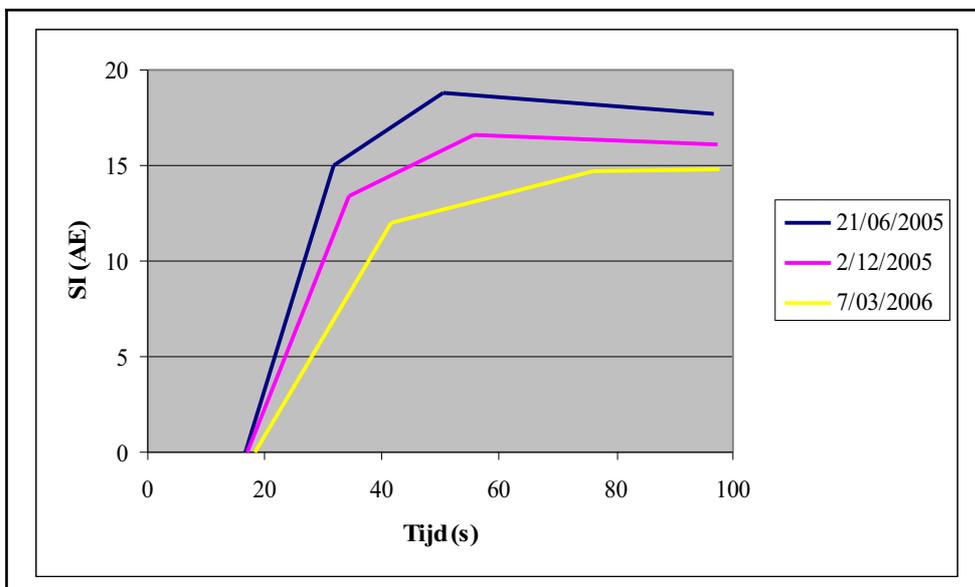
Figuur 37: de curve van patiënt 21 van 22/07/2005 is tijdens behandeling met thalidomide en de curve van 28/03/2006 is na behandeling.



Figuur 38: curves van patiënt 21 tijdens behandeling (22/07/2005) en na behandeling (28/03/2006) genormaliseerd naar SI 0.



Figuur 39: curves van patiënt 23 van 21/06/05 en 2/12/05 zijn tijdens behandeling met thalidomide en curve 7/03/06 is na behandeling.

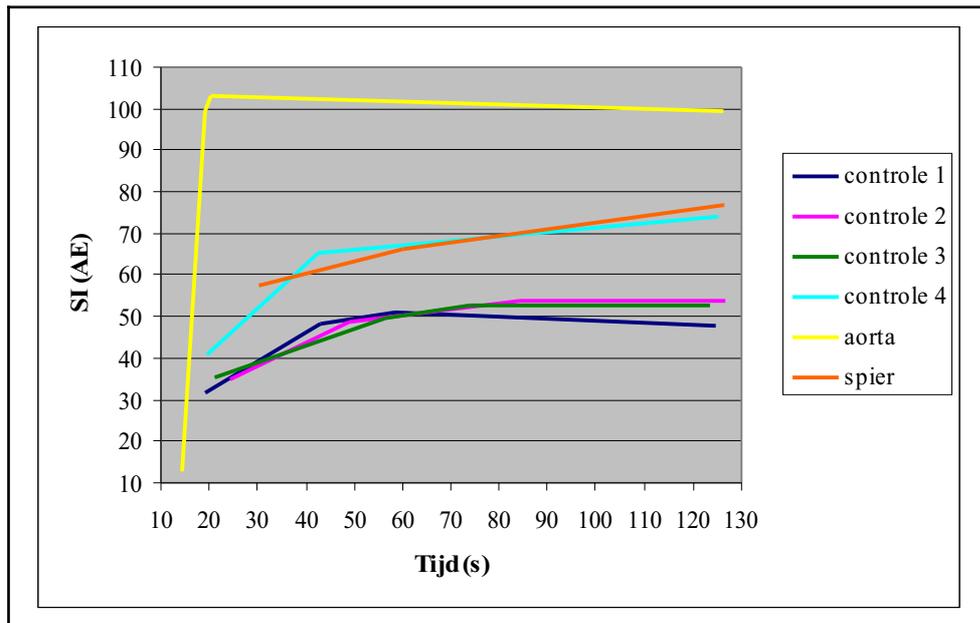


Figuur 40: curves van patiënt 23 tijdens behandeling (21/06/2005 en 2/12/2005) en na behandeling (7/03/2006) genormaliseerd naar SI 0.

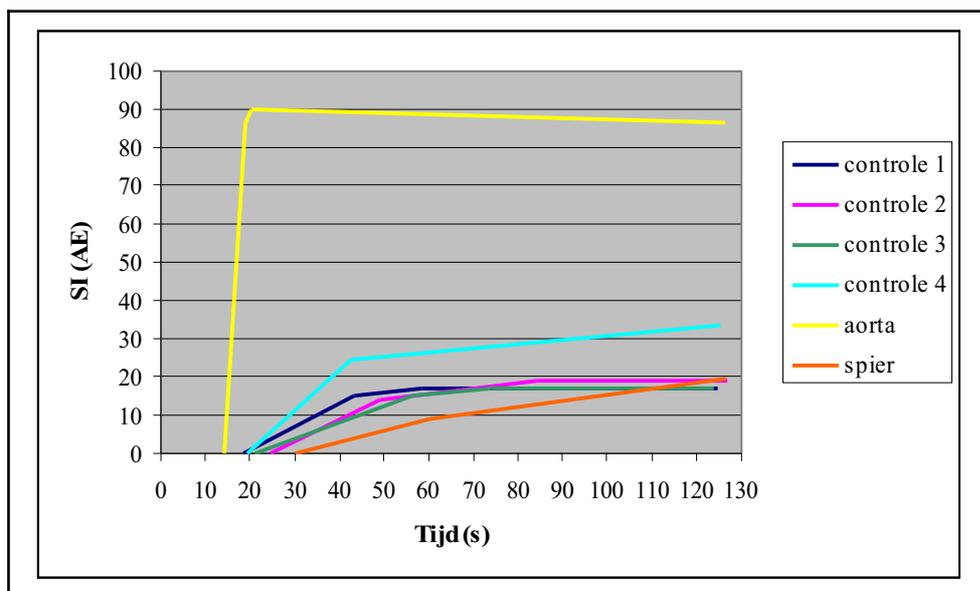
4.7 Groep 6: vrijwilligers

Tabel 12: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van groep 5.

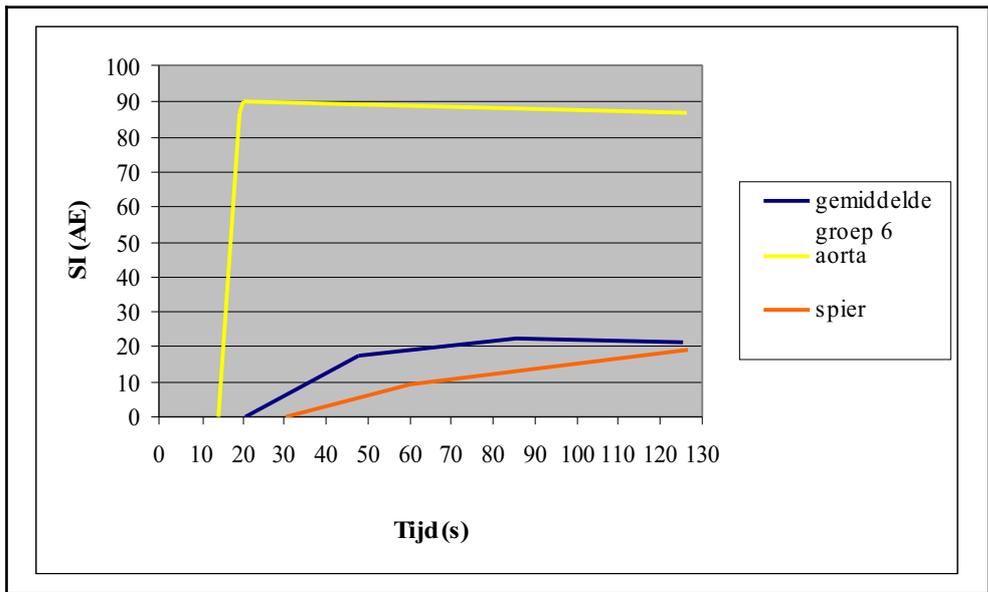
patiënt	rel E_{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	type curve
controle 1	1,15	2,58	2,25	24,38	40,02	15,64	wash-out
controle 2	0,98	-0,43	1,61	24,73	60,07	35,33	plateau
controle 3	1,5	5,7	1,2	35,51	53	17,49	plateau
controle 4	1,15	4,42	2,6	23,11	105,79	82,68	progressief aankleurend
gemiddelde	1,20	3,07	1,92	26,93	64,72	37,79	
SD	0,22	2,66	0,63	5,76	28,61	31,22	



Figuur 41: gemiddelde curves van de vrijwilligers.



Figuur 42: gemiddelde curves van de vrijwilligers genormaliseerd naar SI 0.



Figuur 43: algemeen gemiddelde curve van groep 6.

5 Bespreking

5.1 Aorta

Volgens de figuren 21-34 en 41-43 kan men duidelijk merken dat de T_{start} van de aorta vroeger ligt dan een T_{start} van een andere ROI. Dit is logisch aangezien de contraststof via de aorta naar alle weefsels gebracht wordt.

Het feit dat de aorta een steile slope heeft kan men toeschrijven aan een zeer hoge perfusie. Tussen T_{bp} en T_{max} zit weinig verschil doordat de aorta geen interstitiële ruimte heeft. Deze reden geldt ook bij de lichte daling van de signaalintensiteit die waarneembaar is.

5.2 Spier

De spier begint redelijk laat aan te kleuren tegenover andere ROI's. Reden hiervoor kan gevonden worden in het feit dat een spier een lage vascularisatie heeft met smallere bloedvaatjes, een lage perfusie en een redelijk hoge capillaire weerstand. Daarnaast bevat de spier veel vezels. De slope van de spier is redelijk klein, gemiddeld 1,43 met een SD van 0,60; dit is te wijten aan de lage perfusie, lage vascularisatie en lage capillaire permeabiliteit. De spier begint traag aan te kleuren ($\Delta T_{(\text{bp-start})} = 24,32$; SD = 7,95) en blijft na het buigpunt aankleuren wat een gevolg is van een groot interstitium, dit is te zien aan de $\Delta T_{(\text{max-start})}$ die gemiddeld 75,18 met een SD van 12,27 bedraagt en de $\Delta T_{(\text{max-bp})}$ die gemiddeld 50,86 met een SD van 13,90 bedraagt.

De spier kan beschouwd worden als een normaal capillair netwerk met een normale permeabiliteit.

Bij vergelijking van de gemiddelde spier van de vrijwilligers en de gemiddelde spieren van de pre-MM- en MM-patiënten wordt er visueel de indruk gewekt dat er een stijging van de doorbloeding is bij pre-MM en MM-patiënten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat door het bloedzuigende effect van de tumor, aanwezig in het beenmerg van de wervelzuil, ook de autochtone rugspieren beter bevoeid worden.

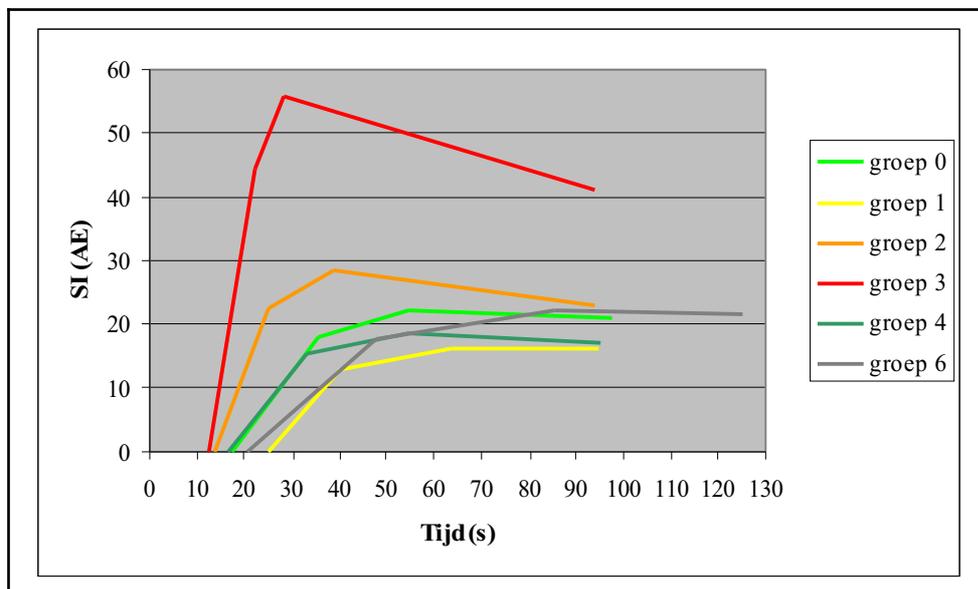
5.3 Beenmerg

De resultaten bekomen uit het beenmerg zullen besproken worden aan de hand van volgende tabel en figuren.

5.3.1 Kwantitatieve gegevens WB- en DCE-MRI-onderzoek

Tabel 13: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van de verschillende groepen.

groep	WB-score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$	
0	gem	0	1,19	-2,04	3,25	18,57	37,37	18,80
	SD	0	0,84	16,64	1,73	6,88	16,22	14,45
1	gem	1	0,88	-2,15	1,81	14,76	38,34	27,06
	SD	0	0	0	0	0	0	0
2	gem	7,31	1,56	8,72	5,88	11,15	25,05	13,90
	SD	3,73	0,57	9,28	2,72	3,06	12,00	10,37
3	gem	13	3,14	37,11	22,24	9,58	15,75	6,17
	SD	0	0,71	3,88	12,47	4,22	5,42	3,69
4	gem	1,40	0,82	-4,81	2,50	16,21	36,28	20,07
	SD	3,41	0,33	7,64	1,06	4,57	13,65	11,13
6	gem	/	1,20	3,07	1,92	26,93	64,72	37,79
	SD	/	0,22	2,66	0,63	5,76	28,61	31,22



Figuur 44: gemiddelde curves van de verschillende groepen.

De resultaten van de WB-scores liggen van groep 0 tot groep 3 in stijgende lijn. Dit is naar verwachting aangezien ook de graad van ziekte stijgt. De patiënten in remissie vallen terug naar een lagere score die zich situeert tussen groep 1 en 2. In deze groep bevindt zich patiënt 21(2) die klinisch in remissie is maar nog steeds een hoge WB-score van 11 heeft wat het

gemiddelde sterk verhoogt. Alle andere patiënten uit groep 4 hebben een score van 0 of 1 wat tussen groep 0 en 1 ligt.

De $relE_{max}$ (1,19; 0,88; 0,82; 1,20), de $\Delta SI_{(bm-sp)}$ (-2,04; -2,15; -4,81; 3,07) en de slope (3,25; 1,81; 2,50; 1,92) liggen voor groep 0, 1, 4 en 6 dicht bijeen. Zoals ook in de literatuur wordt beschreven (26,27), is het moeilijk om op basis van een MRI-onderzoek onderscheid te maken tussen patiënten met gezond beenmerg, met MGUS, met een banale extrafractie, in stadium I en patiënten in remissie.

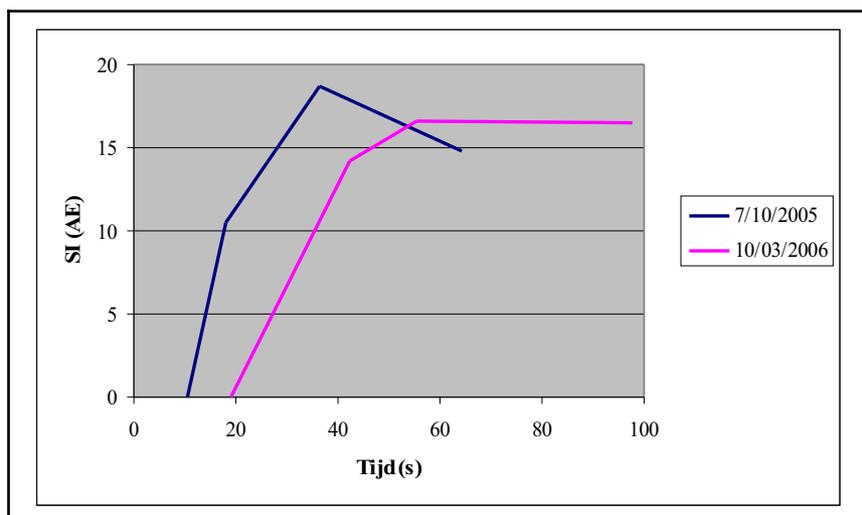
Naarmate er meer tumorinfiltratie is, zoals in groep 2 en 3, stijgt de $relE_{max}$, de $\Delta SI_{(bm-sp)}$ en de slope. Dit is te wijten aan de hoge perfusie, hoge capillaire permeabiliteit en het bloedzuigend karakter van de tumor die bovendien celrijk is. Na de first-pass is het interstitium nagenoeg volledig opgevuld, bijgevolg is het concentratieverschil tussen het capillair en het interstitium bij de second-pass niet groot meer wat zich uit in een korte $\Delta T_{(max-bp)}$. Hierna volgt een snelle wash-out, dit komt door het klein interstitium maar ook door de snelle bulk water flow (zie figuur 44 groep 3). Het kleiner worden van het interstitium naarmate er meer tumorinfiltratie is, uit zich ook in het verkleinen van $\Delta T_{(bp-start)}$, $\Delta T_{(max-start)}$ en $\Delta T_{(max-bp)}$. De stijging van de $relE_{max}$, de $\Delta SI_{(bm-sp)}$ en de slope en het voorkomen van een wash-out bij een hogere graad van MM komt overeen met de literatuur (11,27).

5.3.2 Follow-up tijdens en na behandeling

5.3.2.1 Patiënt 4

Tabel 14: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van patiënt 4

datum	stadium	WB-score	$relE_{max}$	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
07/10/2005	II	3	0,83	-3,93	3,38	7,36	25,65	18,29
10/03/2006	remissie	1	0,72	-6,56	1,34	23,37	36,18	12,81



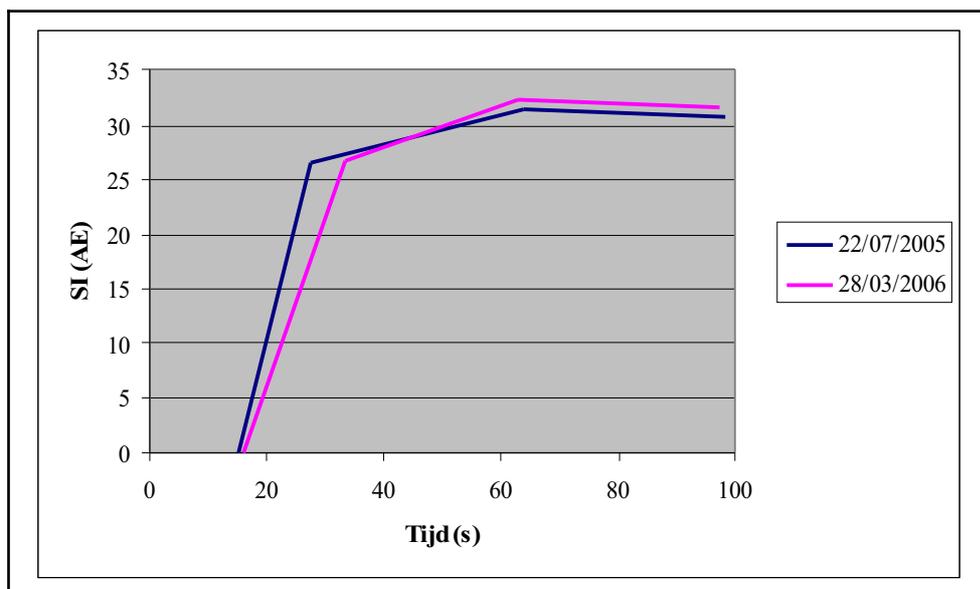
Figuur 45: TIC's van patiënt 4 na behandeling met radiotherapie.

Tijdens het MRI-onderzoek van 7/10/2005 zat patiënt 4 in stadium II. Dit was 2 maand na radiotherapie (bijlage 2/pg.1). De klinische waarden (zie bijlage 1) en de dynamische gegevens (zie tabel 14) gaven, in tegenstelling tot de WB-score, eerder aan dat de patiënt richting remissie ging. Omdat de letsels mogelijk afkomstig waren van de radiotherapie (beenmergnecrose en niet het gevolg van MM zelf) werd er op 10/03/2006 nogmaals een MRI-onderzoek uitgevoerd. De WB-score was dan gezakt naar 1 letsel welk inactief was, ook de klinische waarden en dynamische gegevens waren verder genormaliseerd en de TIC was overgegaan van een wash-out- naar een plateau-curve. Het is dus aan te raden zeker langer dan 2 maand na radiotherapie te wachten alvorens een MRI-onderzoek uit te voeren.

5.3.2.2 Patiënt 21

Tabel 15: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van patiënt 21.

datum	stadium	WB score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$
22/07/2005	II	12	2,40	18,37	6,39	12,92	48,65	35,74
28/03/2006	remissie	11	1,24	6,19	4,35	17,37	47,04	29,67



Figuur 46: TIC's van patiënt 21 tijdens behandeling met thalidomide (22/07/2005) en na behandeling (28/03/2006).

Op het moment van het eerste MRI-onderzoek zat patiënt 21 in stadium II en was onder thalidomide behandeling (zie bijlage 2/pg.6). Door de hoge WB-score en DCE-MRI-waarden is er overgestapt naar een behandeling met VAD. Op 16/01/2006 is de patiënt aan de hand van de klinische waarden en een sternale punctie in remissie verklaard. Sinds 16/01/2006 is patiënt 21 dus niet meer behandeld.

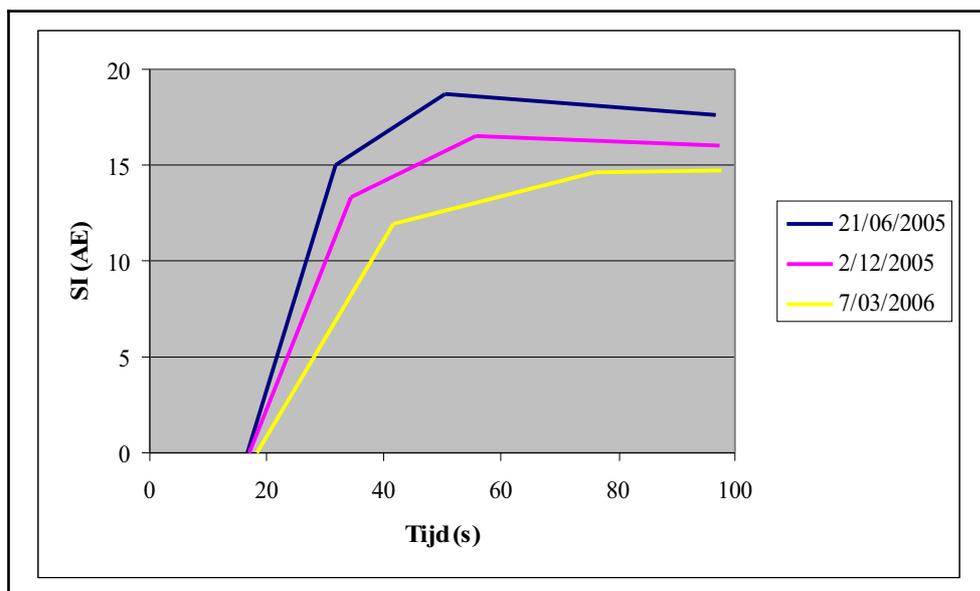
Op het moment van het tweede MRI-onderzoek was de patiënt klinisch in remissie. Het WB- en DCE-MRI-onderzoek toonden dit echter niet aan. De TIC en bijhorende kwantitatieve gegevens waren nauwelijks veranderd en de WB-score was slechts gezakt met 1 letsel.

Als uit verdere opvolging blijkt dat de patiënt inderdaad snel hervalt wijst dit erop dat een MRI-onderzoek een meerwaarde kan bieden bij het opvolgen van de behandeling.

5.3.2.3 Patiënt 23

Tabel 16: kwantitatieve gegevens van het WB- en DCE-MRI- onderzoek van patiënt 23.

datum	stadium	WB-score	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$
21/06/2005	remissie	0	0,89	-2,23	2,41	15,10	33,89	18,79
02/12/2005	remissie	0	1,24	3,21	2,09	17,3	38,54	21,24
07/03/2006	remissie	0	0,57	-11,03	1,49	23,23	57,61	34,37



Figuur 47: TIC's van patiënt 23 tijdens behandeling met thalidomide (21/06/2005 en 2/12/2005) en na behandeling (7/03/2006).

Tijdens de twee eerste MRI-onderzoeken was patiënt 23 nog onder behandeling (zie bijlage 2/pg.7) maar zowel de klinische gegevens (zie bijlage 1) als de dynamische gegevens als de WB-gegevens (zie tabel 16 en figuur 47) duiden aan dat de patiënt in remissie was. De behandeling is in januari 2006 dan ook gestopt.

Op het moment van het derde MRI-onderzoek was patiënt 23 nog steeds in remissie.

De regressie van de ziekte is duidelijk zichtbaar op de TIC's (zie figuur 47) en bijhorende kwantitatieve gegevens (zie tabel 16). De T_{start} verlaat, de slope daalt duidelijk en $\Delta T_{(\text{bp-start})}$, $\Delta T_{(\text{max-start})}$ en $\Delta T_{(\text{max-bp})}$ worden groter. De curve gaat ook over van een wash-out naar een plateau. Dit alles komt door het dalen van de bloedzuigende kracht, het verminderen van de vascularisatie, het vergroten van het interstitium en het dalen van de capillaire permeabiliteit.

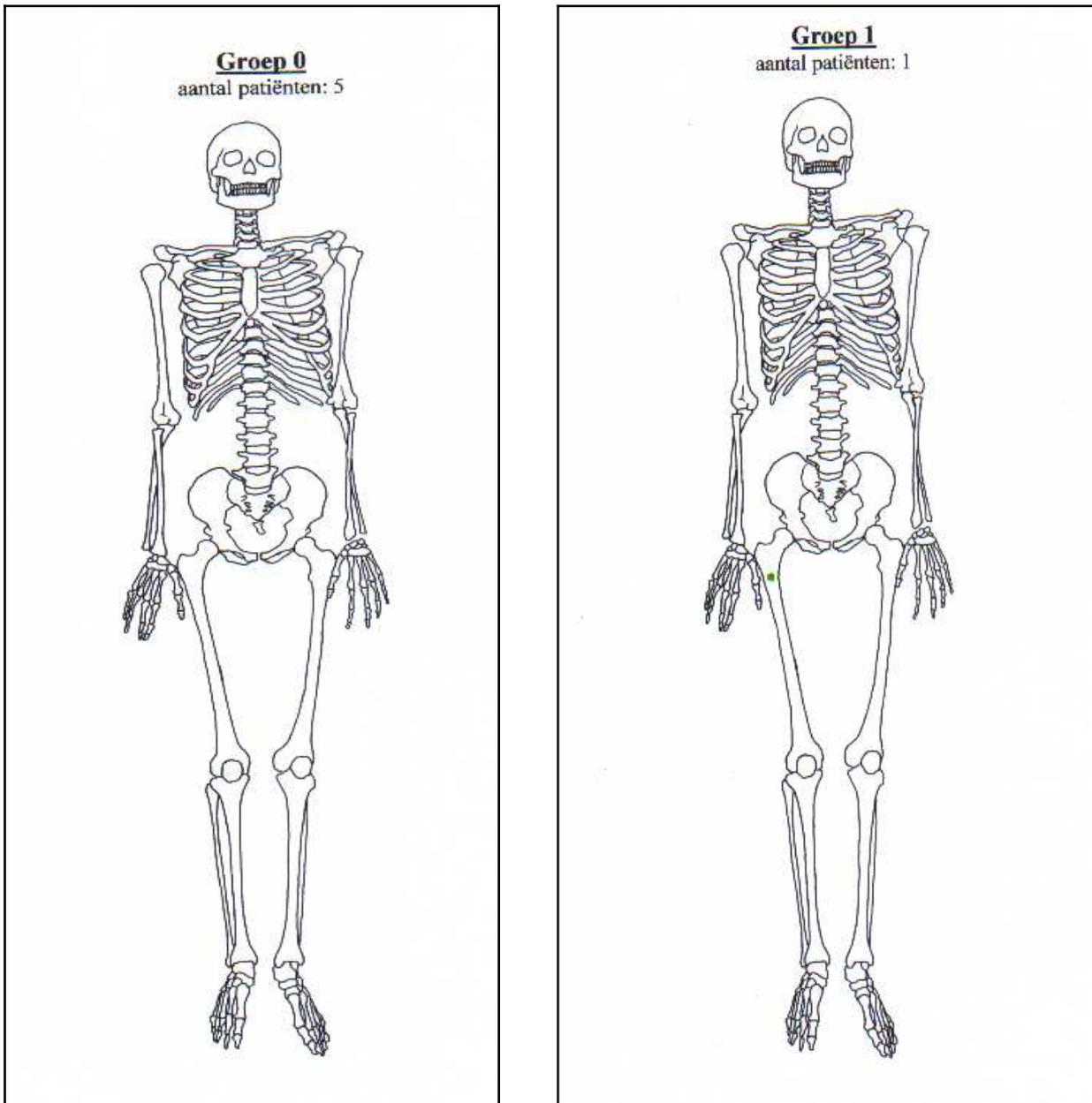
Uit deze drie patiënten en andere studies (4,28) kan men afleiden dat het nuttig is tijdens de behandeling MRI-onderzoeken uit te voeren om te zien of de behandeling aanslaat.

5.3.3 Uitgebreidheid van MM

Aan de hand van figuur 18 werd via een WB-MRI-onderzoek aan iedere patiënt een score gegeven die de uitgebreidheid van de ziekte aangeeft. Hoe hoger de score, hoe uitgebreider de ziekte.

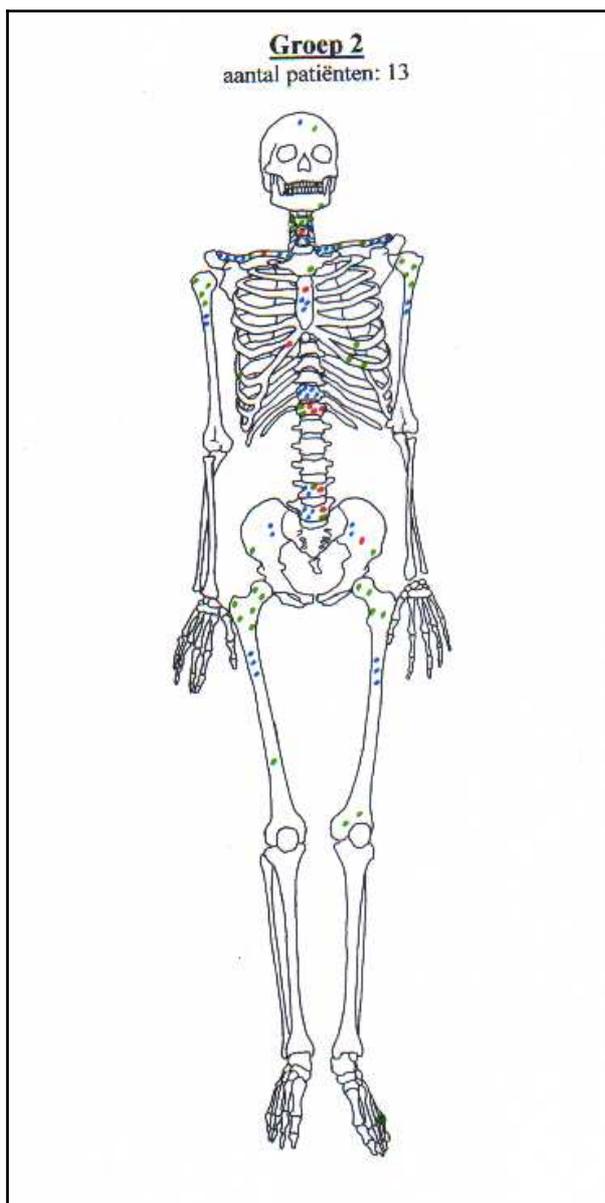
Door in de WB-figuren de focale letsels aan te duiden en ook aan te geven indien het patroon zich enkel proximaal of distaal bevindt kan men zien welke zones het meest en welke bijna nooit aangetast zijn. Volgende figuren zijn de gemiddelde WB-figuren voor iedere groep.

Zoals eerder vermeld staat een groene stip voor een focaal letsel, een blauwe stip voor een mixed patroon en een rode stip voor een volledige infiltratie.

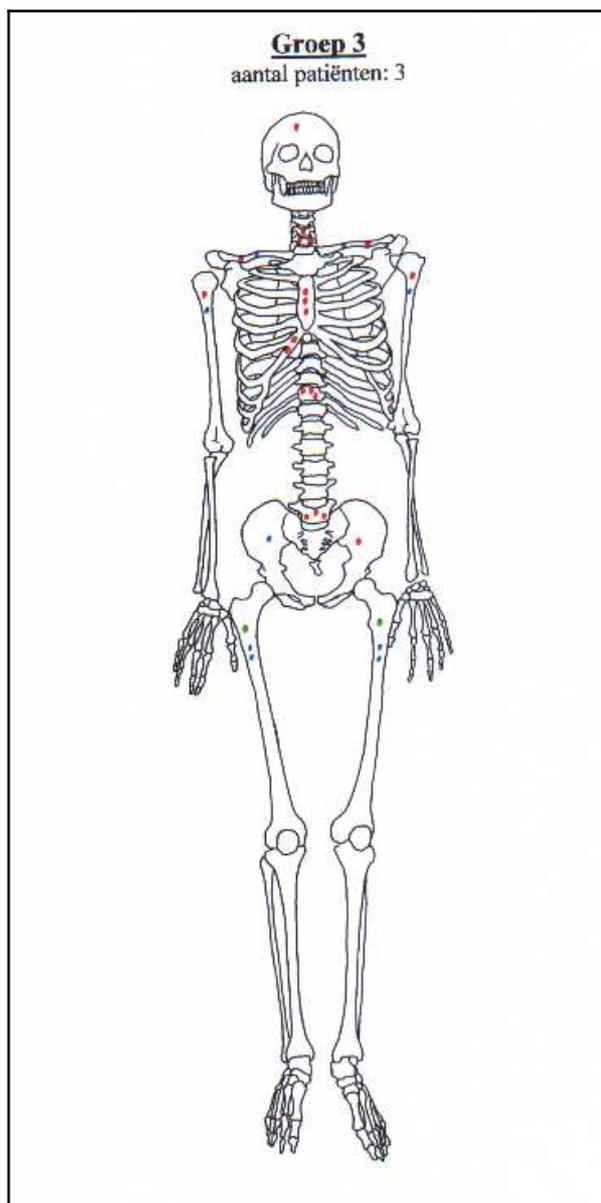


Figuur 48: gemiddelde WB-figuur van groep 0 Figuur 49: gemiddelde WB-figuur van groep 1

In groep 0 heeft geen enkele patiënt een letsel. In groep 1 is er 1 focaal letsel zichtbaar proximaal in de femur. Groep 1 bevat wel slechts 1 patiënt.



Figuur 50: gemiddelde WB-figuur van groep 2



Figuur 51: gemiddelde WB-figuur van groep 3

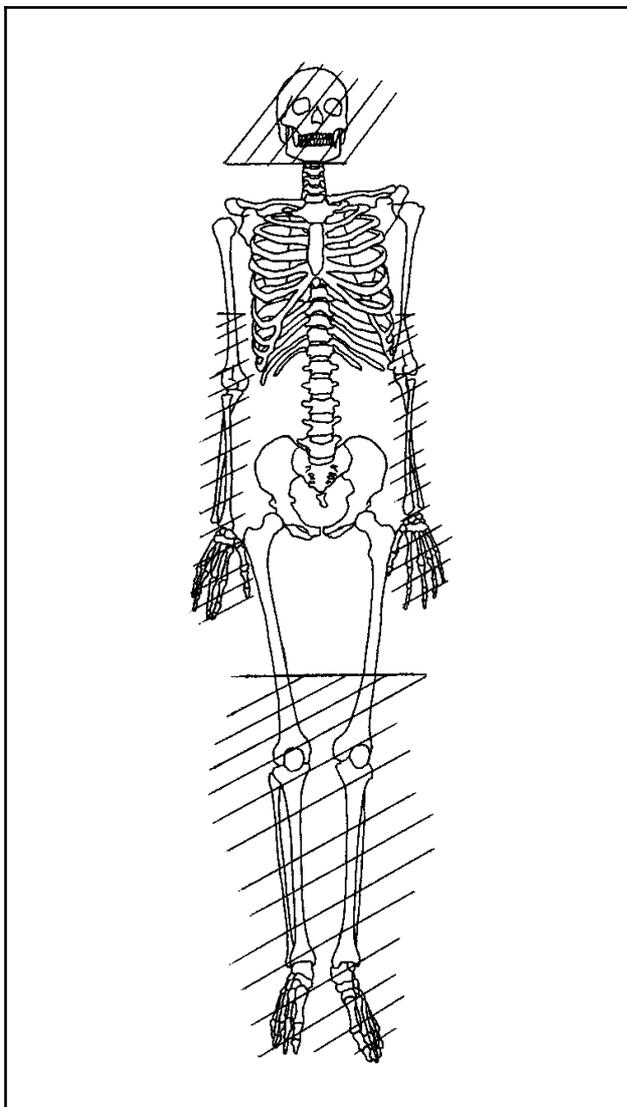
De letsels in groep 2 bevinden zich voornamelijk in de volledige wervelzuil, het sternum, de claviculae, het bekken, de proximale humeri en de proximale femora. Idem voor groep 3, daar zijn bovendien bij 2 van de 3 patiënten de ribben volledig aangetast. De patiënt uit groep 3 waarvan de ribben niet zijn aangetast, is patiënt 13. Bij deze patiënt is enkel een scan van de wervelzuil en het sternum genomen, mogelijk zijn dus ook daar de ribben aangetast.

Bij enkele patiënten uit groep 2 zijn ook de schedel en de distale femora aangetast en bij 1 patiënt is er een tumorinfiltratie in de linkervoet gevonden. Het gaat hier om patiënt 10, 12, 17 en 25 (zie bijlage 4). Bij patiënt 10 is er enkel een focaal letsel in de schedel en aantasting in beide distale femora gevonden. Bij patiënt 12 is de schedel aangetast maar ook de claviculae, de humeri, de volledige wervelzuil, het sternum, de ribben, het bekken en de rechterfemur. Bij

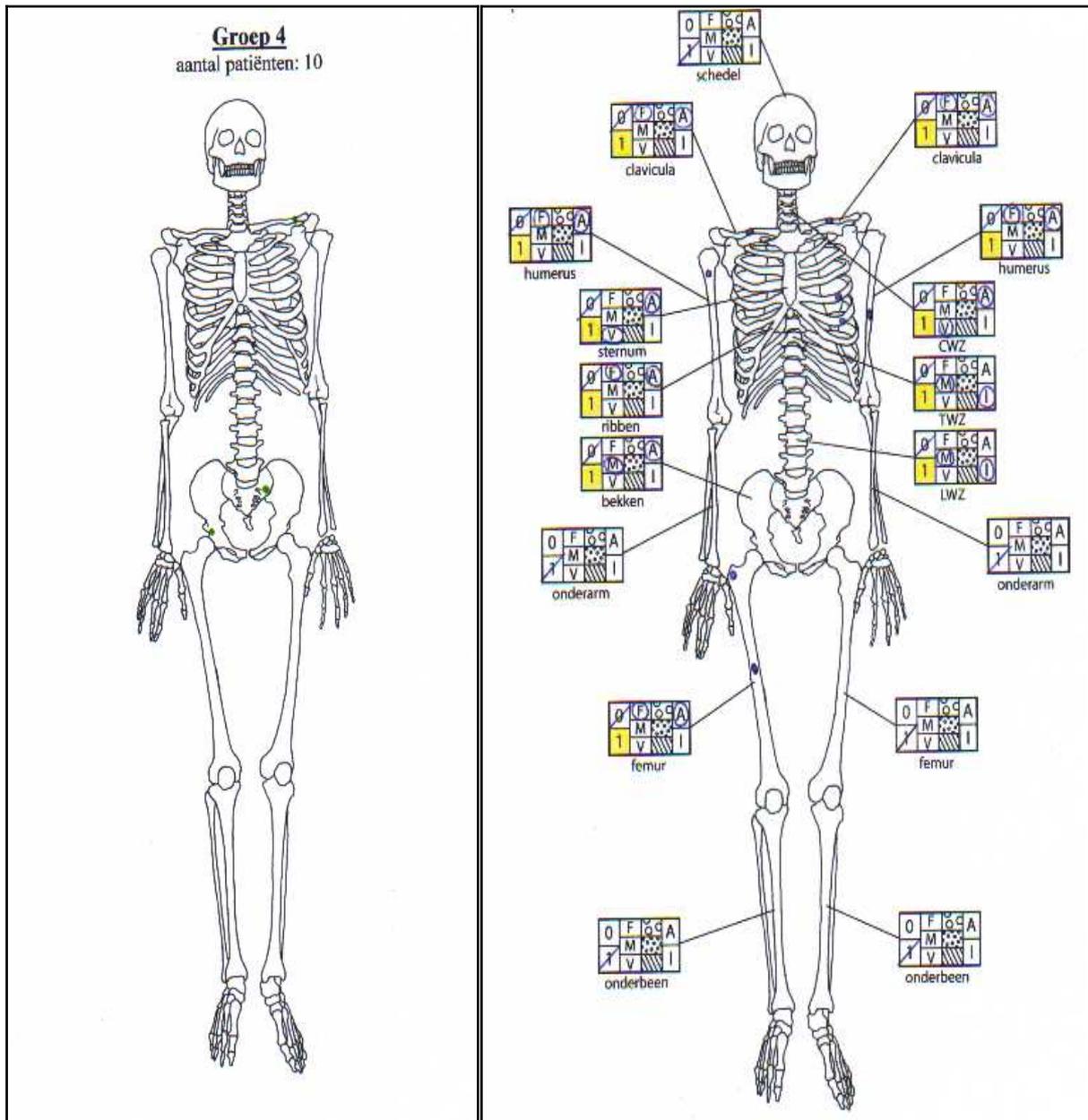
patiënt 17 is de schedel aangetast maar ook de claviculae, de humeri, de volledige wervelzuil, het sternum, het bekken en de femora. Bij patiënt 25 is het linkse distale onderbeen en de linkse distale femur aangetast maar ook de ribben en de rechtse proximale femur.

Aangezien patiënt 12, 17 en 25 ook op andere plaatsen aangetast zijn dan de schedel, het onderbeen en de distale femur zou het dus, met uitzondering van patiënt 10, perfect mogelijk zijn een scan te nemen die begint vanaf de cervicale wervelzuil en doorloopt tot en met de proximale femora zonder de distale humeri en de onderarmen (zie figuur 52) en toch een accuraat onderzoek uit te voeren. Dit zou de duur en de kost van het onderzoek aanzienlijk verlagen.

Dit geldt ook voor groep 3 welke patiënten bevat van het ergste stadium.



Figuur 52: de doorstreepte delen kunnen bij een WB-onderzoek weggelaten worden.



Figuur 53: gemiddelde WB-figuur van groep 4 Figuur 54: WB-figuur van patiënt 21(2)

Er bevinden zich 4 focale letsels in groep 4. Ook hier bevindt er zich geen enkel letsel in de doorstreepte zone van figuur 52. Patiënt 21(2) die zich ook klinisch in remissie bevindt, is niet opgenomen in de gemiddelde WB-figuur van groep 4 omdat die, zoals eerder besproken, volgens het MRI-onderzoek niet in remissie is en aldus een vertekend beeld zou geven aan het gemiddelde uitgebreidheid van groep 4. Ook hier wordt vermeld dat bij patiënt 21(2) geen enkele aantasting zich in de doorstreepte zone van figuur 52 bevindt.

5.4 Opmerking

Om dit onderzoek optimaal uit te voeren is een groot aantal nieuwe patiënten nodig die dus nog niet behandeld zijn en die gevolgd worden over een lange tijd. Dit is hier niet het geval, de meeste patiënten waren op het moment van hun MRI-onderzoek reeds onder behandeling en slechts 3 patiënten ondergingen meer dan 1 MRI-onderzoek. Er werden ook slechts 28 patiënten onderzocht die dan nog eens onderverdeeld werden in 5 groepen. De resultaten bekomen uit deze kleine groepjes zijn dus niet volkomen betrouwbaar maar toch zijn er enkele opmerkelijkheden gevonden en een aantal opvallende overeenkomstigheden met de op dit gebied uitgevoerde onderzoeken uit de literatuur.

6 Conclusie

Voor een optimale behandeling dient men zo accuraat mogelijk de uitgebreidheid en de activiteit van de ziekte te kennen.

Uit deze thesis blijkt dat:

1. WB-MRI de uitgebreidheid van MM in het beenmerg kan aantonen en kwantificeren. Naarmate de patiënt zich in een hoger stadium van MM bevindt stijgt de WB-score.
2. Het niet noodzakelijk is een scan te maken van het volledige lichaam. De schedel, de distale humeri, de onderarmen, de distale femora en onderbenen kunnen weggelaten worden.
3. DCE-MRI de activiteit van de ziekte kan meten. Hoe hoger de $relE_{max}$, de $\Delta SI_{(bm-sp)}$ en de slope en hoe kleiner $\Delta T_{(bp-start)}$, $\Delta T_{(max-start)}$ en $\Delta T_{(max-bp)}$, hoe actiever de ziekte. Tussen gezonde personen, patiënten met MGUS, met een banale extrafractie, in stadium I en patiënten in remissie, is het moeilijk een onderscheid te maken. Vanaf stadium II is er wel een duidelijk onderscheid.
4. DCE-MRI de evolutie van de ziekte kan volgen tijdens de behandeling.
5. De autochtone rugspier van pre-MM- en MM-patiënten hogere doorbloedingseigenschappen vertoont dan de autochtone rugspier van vrijwilligers.

7 Referentielijst

1. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ (2005). Immunobiology the immune system in health and disease. 6th edition. USA: Garland Science Publishing.
2. Angtuaco EJC, Fassas ABT, Walker R, Sethi R, Barlogie B (2004). Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiologie* 231: 11-23.
3. Scherer A, Wittsack HJ, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Mödder U (2002). Vertebral fractures in multiple myeloma: first results of assessment of fracture risk using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Annals of Hematology* 81: 517-521.
4. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Alexanian R, Leeds NE, Libshitz HI (1994). Multiple myeloma: MR patterns of response to treatment. *Radiology* 193: 441-446.
5. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Michaux L, Malghem J, Maldague BE, Jamart J, Ferrant A, Michaux JL (1998). Stage III multiple myeloma: clinical and prognostic value of spinal bone marrow MR imaging. *Radiology* 209: 653-660.
6. Sirohi B, Powles R (2004). Multiple myeloma (seminar). *The Lancet* 363: 875-887.
7. Neelapu SS, Dunbar CE (2005). Multiple myeloma. In : *Handbook of clinical Oncology*. Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, editors. 2nd edition. Maryland: Bethesda, pp. 345-365.
8. Delanghe J (2005-2006). Medische laboratoriumdiagnostiek (cursus). Universiteit Gent.
9. Offner F (2005-2006). Hematologie: monoclonale gammopathieën (cursus). Universiteit Gent.
10. Durie BGM, Salmon SE (1975). A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 36: 842-854.
11. Rahmouni A, Montazel JL, Divine M, Lepage E, Belhadj K, Gaulard, Bouanane M, Golli M, Kobeiter H (2003). Bone marrow with diffuse tumor infiltration in patients with lymphoproliferative diseases: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 229: 710-717.
12. Verstraete KL, Lang P (2000). Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *European Journal of Radiology* 34: 229-246.
13. Verstraete KL, Dierick A, De Deene Y, Uyttendaele D, Vandamme F, Roels H, Kunnen M (1994). First-pass images of musculoskeletal lesions: a new and useful diagnostic application of dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance Imaging* 12(5): 687-702.
14. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, Walker R, Crowley J (2003). Treatment of multiple myeloma. *Blood* 103: 20-32.
15. Kneeland JB (1988). Instrumentation. In: *Magnetic Resonance Imaging*. Stark DD, Bradley WG Jr, editors. Toronto: The C.V. Mosby Company, pp.56-65.
16. Schild HH (1990) MRI made easy. Berlin/Bergkamen: Schering AG.
17. Robert A, Novelline MD (2004). Magnetic-Resonance Imaging. In: *Squire's Fundamentals of Radiology*. 6th edition. Cambridge, Massachusetts and Londen: Harvard University Press, pp. 36-38.
18. Verstraete KL (2005-2006). Radiologie en Medische beeldvorming (cursus). Universiteit Gent.
19. Moehler TM, Hawighorst H, Neben K, Egerer G, Hillengass J, Max R, Benner A, Ho AD, Van Kaick G, Goldschmidt H (2001). Bone marrow microcirculation analysis in multiple myeloma by contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging. *International Journal of Cancer* 93:862-868.
20. Verstraete KL, Van der Woude H-J, Hogendoorn PCW, De Deene Y, Kunnen M, Bloem JL (1996). Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: basic principles and clinical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 6: 311-321.
21. Schmidt GP, Schoenberg SO, Reiser MF, Baur-Melnyk A (2005). Whole-body MR imaging of bone marrow. *European Journal of Radiology* 55:33-40.
22. Johnston C, Brennan S, Ford S, Eustace S (2006). Whole body MR imaging: applications in oncology. *European Journal of Surgical Oncology* 32(3): 239-246.
23. Baur A, Stäbler A, Nagel D, Lamerz R, Bartl R, Hiller E, Wendtner C, Bachner F, Reiser M (2002). Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 95(6): 1334-1345.
24. Montazel JL, Divine M, Lepage E, Kobeiter H, Breil S, Rahmouni A (2003). Normal spinal bone marrow in adults: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 229:703-709.
25. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA (1997). Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 90(6):2127-2147.

26. Mouloupoulos LA, Varma DGK, Dimopoulos MA, Leeds NE, Kim EE, Johnston DA, Alexanian R, Libshitz HI (1992). Multiple myeloma: spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease. *Radiology* 185: 833-840.
27. Nosàs-Garcia S, Moehler T, Wasser K, Kiessling F, Bartl R, Zuna I, Hillengass J, Goldschmidt H, Kauczor H-U, Delorme S (2005). Dynamic contrast-enhanced MRI for assessing the disease activity of multiple myeloma: a comparative study with histology and clinical markers. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 22: 154-162.
28. Baur-Malnyk, Buhmann S, Dürr HR, Reiser M (2005). Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *European Journal of Radiology* 55: 56-63.

Addendum

Bijlage 1: klinische gegevens

Bij patient 16 is ook de proteïnurie gemeten. Die bedroeg 4,5 g/24u (buiten de referentie).

patiënt	datum	Hb (g/dl)	bloedplaatjes (10 ³ /μl)	totaal eiwit (g/dl)	%γglobuline	tot. γ-fractie (g/dl)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	Ca (mg/dl)	creatinine (mg/dl)	CRP (mg/dl)	β ₂ -microglobuline (mg/l)	% plasmacellen in beenmerg	LDH (U/l)	score whole body	stadium
1	26/07/2005	13,6	284,0	7,7	13,2	1,0	10,7	0,6	0,2	10,2	1,0	0,1			289,0	0	MGUS
	31/01/2006	12,9	249,0	7,8	12,3	1,0	12,3	0,5	<0,2	9,8	0,9	0,1			308,0		
	gemiddelde	13,3	266,5	7,8	12,8	1,0	11,5	0,6	0,2	10,0	0,9	0,1			298,5		
2	23/03/2006	10,0	17,0	9,9	44,8	4,4	3,2	58,7	0,2	8,6	0,8	0,2			387,0	13	III
	20/04/2006	10,5	29,0	8,9	37,5	3,3	2,8	49,6	0,2	8,5	0,8	0,3			314,0		
	gemiddelde	10,3	23,0	9,4	41,2	3,9	3,0	54,2	0,2	8,6	0,8	0,3			350,5		
3	24/03/2005	10,5	203,0	6,4	20,9	1,3	17,6	0,2	0,9	8,5	0,6	0,9		3,0	408,0	1	remissie
	9/05/2005	11,8	181,0	7,0			24,1	<0,2	0,7	9,7	1,0	0,2			297,0		
	gemiddelde	11,2	192,0	6,7	20,9	1,3	20,9	0,2	0,8	9,1	0,8	0,6		3,0	352,5		
4(1)	5/09/2005	11,3	262,0	7,2	20,0	1,4	16,7	1,2	0,4	9,2	1,3	0,5			315,0	3	II
	17/10/2005	11,5	280,0	7,5	19,4	1,5	17,3	1,3	0,5	9,6	1,2	0,5			361,0		
	gemiddelde	11,4	271,0	7,4	19,7	1,4	17,0	1,3	0,5	9,4	1,2	0,5			338,0		
4(2)	4/01/2006	11,6	330,0	7,5	17,3	1,3	15,8	1,2	0,4	9,6	1,2	0,4	3,2		346,0	1	remissie
	20/03/2006	11,6	322,0	7,2	16,5	1,2	13,2	1,6	0,5	9,1	1,2	0,4	3,2		353,0		
	gemiddelde	11,6	326,0	7,4	16,9	1,2	14,5	1,4	0,5	9,4	1,2	0,4	3,2		349,5		
5	27/02/2006	12,4	141,0	9,1	33,2	3,0	34,1	0,3	0,2	8,5	0,7				232,0	7	II
	27/03/2006	12,7	156,0	9,7			35,6	0,3	0,2	8,7	0,8	0,1			230,0		
	gemiddelde	12,6	148,5	9,4	33,2	3,0	34,9	0,3	0,2	8,6	0,8	0,1			231,0		
6	16/12/2005	10,4	131,0	10,0	43,1	4,3	40,7	<0,2	<0,2	9,2	0,8	0,3			174,0	8	II
7	23/09/2005	11,5	154,0	9,3	39,1	3,6	45,9	0,6	0,4	8,8	1,4	1,4			246,0	1	I
8	17/10/2005	14,4	180,0	7,4	14,6	1,1	13,1	1,8	1,0	10,2	0,9			1,5	304,0	2	II
	16/01/2006	14,6	169,0	7,5	16,6	1,2	15,7	1,8	1,0	9,3	0,9	0,4			308,0		
	gemiddelde	14,5	174,5	7,5	15,6	1,2	14,4	1,8	1,0	9,8	0,9	0,4		1,5	306,0		
9	24/11/2005	11,8	198,0	8,0	16,1	1,3	5,2	13,2	<0,2	10,2	1,6	0,4			282,0	6	II
	12/01/2006	11,0	183,0	7,8	20,2	1,6	3,9	16,2	<0,2	9,2	1,3	0,2			249,0		
	gemiddelde	11,4	190,5	7,9	18,2	1,4	4,6	14,7	<0,2	9,7	1,4	0,3			265,5		
10	7/07/2005	12,2	187,0	7,2	9,1	0,7	7,9	1,2	0,9	10,0	0,7	0,5			369,0	3	II
	6/09/2005	11,0	198,0	7,2	8,8	0,6	9,0	1,4	1,0	9,8	1,5	0,5		3,0	511,0		
	gemiddelde	11,6	192,5	7,2	9,0	0,6	8,5	1,3	1,0	9,9	1,1	0,5		3,0	440,0		
11	25/08/2005	14,4	227,0	9,1	26,9	2,4	29,7	0,3	0,4	9,5	1,1	<0,1			374,0	11	II
	29/08/2005	14,2	207,0	7,9	30,9	2,4	26,7	0,2	0,3	9,2	1,0	<0,1			328,0		
	gemiddelde	14,3	217,0	8,5	28,9	2,4	28,2	0,3	0,4	9,4	1,1	<0,1		10,0	351,0		
12	29/09/2005	11,6	142,0	10,6	45,8	4,9	60,1	0,8	0,2	9,5	1,1	0,7		10,0	348,0	12	II
	5/12/2005	11,6	182,0	13,1	40,7	5,3	70,1	0,7	<0,2	9,8	1,4	0,7			516,0		
	gemiddelde	11,6	162,0	11,9	43,3	5,1	65,1	0,8	0,2	9,7	1,2	0,7		10,0	432,0		
13	20/05/2005	7,7	393,0	13,4	67,8	9,1	78,4	0,5	0,2	9,4	0,9	18,8			313,0	/	III
14	7/02/2006	14,1	288,0	7,4	16,9	1,3	13,8	2,0	0,3	9,2	0,9	0,2			252,0	0	banale extrafractie

patiënt	datum	Hb (g/dl)	bloedplaatjes (10 ³ /µl)	totaal eiwit (g/dl)	%γglobuline	tot. γ-fractie (g/dl)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	Ca (mg/dl)	creatinine (mg/dl)	CRP (mg/dl)	β ₂ -microglobuline (mg/l)	% plasmacellen in beenmerg	LDH (U/l)	score whole body	stadium
15	18/11/2005	14,3	253,0	8,2	14,4	1,2	12,9	2,6	0,6	10,2	0,9	0,7			386,0	0	remissie
16	23/01/2006	11,6	301,0	7,3	4,3	0,3	3,6	<0,2	<0,2	9,4	0,9	0,1	2,2	47,0		8	II
17	18/08/2005	11,8	239,0	10,0	48,2	4,8	48,0	0,2	0,3	9,1	1,5	1,4				12	II
18	18/10/2005	14,0	234,0	7,6	17,1	1,3	15,4	3,5	0,5	10,2	0,8	0,2			262,0	0	remissie
19	11/10/2005	13,0	347,0	7,0	12,9	0,9	12,1	0,2	0,3	10,2	0,8	0,3		4,0	355,0	1	remissie
20	21/02/2006	9,1	215,0	9,8	43,6	4,3	108,0	0,3	0,2	6,8	0,9	0,4			280,0	13	III
21(1)	22/07/2005	11,1	172,0	6,8			8,6	0,6	0,2	9,3	1,0	1,6			1105,0	12	II
21(2)	28/03/2006	14,3	81,0	6,5	7,4	0,5	6,3	0,4	0,2	8,9	0,8				520,0	11	remissie
22	19/04/2006	12,1	251,0	7,9	20,0	1,6	21,8	0,3	0,2	8,6	3,4	0,1			231,0	0	MGUS
23(1)	23/06/2005	13,0	202,0	6,4	11,6	0,7	7,9	0,9	0,4	9,2	0,8	0,1			352,0	0	remissie
23(2)	7/12/2005	13,8	185,0	6,3	12,9	0,8	9,4	0,9	0,4	9,6	0,8	0,2			301,0	0	remissie
23(3)	27/02/2006	13,6	230,0	6,6	11,9	0,8				9,3	0,8				348,0		
	27/03/2006	13,8	204,0	6,9	11,5	0,8	9,8	1,0	0,5	9,1	0,9	0,1			307,0		
	gemiddelde	13,7	217,0	6,8	11,7	0,8	9,8	1,0	0,5	9,2	0,9	0,1			327,5	0	remissie
24	2/01/2006	12,6	233,0	7,3	9,0	0,7	8,4	0,3	0,3	10,2	0,9	0,2			308,0		
	30/01/2006	13,2	228,0	7,5	8,4	0,6	9,4	0,5	0,3	9,8	0,8	7,0			307,0		
	gemiddelde	12,9	230,5	7,4	8,7	0,6	8,9	0,4	0,3	10,0	0,8	3,6			307,5	0	remissie
25	10/10/2005	15,2	268,0	7,7	16,7	1,3	15,3	3,7	0,5		0,9	0,1		2,0	241,0	4	II
26	8/12/2005	10,8	242,0	8,2	26,1	2,1	7,9	0,7	25,0	9,4	1,0	1,6			260,0	0	MGUS
27	29/12/2005	13,5	246,0	8,4	20,5	1,7	22,3	0,4	0,2	10,3	1,1	0,1			342,0	0	MGUS
28	2/01/2006	12,2	289,0	9,8	29,1	2,8	3,3	39,0	<0,2	9,7	1,0	0,1		11,0	238,0		
	3/02/2006	11,1	296,0	9,2	35,4	3,3	3,4	44,9	<0,2	8,9	1,1	0,1			259,0		
	gemiddelde	11,7	292,5	9,5	32,3	3,1	3,4	42,0	<0,2	9,3	1,1	0,1		11,0	248,5	8	II

= buiten de referentiewaarde

Bijlage 2: behandelingsgegevens

Patiënt 1

diagnose: MGUS

behandeling: nooit behandeld

Patiënt 2

diagnose: stadium IIIa
IgA = 58 g/l
Hb = 10 g/dl

behandeling: 30/3/2006 → alkeran (=melfalan) medrol (=methylprednisolon)

moment van MRI: net na 1^{ste} kuur

Patiënt 3

diagnose: niet gekend, werd gesteld in Egypte in 2001
heeft ook hepatitis C

behandeling: melfalan en VAD (in Egypte)
2002 → zometa
eind 2004 → 43% plasmacellen in het beenmerg → 3 kuren VAD
remissie
mei 2005 → hoge dosis cyclofosfamide om stamcellen te mobiliseren (mislukt)
groeifactor om stamcellen te mobiliseren (mislukt)
stopzetten therapie

moment van MRI: remissie

heeft het MR-onderzoek de therapie beïnvloedt? Ja (stopzetten therapie)

Patiënt 4

diagnose: 9/2002
pathologische fractuur linker clavicula
multipele botletsels
IgA = 72,3 g/l; onderdrukt IgG en IgM
plasmacellen in het beenmerg = 55%
13q⁻: prognostisch ongunstig
stadium IIIa

behandeling: 6 kuren VAD → 60% plasmacellen in het beenmerg
4 kuren melfalan (30mg) → 40% plasmacellen in het beenmerg
september 2003 → IgA = 15 g/l; IgG en IgM onderdrukt
3/10/2003 → allogene transplantatie
28/1/2004 → 10% plasmacellen in het beenmerg; IgA genormaliseerd;
botletsel thv linker schouder (PET scan)
radiotherapie (RT) op linker schouder tot 31/08/2005
donor lymfocyten infuus
mei 2004 → 0% plasmacellen in het beenmerg
<0,3 IgA g/l (IgA is onderdrukt)
eind 2004 → Zometa → wordt gestopt door bijwerkingen
juni 2005 → opzetting acromion linker schouder

moment van MRI: 7/10/2005 → RT was reeds afgesloten, de letsels zichtbaar in de humeri
op de WB-MRI zijn waarschijnlijk afkomstig van de RT.
10/03/2006 → bevestigt complete remissie (ook klinisch).

Patiënt 5

diagnose: 9/2004
stadium IIIa IgG κ

behandeling: 9/2004-12/2004 → 4 kuren VAD
Zometa
1/4/2005 → stamcel transplantatie
2/2006 → IgG begint terug op te lopen
3/2006 → velcade

moment van MRI: net voor behandeling met velcade, wanneer er meer ziekte-activiteit was.

Patiënt 6 -

diagnose: 12/2000

behandeling: VAD + autologe stamceltransplantatie
thalidomide tot mei 2005
velcade + doxil
oktober 2005 → velcade + dexamethasone tot november 2005
januari 2006 → alkeran (= melfalan)
allogene transplantatie

moment van MRI: maand na therapie met velcade + dexamethasone

heeft het MR-onderzoek de therapie beïnvloedt? Nee, de therapie met alkeran was al gepland.

Patiënt 7

diagnose: 11/2004
MGUS

behandeling: Zometa
2/2005 → MM stadium I
10/2005 → melfalan medrol : gestart door pijn

moment van MRI: voor de behandeling met melfalan medrol

heeft het MR-onderzoek de therapie beïnvloedt? Nee, volgens het MR-onderzoek was er geen behandeling nodig (MR was juist)

Patiënt 8

diagnose: 1999 → aan de hand van een heupfractuur (lytisch letsel → major criterium)
stadium IIa IgG κ (lage extrafractie)
plasmacellen in het beenmerg = 80%

behandeling: 6 kuren VAD
11/03/2000 → autologe stamcel transplantatie
6/2000-4/2004 → interferon

heeft het MR-onderzoek de therapie beïnvloedt? Nee

Patiënt 9

diagnose: 8/1993
IgA = 33 g/l
plasmacellen in het beenmerg = 32%
stadium IIa

behandeling: VMCPVBAP (alkeran medrol variant)
3 kuren VAD
4/07/1996 → autologe stamceltransplantatie
in remissie tot 1999
daarna interferon en dexamethasone
2000 → stabilisatie progressie
2001 → thalidomide
2002 → dexamethasone en thalidomide
2004 → velcade

Patiënt 10

diagnose: 7/2003
stadium IIIa IgG κ

behandeling: VAD
1/2004 → stamcel transplantatie
daarna beperkte ziekte-activiteit, geen therapie meer

moment van MRI: na behandelingen

Patiënt 11

diagnose: 4/2002
stadium IIa
IgG = 62 g/l; IgM en IgA onderdrukt
plasmacellen in het beenmerg = 20%

behandeling: 5/2002 → thalidomide en dexamethasone (allergische reactie)
dexamethasone
7/2002 → 4 kuren VAD (want geen resultaat met dexamethasone)
IgG = 36 g/l
plasmacellen in het beenmerg = 10%
melfalan tot 9/2003
cyclofosfamide om stamcellen te mobiliseren (mislukt)
1/2004 → remissie (maar wel nog anemie)
4/2005 → IgG = 50 g/l
5/2005 → velcade
8/2005-9/2005 → dexamethasone en velcade
IgG = 26,7 g/l
plasmacellen in het beenmerg = 10%
11/2005 → stamcellen gemobiliseerd en autologe stamceltransplantatie
1/2006 → IgG = 20 g/l; 4 % plasmacellen in het beenmerg
in remissie

moment van MRI: tijdens behandeling met dexamethasone en velcade

heeft het MR-onderzoek de therapie beïnvloedt? Ja, daarna is er gestopt met de behandeling en een autologe stamceltransplantatie uitgevoerd.

Patiënt 12

diagnose: 1998
stadium II

behandeling: 6 kuren VAD
dubbele autologe stamceltransplantatie
3/1999-7/2005 → interferon
MM-activiteit stijgt
eind 2005 → VAD

Patiënt 13

diagnose: (1988: ovarium carcinoom)
2000 → MM
stadium III
IgG = 92 g/l

behandeling: 2001 → stamceltransplantatie
2002 → toename extrafractie
9/2002 → zometa en thalidomide

IgG = 65 g/l
2/2004-7/2004 → bortezomib
9/2004 → zometa en bortezomib
1/2005-2/2005 → dexamethasone
5/2005 → VAD (na 4 kuren geen resultaat)

moment van MRI: nog steeds in stadium III

Patiënt 14

diagnose: 7/2004
banale extrafractie
plasmacellen in het beenmerg = 3%

behandeling: geen behandeling

Patiënt 15

diagnose: 12/2000
stadium III

behandeling: 4/2001 VAD gevolgd door een allogene minitransplantatie
remissie

moment van MRI: in remissie

Patiënt 16

diagnose: plasmacellen in het beenmerg = 47%
botletsels
lichte keten ziekte (Bence Joneseiwitten in de urine (4,5g/24u))

behandeling: geen behandeling

moment van MRI: stadium IIa

Patiënt 17

diagnose: 2002
extrafractie

behandeling: niet veel over geweten, woont in Bolivië
grotendeels alkeran medrol

patiënt 18

diagnose: 7/1999
stadium IIIa
inzakkingsfractuur D7
plasmacellen in het beenmerg = 26%

behandeling: 4 kuren VAD en een hoge dosis cyclofosfamide
30/1/2000 → stamceltransplantatie
eind 2000-12/2001 → interferon
thalidomide (korte tijd interferon samen genomen met thalidomide)
remissie

moment van MRI: in remissie

Patiënt 19

diagnose: 1994
MGUS (geëvolueerd naar MM)

behandeling: 2004 → melfalan medrol
4/2005
IgG = 36g/l; IgA en IgM onderdrukt
Hb = 11,7 (discrete anemie)
5/2005-8/2005 → 4 kuren VAD
in remissie
23/1/2006 → autologe stamceltransplantatie

moment van MRI: in remissie

Patiënt 20

diagnose: 2/2006
stadium IIIa

behandeling: 4 kuren VAD

Patiënt 21

diagnose: 3/1994
stadium Ia
niet-secreterend myeloom (onderdrukking van alle 3 de Ig's)
prognostisch gunstig

behandeling: botletsel 1996 → VBAPVMCP tot 10/1996
daarna interferon tot 2000
8/2000 → bisfosfonaten (eerst aredia later zometa)
6/2002 → recidief → tot eind 2002 melfalan (5 kuren)
4/2003-8/2005 → thalidomide
8/2005 → VAD
16/1/2006 → in remissie (door sternale punctie)

moment van MRI: onder behandeling van thalidomide en 2^{de} onderzoek in remissie

heeft het MR-onderzoek de therapie beïnvloedt? Ja, door het MRI-onderzoek is er overgeschakeld van thalidomide naar VAD.

Patiënt 22

diagnose: 4/2006
SMM→ MGUS
plasmacellen in het beenmerg = 20%
IgG κ

Patiënt 23

diagnose: 1/2004
fractuur van D12
plasmacellen in het beenmerg = 30%
stadium II
discrete anemie
normale cytogenetica
IgG, IgM en IgA onderdrukt → niet-secretoir MM

behandeling: 1/4/2004-8/2004 → dexamethasone en thalidomide
8/2004-1/2006 → enkel thalidomide
normalisatie Ig's
in remissie

op moment van MRI: 1^{ste} 2 onderzoeken onder behandeling met thalidomide; 3^{de} onderzoek in remissie

Patiënt 24

diagnose: 2002
MGUS → 5/2005 MM stadium III

behandeling: 4/2005 → radiotherapie gevolgd door VAD
10/2005 → stamceltransplantatie

Patiënt 25

diagnose: 4/2004
niet-secretoir myeloom

behandeling: 2004 → dexamethasone en thalidomide
9/2004-10/2005 → thalidomide
sindsdien niet meer behandeld

Patiënt 26

diagnose: MGUS
normale cytogenetica

Patiënt 27

diagnose: 6/2004
non-hodgkin lymfoom (NHL)
MGUS

behandeling: R-chop (voor NHL) tot 11/2004

op moment van MRI: MGUS

Patiënt 28

diagnose: 12/2005
stadium Ia
MM IgA
plasmacellen in het beenmerg = 12%
normale cytogenetica

behandeling: geen behandeling

Bijlage 3: kwantitatieve informatie DCE-MRI

Patiënt 1

TA: 0,83

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	12,80	17,43	127,60	22,41	130,80	37,35	121,50	94,62	4,47	91,60	180,10	4,98	19,92	14,94
spier	50,00	19,09	62,50	38,18	76,40	99,60	76,40	99,60	1,00	0,00	1,31	19,09	80,51	61,42
L5	53,70	23,24	56,20	41,50	60,10	99,60	60,10	99,60	0,24	-20,00	0,25	18,26	76,36	58,10
L4	48,70	26,56	51,70	41,50	55,00	99,60	55,00	99,60	0,24	-20,10	0,41	14,94	73,04	58,10
L3	46,60	22,41	52,30	39,84	55,90	97,94	55,90	97,94	0,35	-17,10	0,70	17,43	75,53	58,10
L2	49,90	23,24	56,70	39,84	61,90	92,96	61,90	92,96	0,45	-14,40	0,82	16,60	69,72	53,12
L1	50,00	15,77	59,70	39,84	64,60	77,19	64,50	92,13	0,55	-11,80	0,81	24,07	61,42	37,35
D12	53,00	16,60	64,90	39,84	70,40	93,79	70,30	99,60	0,66	-9,00	0,97	23,24	77,19	53,95
D11	61,50	18,26	77,60	49,80	79,40	63,08	79,60	99,60	0,68	-8,50	0,83	31,54	44,82	13,28
D10	70,40	16,60	87,00	49,80	89,40	65,57	89,50	99,60	0,72	-7,40	0,71	33,20	48,97	15,77
gem	54,23	20,34	63,26	42,75	67,09	86,22	67,10	97,63	0,49	-13,54	0,69	22,41	65,88	43,47

Patiënt 2

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	5,40	8,20	106,60	12,30	106,60	12,30	88,80	97,58	5,62	83,20	457,09	4,10	4,10	0
spier	40,20	16,40	50,80	31,98	58,20	96,76	58,20	96,76	1,00	0,00	1,69	15,58	80,36	64,78
S1	59,70	12,30	97,30	22,96	105,80	31,98	97,60	97,58	2,56	28,10	5,91	10,66	19,68	9,02
L5	42,30	14,76	52,40	22,96	57,70	35,26	57,50	97,58	0,86	-2,60	2,91	8,20	20,50	12,3
L4	21,20	11,48	39,00	22,14	46,70	35,26	46,00	98,40	1,42	7,50	7,88	10,66	23,78	13,12
L3	19,30	11,48	56,50	24,60	64,10	33,62	54,40	98,40	2,49	26,80	14,69	13,12	22,14	9,02
L2	20,40	11,48	60,20	22,96	65,50	32,80	57,10	98,40	2,51	27,10	16,99	11,48	21,32	9,84
L1	19,70	11,48	73,00	25,42	76,90	32,80	63,60	97,58	3,18	39,20	19,41	13,94	21,32	7,38
D12	25,20	11,48	79,20	23,78	91,10	32,80	6,60	98,40	3,66	47,90	17,42	12,30	21,32	9,02
D11	28,30	11,48	93,10	23,78	104,40	32,80	85,10	98,40	4,23	58,10	18,62	12,30	21,32	9,02
D10	25,60	10,66	97,50	22,14	110,60	33,62	92,70	97,58	4,72	67,00	24,47	11,48	22,96	11,48
D9	33,40	11,48	112,10	22,14	128,50	32,80	108,10	97,58	5,28	77,10	22,10	10,66	21,32	10,66
D8	31,80	12,30	94,70	22,14	109,60	31,98	94,60	97,58	4,32	59,80	20,10	9,84	19,68	9,84
D7	50,00	13,94	114,80	22,96	129,40	33,62	115,00	98,40	4,41	61,40	14,37	9,02	19,68	10,66
gem	31,41	12,03	80,82	23,17	90,86	33,28	73,19	97,99	3,30	41,45	15,41	11,14	21,25	10,11

Patiënt 3

TA: 0,68

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(nm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	9,00	8,16	79,30	11,56	92,30	32,64	67,20	81,60	3,04	55,90	229,74	3,40	24,48	21,08
spier	59,10	13,60	73,60	25,84	86,50	81,60	86,50	81,60	1,00	0,00	2,00	12,24	68,00	55,76
L5	22,30	14,28	27,70	27,20	29,80	66,64	27,80	81,60	0,27	-19,90	1,87	12,92	52,36	39,44
L4	18,30	12,92	22,00	25,84	24,50	81,60	24,50	81,60	0,23	-21,20	1,56	12,92	68,68	55,76
L3	20,70	13,60	23,70	24,48	26,80	74,80	26,60	81,60	0,22	-21,30	1,33	10,88	61,20	50,32
L2	22,90	12,92	28,50	27,88	31,30	50,32	31,10	81,60	0,31	-19,00	1,63	14,96	37,40	22,44
L1	27,50	13,60	33,00	27,20	35,00	81,60	35,00	81,60	0,27	-19,90	1,47	13,60	68,00	54,40
D12	33,40	14,28	42,40	27,20	46,70	76,84	46,60	81,60	0,49	-14,10	2,09	12,92	62,56	49,64
D11	39,60	12,24	51,20	28,56	56,30	68,00	52,40	81,60	0,61	-10,70	1,79	16,32	55,76	39,44
D10	40,00	12,24	52,20	25,16	55,80	37,40	53,20	81,60	0,58	-11,60	2,36	12,92	25,16	12,24
D9	45,10	13,60	53,50	24,48	56,00	34,00	55,80	81,60	0,40	-16,50	1,71	10,88	20,40	9,52
D8	27,60	10,88	44,60	29,92	52,70	81,60	52,70	81,60	0,92	-2,30	3,23	19,04	70,72	51,68
D7	37,20	12,24	46,10	25,16	49,00	34,00	44,90	81,60	0,43	-15,60	1,85	12,92	21,76	8,84
D6	39,70	10,88	52,20	28,56	56,50	48,96	54,50	81,60	0,61	-10,60	1,78	17,68	38,08	20,40
D5	32,80	10,88	44,70	25,84	48,70	76,84	47,00	81,60	0,58	-11,50	2,43	14,96	65,96	51,00
gem	31,32	12,66	40,14	26,73	43,78	62,51	42,47	81,60	0,45	-14,94	1,93	14,07	49,85	35,78

Patiënt 4(1)

TA: 0,54

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(nm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	5,90	7,56	112,30	9,72	116,50	26,46	107,10	64,80	4,89	88,00	834,90	2,16	18,90	16,74
spier	40,90	10,80	50,70	20,52	63,50	64,26	63,50	64,26	1,00	0,00	2,47	9,72	53,46	43,74
S1	49,80	10,80	57,20	19,44	62,30	38,34	60,60	61,02	0,55	-10,10	1,72	8,64	27,54	18,90
L5	40,90	10,26	48,70	19,44	52,60	31,32	50,50	63,72	0,52	-10,90	2,08	9,18	21,06	11,88
L4	34,10	10,80	40,50	16,20	46,70	29,16	44,50	63,72	0,56	-10,00	3,48	5,40	18,36	12,96
L3	37,00	10,80	42,90	17,28	49,10	29,16	47,10	64,26	0,54	-10,50	2,46	6,48	18,36	11,88
L2	32,90	9,18	41,00	17,28	51,10	37,80	47,20	64,80	0,81	-4,40	3,04	8,10	28,62	20,52
L1	32,30	11,34	44,10	19,44	54,70	37,80	48,60	64,80	0,99	-0,20	4,51	8,10	26,46	18,36
D12	42,20	11,34	53,50	17,28	65,90	24,84	58,10	64,80	1,05	1,10	4,51	5,94	13,50	7,56
D11	44,70	10,26	59,30	17,28	72,30	40,50	63,20	64,80	1,22	5,00	4,65	7,02	30,24	23,22
D10	52,60	10,26	66,20	17,82	73,00	46,98	70,10	64,80	0,90	-2,20	3,42	7,56	36,72	29,16
D9	48,30	10,26	63,20	17,82	71,70	38,72	66,20	64,80	1,04	0,80	4,08	7,56	28,46	20,90
D8	61,10	11,34	74,90	18,36	81,90	44,23	82,40	64,26	0,92	-1,80	3,22	7,02	32,89	25,87
gem	43,26	10,60	53,77	17,97	61,94	36,26	58,05	64,16	0,83	-3,93	3,38	7,36	25,65	18,29

Patiënt 4(2)

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
aorta	5,00	13,12	118,80	17,22	118,80	17,22	114,30	98,40	4,91	90,60	555,12	4,10	4,10	0,00
spier	46,10	22,96	57,00	44,28	69,30	97,58	69,30	97,58	1,00	0,00	1,11	21,32	74,62	53,30
L5	42,50	19,68	51,20	41,00	52,10	47,56	52,10	98,40	0,41	-13,60	0,96	21,32	27,88	6,56
L4	37,20	19,68	48,60	45,92	49,30	51,66	49,10	96,76	0,52	-11,10	1,17	26,24	31,98	5,74
L3	40,20	18,86	50,00	39,36	51,60	50,02	51,90	98,40	0,49	-11,80	1,19	20,50	31,16	10,66
L2	41,10	18,86	55,70	42,64	58,50	56,58	57,70	98,40	0,75	-5,80	1,49	23,78	37,72	13,94
L1	39,10	18,86	56,60	41,00	62,00	71,34	62,00	98,40	0,99	-0,30	2,02	22,14	52,48	30,34
D12	50,20	18,86	63,40	41,00	66,60	47,56	66,40	97,58	0,71	-6,80	1,19	22,14	28,70	6,56
D11	53,10	18,86	71,30	42,64	74,30	57,40	74,50	95,94	0,91	-2,00	1,44	23,78	38,54	14,76
D10	58,60	18,86	78,60	45,92	80,70	59,86	80,50	97,58	0,95	-1,10	1,26	27,06	41,00	13,94
gem	45,25	19,07	59,43	42,44	61,89	55,25	61,78	97,68	0,72	-6,56	1,34	23,37	36,18	12,81

Patiënt 5

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
aorta	5,10	9,02	74,00	12,30	74,00	12,30	67,20	98,40	2,78	44,10	411,88	3,28	3,28	0,00
spier	39,50	13,94	51,50	21,32	64,30	96,76	64,30	96,76	1,00	0,00	4,12	7,38	82,82	75,44
S2	67,30	13,94	86,40	24,60	88,90	29,52	85,90	96,76	0,87	-3,20	2,66	10,66	15,58	4,92
S1	40,10	13,94	53,00	23,78	55,00	31,16	51,80	98,40	0,60	-9,90	3,27	9,84	17,22	7,38
L5	35,00	13,12	46,30	24,60	47,30	31,16	44,50	97,58	0,50	-12,50	2,81	11,48	18,04	6,56
L4	25,60	13,12	38,00	21,32	39,10	31,98	35,90	95,12	0,54	-11,30	5,91	8,20	18,86	10,66
L3	25,30	13,12	38,30	22,96	40,10	32,80	37,30	97,58	0,60	-10,00	5,22	9,84	19,68	9,84
L2	27,50	13,12	42,30	22,96	43,20	32,80	40,00	97,58	0,63	-9,10	5,47	9,84	19,68	9,84
L1	29,10	13,12	45,50	23,78	47,30	30,34	43,50	96,76	0,73	-6,60	5,29	10,66	17,22	6,56
D12	37,10	13,12	53,50	23,78	57,10	32,80	52,90	96,76	0,81	-4,80	4,15	10,66	19,68	9,02
D11	41,30	11,48	63,50	23,78	67,20	30,34	61,60	97,58	1,04	1,10	4,37	12,30	18,86	6,56
D10	44,10	11,48	65,10	23,78	67,50	30,34	63,20	97,58	0,94	-1,40	3,87	12,30	18,86	6,56
gem	33,90	12,85	49,50	23,42	51,53	31,52	47,86	97,22	0,73	-6,77	4,48	10,58	18,37	7,79

Patiënt 6

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	7,00	16,40	111,80	19,68	111,80	19,68	105,10	94,30	6,55	88,80	456,45	3,28	3,28	0,00
spier	35,50	18,04	41,60	47,56	51,50	98,40	51,50	98,40	1,00	0,00	0,58	29,52	80,36	50,84
S1	32,40	21,32	54,20	37,72	60,90	53,30	60,20	94,30	1,78	12,50	4,10	16,40	31,98	15,58
L5	23,50	22,14	38,90	39,36	44,50	61,50	44,30	93,48	1,31	5,00	3,81	17,22	39,36	22,14
L4	21,10	19,68	36,20	40,18	39,30	53,30	38,80	97,58	1,14	2,20	3,49	20,50	33,62	13,12
L3	20,20	19,68	38,50	44,28	40,60	62,32	40,70	97,58	1,28	4,40	3,68	24,60	42,64	18,04
L2	22,90	19,68	43,90	41,00	45,80	50,02	45,80	98,40	1,43	6,90	4,30	21,32	30,34	9,02
L1	27,90	20,50	42,60	33,62	52,10	67,24	52,00	96,76	1,51	8,20	4,02	13,12	46,74	33,62
D12	34,20	18,86	52,10	36,90	58,70	67,24	58,70	95,94	1,53	8,50	2,90	18,04	48,38	30,34
D11	37,00	18,86	57,10	32,80	72,10	97,58	72,10	97,58	2,19	19,10	3,90	13,94	78,72	64,78
D10	41,60	20,50	63,90	34,44	76,70	95,12	76,70	95,12	2,19	19,10	3,85	13,94	74,62	60,68
gem	28,98	20,14	47,49	37,81	54,52	67,51	54,37	96,30	1,60	9,54	3,78	17,68	47,38	29,70

Patiënt 7

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	13,10	16,40	109,70	23,78	112,50	58,22	104,70	96,76	5,43	81,10	99,92	7,38	41,82	34,44
spier	50,00	35,26	63,80	68,06	68,30	95,12	68,30	95,12	1,00	0,00	0,84	32,80	59,86	27,06
S1	62,60	27,06	77,40	41,00	83,00	87,74	82,70	95,12	1,11	2,10	1,70	13,94	60,68	46,74
L5	45,30	28,70	54,00	41,00	58,00	70,52	65,90	96,76	0,69	-5,60	1,56	12,30	41,82	29,52
L4	33,80	27,06	41,60	39,36	44,20	62,32	43,90	96,76	0,57	-7,90	1,88	12,30	35,26	22,96
L3	42,20	27,06	52,80	41,82	54,70	61,50	53,90	94,30	0,68	-5,80	1,70	14,76	34,44	19,68
L2	45,40	25,42	55,70	40,18	59,00	53,30	58,70	91,02	0,74	-4,70	1,54	14,76	27,88	13,12
L1	50,90	24,60	62,70	40,18	65,80	72,16	65,30	92,66	0,81	-3,40	1,49	15,58	47,56	31,98
D12	50,30	25,42	64,80	40,18	67,80	55,76	66,80	95,94	0,96	-0,80	1,95	14,76	30,34	15,58
D11	51,50	22,96	66,70	40,18	70,40	67,24	69,70	94,30	1,03	0,60	1,71	17,22	44,28	27,06
D10	52,30	23,78	67,80	37,72	71,00	53,30	70,50	92,66	1,02	0,40	2,13	13,94	29,52	15,58
D9	48,20	22,96	63,80	39,36	66,70	61,50	65,70	95,94	1,01	0,20	1,97	16,40	38,54	22,14
D8	47,80	25,42	63,90	39,36	66,50	59,04	65,30	95,94	1,02	0,40	2,42	13,94	33,62	19,68
D7	51,50	22,14	66,40	39,36	68,50	58,22	68,10	95,12	0,93	-1,30	1,68	17,22	36,08	18,86
gem	48,48	25,22	61,47	39,98	64,63	63,55	64,71	94,71	0,88	-2,15	1,81	14,76	38,34	23,58

Patiënt 8

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(nm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	5,30	9,84	96,00	13,94	96,60	21,32	61,60	94,30	9,82	82,00	417,40	4,10	11,48	7,38
spier	57,50	11,48	63,70	26,24	66,80	95,94	66,80	95,94	1,00	0,00	0,73	14,76	84,46	69,70
L5	32,70	14,76	41,20	26,24	43,70	33,62	39,80	97,58	1,18	1,70	2,26	11,48	18,86	7,38
L4	30,50	12,30	37,50	23,78	40,30	32,80	36,40	96,76	1,05	0,50	2,00	11,48	20,50	9,02
L3	26,00	14,76	34,00	24,60	37,20	33,62	32,40	98,40	1,20	1,90	3,13	9,84	18,86	9,02
L2	30,00	15,58	36,40	24,60	39,90	33,62	35,40	98,40	1,06	0,60	2,37	9,02	18,04	9,02
L1	28,60	13,94	36,80	24,60	40,80	30,34	36,40	97,58	1,31	2,90	2,69	10,66	16,40	5,74
D12	38,70	13,94	47,80	24,60	53,70	34,44	46,80	98,40	1,61	5,70	2,21	10,66	20,50	9,84
D11	44,40	14,76	57,90	25,42	62,50	33,62	54,90	97,58	1,95	8,80	2,85	10,66	18,86	8,20
D10	42,90	14,76	58,80	25,42	62,40	33,62	56,80	97,58	2,10	10,20	3,48	10,66	18,86	8,20
D9	46,70	14,76	59,10	23,78	62,10	29,52	57,30	97,58	1,66	6,10	2,94	9,02	14,76	5,74
D8	41,70	14,76	51,40	22,96	55,70	34,44	50,10	98,40	1,51	4,70	2,84	8,20	19,68	11,48
D7	35,90	14,76	48,00	22,96	52,30	35,26	47,00	96,76	1,76	7,10	4,11	8,20	20,50	12,30
D6	37,20	13,94	49,00	24,60	52,20	32,80	46,20	96,76	1,61	5,70	2,98	10,66	18,86	8,20
D5	42,80	12,30	54,20	22,14	60,20	30,34	53,80	96,76	1,87	8,10	2,71	9,84	18,04	8,20
D4	38,60	14,76	55,40	25,42	60,90	34,44	52,50	98,40	2,40	13,00	4,08	10,66	19,68	9,02
D3	50,80	10,66	64,10	24,60	69,90	37,72	62,40	95,94	2,05	9,80	1,88	13,94	27,06	13,12
gem	37,83	14,05	48,77	24,38	52,92	33,35	47,21	97,53	1,62	5,79	2,83	10,33	19,30	8,97

Patiënt 9

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(nm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	6,00	8,20	125,60	10,66	125,60	10,66	113,80	98,40	8,48	105,50	810,30	2,46	2,46	0
spier	42,00	18,04	51,90	32,80	56,10	95,94	56,10	95,94	1,00	0,00	1,60	14,76	77,90	63,14
L5	59,60	15,58	86,50	25,42	91,30	34,44	86,50	98,40	2,25	17,60	4,59	9,84	18,86	9,02
L4	43,10	15,58	63,90	26,24	66,00	30,34	62,20	98,40	1,62	8,80	4,53	10,66	14,76	4,1
L3	40,10	16,40	57,70	24,60	61,30	34,44	57,80	97,58	1,50	7,10	5,35	8,20	18,04	9,84
L2	40,20	14,76	62,60	25,42	65,60	33,62	60,20	97,58	1,80	11,30	5,23	10,66	18,86	8,2
L1	46,80	16,40	71,00	26,24	73,60	33,62	68,40	97,58	1,90	12,70	5,26	9,84	17,22	7,38
D12	48,20	13,94	80,70	26,24	83,20	31,16	77,40	97,58	2,48	20,90	5,48	12,30	17,22	4,92
D11	49,70	13,12	87,40	25,42	91,40	32,80	85,50	98,40	2,96	27,60	6,17	12,30	19,68	7,38
D10	50,30	13,12	88,20	25,42	91,40	32,80	84,30	98,40	2,91	27,00	6,13	12,30	19,68	7,38
D9	50,20	13,94	87,90	27,06	90,90	34,44	84,20	97,58	2,89	26,60	5,72	13,12	20,50	7,38
D8	54,00	13,94	83,30	23,78	93,20	36,08	87,10	98,40	2,78	25,10	5,51	9,84	22,14	12,3
D7	62,70	13,12	98,20	26,24	101,30	36,08	96,50	97,58	2,74	24,50	4,32	13,12	22,96	9,84
D6	54,70	13,12	95,70	27,06	99,70	41,00	93,10	98,40	3,19	30,90	5,38	13,94	27,88	13,94
gem	49,97	14,42	80,26	25,76	84,08	34,24	78,60	97,99	2,42	20,01	5,30	11,34	19,82	8,47

Patiënt 11

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	$\Delta SI_{(bn-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
aorta	7,60	9,02	82,50	13,94	82,50	13,94	82,50	98,40	2,55	45,50	200,31	4,92	4,92	0,00
spier	38,10	14,76	59,90	26,24	67,50	73,80	66,40	98,40	1,00	0,00	4,98	11,48	59,04	47,56
L5	32,50	13,12	46,90	19,68	51,60	24,60	46,00	98,40	0,65	-10,30	6,75	6,56	11,48	4,92
L4	34,90	13,12	50,90	19,68	54,80	23,78	50,40	98,40	0,68	-9,50	6,99	6,56	10,66	4,10
L3	37,20	13,12	56,70	19,68	61,20	22,96	52,70	98,40	0,82	-5,40	7,99	6,56	9,84	3,28
L2	35,30	10,66	63,40	21,32	66,00	23,78	54,60	98,40	1,04	1,30	7,47	10,66	13,12	2,46
L1	43,10	13,12	71,00	19,68	75,20	24,60	65,80	98,40	1,09	2,70	9,87	6,56	11,48	4,92
D12	47,10	13,12	77,00	18,86	84,10	24,60	73,40	98,40	1,26	7,60	11,06	5,74	11,48	5,74
D11	42,70	11,48	88,30	19,68	93,60	23,78	79,10	98,40	1,73	21,50	13,02	8,20	12,30	4,10
D10	49,00	12,30	84,90	18,04	93,70	22,14	81,80	98,40	1,52	15,30	12,76	5,74	9,84	4,10
D9	42,10	12,30	81,60	18,86	88,50	22,96	73,50	98,40	1,58	17,00	14,30	6,56	10,66	4,10
D8	46,60	12,30	90,90	18,86	100,50	24,60	83,50	98,40	1,83	24,50	14,49	6,56	12,30	5,74
D7	24,80	13,12	55,70	19,68	65,60	28,70	56,70	98,40	1,39	11,40	18,99	6,56	15,58	9,02
D6	56,70	13,12	103,90	18,04	108,10	21,32	85,60	98,40	1,75	22,00	16,92	4,92	8,20	3,28
D5	59,50	11,48	103,80	18,04	109,80	22,14	96,90	98,40	1,71	20,90	11,35	6,56	10,66	4,10
gem	42,42	12,49	75,00	19,24	80,98	23,84	69,23	98,40	1,31	9,15	11,69	6,75	11,35	4,60

Patiënt 12

TA:0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	$\Delta SI_{(bn-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
aorta	6,50	12,30	91,50	16,40	92,10	20,50	86,10	98,40	4,22	65,30	318,95	4,10	8,20	4,10
spier	49,30	24,60	57,80	44,28	69,60	98,40	69,60	98,40	1,00	0,00	0,88	19,68	73,80	54,12
S1	71,60	20,50	91,70	30,34	99,10	36,90	92,60	95,12	1,35	7,20	2,85	9,84	16,40	6,56
L5	37,10	18,04	54,80	31,98	59,30	41,82	55,10	96,76	1,09	1,90	3,42	13,94	23,78	9,84
L4	27,30	15,58	43,10	31,16	46,60	36,08	42,30	95,94	0,95	-1,00	3,71	15,58	20,50	4,92
L3	23,50	17,22	45,80	33,62	46,70	38,54	40,30	97,58	1,14	2,90	5,79	16,40	21,32	4,92
L2	23,50	16,40	38,40	24,60	52,60	36,90	44,90	97,58	1,43	8,80	7,73	8,20	20,50	12,30
L1	25,20	17,22	52,20	29,52	58,50	36,08	49,70	97,58	1,64	13,00	8,71	12,30	18,86	6,56
D12	25,60	17,22	68,70	30,34	72,60	33,62	58,80	97,58	2,32	26,70	12,83	13,12	16,40	3,28
D11	29,60	16,40	71,80	26,24	83,70	33,62	67,50	97,58	2,67	33,80	14,49	9,84	17,22	7,38
D10	33,30	16,40	82,30	27,06	97,10	34,44	77,80	97,58	3,14	43,50	13,80	10,66	18,04	7,38
D9	36,10	14,76	97,30	26,24	110,30	34,44	85,20	97,58	3,66	53,90	14,77	11,48	19,68	8,20
D8	34,50	14,76	94,40	26,24	105,30	34,44	80,40	95,12	3,49	50,50	15,12	11,48	19,68	8,20
gem	33,39	16,77	67,32	28,85	75,62	36,08	63,15	96,91	2,08	21,93	9,39	12,08	19,31	7,23

Patiënt 13

TA: 0,72

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
aorta	9,90	9,36	106,50	12,24	108,40	15,84	99,00	84,96	3,94	73,50	338,80	2,88	6,48	3,60
spier	45,10	14,40	65,40	66,96	70,10	85,68	70,10	85,68	1,00	0,00	0,86	52,56	71,28	18,72
S1	22,90	12,96	54,00	16,56	74,30	23,04	57,10	86,40	2,06	26,40	37,72	3,60	10,08	6,48
L5	16,60	12,24	35,90	16,56	51,40	23,04	41,40	86,40	1,39	9,80	26,91	4,32	10,80	6,48
L4	15,50	12,24	29,60	15,84	43,50	23,04	37,70	86,40	1,12	3,00	25,27	3,60	10,80	7,20
L3	13,30	11,52	27,30	15,12	46,80	22,32	36,80	86,40	1,34	8,50	29,24	3,60	10,80	7,20
L2	16,50	11,52	38,20	15,84	56,80	21,60	44,90	86,40	1,61	15,30	30,44	4,32	10,08	5,76
L1	16,40	11,52	52,50	16,56	68,60	21,60	52,70	85,68	2,09	27,20	43,67	5,04	10,08	5,04
D12	19,60	10,08	56,20	16,56	72,80	20,88	57,00	84,96	2,13	28,20	28,82	6,48	10,80	4,32
D11	22,30	10,80	57,50	15,12	85,60	20,88	63,10	84,96	2,53	38,30	36,54	4,32	10,08	5,76
D10	23,10	10,08	63,40	15,84	88,10	21,60	70,90	85,68	2,60	40,00	30,29	5,76	11,52	5,76
D9	22,50	10,80	64,00	15,84	89,90	21,60	67,70	85,68	2,70	42,40	36,60	5,04	10,80	5,76
D8	21,30	10,80	54,90	15,12	82,40	20,88	64,80	84,96	2,44	36,10	36,52	4,32	10,08	5,76
D7	27,00	10,80	83,10	15,12	114,00	21,60	89,40	86,40	3,48	62,00	48,10	4,32	10,80	6,48
D6	24,10	10,80	87,90	18,00	101,30	20,88	78,20	86,40	3,09	52,20	36,77	7,20	10,08	2,88
D5	21,80	11,52	68,60	15,12	103,90	20,16	76,50	84,96	3,28	57,10	59,63	3,60	8,64	5,04
D4	22,00	9,36	83,10	15,84	110,40	20,16	83,40	86,40	3,54	63,40	42,86	6,48	10,80	4,32
gem	20,33	11,14	57,08	15,94	79,32	21,55	61,44	85,87	2,36	33,99	36,63	4,80	10,42	5,62

Patiënt 14

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	$\Delta SI_{(bm-sp)}$	slope	$\Delta T_{(bp-start)}$	$\Delta T_{(max-start)}$	$\Delta T_{(max-bp)}$
aorta	3,30	12,30	70,00	14,76	70,00	14,76	57,80	98,40	5,61	54,80	821,63	2,46	2,46	0,00
spier	39,20	18,04	46,50	33,62	51,10	98,40	51,10	98,40	1,00	0,00	1,20	15,58	80,36	64,78
L5	26,80	17,22	40,00	36,90	42,90	54,12	42,70	97,58	1,35	4,20	2,50	19,68	36,90	17,22
L4	22,60	17,22	33,90	36,90	35,90	48,38	36,10	96,76	1,12	1,40	2,54	19,68	31,16	11,48
L3	23,30	16,40	35,70	36,90	37,70	50,02	37,80	96,76	1,21	2,50	2,60	20,50	33,62	13,12
L2	25,40	18,04	39,00	36,90	41,20	49,20	41,00	97,58	1,33	3,90	2,84	18,86	31,16	12,30
L1	25,60	16,40	39,40	34,44	44,10	51,66	44,00	97,58	1,55	6,60	2,99	18,04	35,26	17,22
D12	26,20	16,40	40,10	34,44	45,40	49,20	45,60	96,76	1,61	7,30	2,94	18,04	32,80	14,76
D11	29,80	18,04	47,60	35,26	52,10	49,20	52,00	97,58	1,87	10,40	3,47	17,22	31,16	13,94
D10	34,50	18,04	53,50	31,16	61,80	47,56	61,70	97,58	2,29	15,40	4,20	13,12	29,52	16,40
D9	36,70	15,58	56,70	30,34	67,10	50,02	67,10	96,76	2,55	18,50	3,69	14,76	34,44	19,68
gem	27,88	17,04	42,88	34,80	47,58	49,93	47,56	97,22	1,66	7,80	3,09	17,77	32,89	15,12

Patiënt 15

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmi-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	7,00	13,12	81,00	17,22	85,70	27,88	79,00	97,58	3,09	53,20	257,84	4,10	14,76	10,66
spier	41,90	21,32	59,70	32,80	67,40	97,58	67,40	97,58	1,00	0,00	3,70	11,48	76,26	64,78
S1	50,70	18,86	64,30	32,80	68,30	45,92	66,70	97,58	0,69	-7,90	1,92	13,94	27,06	13,12
L5	40,50	20,50	50,10	32,80	52,60	42,64	51,70	95,94	0,47	-13,40	1,93	12,30	22,14	9,84
L4	34,70	22,14	44,60	33,62	48,80	51,66	49,30	96,76	0,55	-11,40	2,49	11,48	29,52	18,04
L3	39,10	22,96	49,00	32,80	52,00	45,10	51,90	96,76	0,51	-12,60	2,57	9,84	22,14	12,30
L2	33,70	22,14	46,10	32,80	48,70	42,64	49,10	96,76	0,59	-10,50	3,45	10,66	20,50	9,84
L1	41,00	22,96	49,60	29,52	57,00	45,10	54,30	97,58	0,63	-9,50	3,20	6,56	22,14	15,58
D12	44,50	22,14	56,00	32,80	60,50	49,20	58,90	95,12	0,63	-9,50	2,42	10,66	27,06	16,40
D11	36,80	19,68	52,20	32,80	56,30	47,56	53,90	98,40	0,76	-6,00	3,19	13,12	27,88	14,76
D10	44,90	20,50	59,30	34,44	62,30	50,02	62,00	97,58	0,68	-8,10	2,30	13,94	29,52	15,58
D9	36,90	19,68	51,20	32,80	56,30	45,92	54,60	96,76	0,76	-6,10	2,95	13,12	26,24	13,12
D8	30,80	20,50	40,70	32,80	45,30	53,30	45,30	95,12	0,57	-11,00	2,61	12,30	32,80	20,50
D7	27,60	19,68	33,30	29,52	37,00	41,00	36,90	97,58	0,37	-16,10	2,10	9,84	21,32	11,48
gem	38,43	20,98	49,70	32,73	53,76	46,67	52,88	96,83	0,60	-10,18	2,59	11,48	25,69	14,21

Patiënt 16

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmi-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	4,80	11,48	127,10	14,76	127,50	45,92	124,40	95,12	4,34	94,40	776,80	3,28	34,44	31,16
spier	51,60	13,12	59,40	28,70	79,90	94,30	79,90	94,30	1,00	0,00	0,97	15,58	81,18	65,60
S1	55,70	13,94	76,00	20,50	89,90	29,52	82,60	95,12	1,21	5,90	5,56	6,56	15,58	9,02
L5	42,20	13,12	61,80	21,32	71,40	29,52	65,40	93,48	1,03	0,90	5,66	8,20	16,40	8,20
L4	37,10	11,48	58,60	21,32	66,40	32,80	62,40	95,12	1,04	1,00	5,89	9,84	21,32	11,48
L3	37,40	10,66	55,60	20,50	66,10	34,44	63,10	93,48	1,01	0,40	4,95	9,84	23,78	13,94
L2	35,60	11,48	56,80	21,32	67,70	32,80	66,10	94,30	1,13	3,80	6,05	9,84	21,32	11,48
L1	36,40	11,48	54,30	20,50	64,50	32,80	63,20	94,30	0,99	-0,20	5,45	9,02	21,32	12,30
D12	39,50	11,48	58,60	19,68	70,00	34,44	70,70	94,30	1,08	2,20	5,90	8,20	22,96	14,76
D11	44,80	13,12	61,30	21,32	72,40	77,90	71,60	87,74	0,98	-0,70	4,49	8,20	64,78	56,58
gem	41,09	12,10	60,38	20,81	71,05	38,03	68,14	93,48	1,06	1,66	5,49	8,71	25,93	17,22

Patiënt 19

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmi-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	9,80	9,02	121,50	12,30	121,50	12,30	90,70	97,58	5,79	92,40	347,50	3,28	3,28	0,00
spier	61,50	14,76	72,30	26,24	80,80	98,40	80,80	98,40	1,00	0,00	1,53	11,48	83,64	72,16
L5	31,20	13,12	43,30	25,42	43,70	28,70	40,40	96,76	0,65	-6,80	3,15	12,30	15,58	3,28
L4	26,70	13,12	38,40	25,42	39,10	28,70	35,00	96,76	0,64	-6,90	3,56	12,30	15,58	3,28
L3	28,50	13,12	40,00	21,32	42,20	28,70	38,20	95,94	0,71	-5,60	4,92	8,20	15,58	7,38
L2	32,20	12,30	48,00	25,42	48,60	28,70	43,30	98,40	0,85	-2,90	3,74	13,12	16,40	3,28
L1	36,90	10,66	54,60	24,60	55,80	28,70	49,60	97,58	0,98	-0,40	3,44	13,94	18,04	4,10
D12	40,10	9,84	60,20	24,60	60,90	28,70	54,30	97,58	1,08	1,50	3,40	14,76	18,86	4,10
D11	42,80	10,66	65,90	24,60	66,90	27,88	58,40	96,76	1,25	4,80	3,87	13,94	17,22	3,28
D10	43,80	10,66	70,50	22,96	72,90	27,88	60,90	97,58	1,51	9,80	4,96	12,30	17,22	4,92
D9	48,60	10,66	73,70	22,96	77,70	27,88	68,20	96,76	1,51	9,80	4,20	12,30	17,22	4,92
D8	46,60	13,12	70,70	22,96	78,90	27,88	67,10	96,76	1,67	13,00	5,26	9,84	14,76	4,92
D7	48,10	10,66	72,50	23,78	76,80	28,70	67,30	97,58	1,49	9,40	3,87	13,12	18,04	4,92
D6	46,50	10,66	76,30	23,78	78,50	31,98	69,10	97,58	1,66	12,70	4,88	13,12	21,32	8,20
gem	39,33	11,55	59,51	23,99	61,83	28,70	54,32	97,17	1,17	3,20	4,10	12,44	17,15	4,72

Patiënt 20

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmi-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	8,20	12,30	78,50	16,40	79,50	16,40	65,90	97,58	5,48	58,30	209,10	4,10	4,10	0,00
spier	43,10	17,22	53,00	43,46	56,10	98,40	56,10	98,40	1,00	0,00	0,88	26,24	81,18	54,94
S1	32,00	15,58	78,40	27,88	80,50	29,52	69,20	97,58	3,73	35,50	11,79	12,30	13,94	1,64
L5	23,30	15,58	61,00	27,06	64,50	29,52	55,00	97,58	3,17	28,20	14,09	11,48	13,94	2,46
L4	21,80	15,58	60,90	27,88	62,00	29,52	53,20	97,58	3,09	27,20	14,58	12,30	13,94	1,64
L3	22,00	15,58	63,00	27,88	65,30	30,34	59,30	97,58	3,33	30,30	15,15	12,30	14,76	2,46
L2	25,20	15,58	70,10	27,88	71,70	29,52	64,20	97,58	3,58	33,50	14,49	12,30	13,94	1,64
L1	26,00	15,58	75,20	27,88	76,60	29,52	69,10	97,58	3,89	37,60	15,38	12,30	13,94	1,64
D12	23,60	13,94	77,40	27,88	78,60	30,34	70,00	97,58	4,23	42,00	16,35	13,94	16,40	2,46
D11	25,60	13,94	75,10	27,88	78,50	31,16	70,90	97,58	4,07	39,90	13,87	13,94	17,22	3,28
D10	24,60	13,94	76,10	27,06	79,50	32,80	72,90	97,58	4,22	41,90	15,96	13,12	18,86	5,74
D9	25,40	13,94	78,90	27,88	81,10	32,80	73,60	97,58	4,28	42,70	15,11	13,94	18,86	4,92
gem	24,95	14,92	71,61	27,72	73,83	30,50	65,74	97,58	3,76	35,88	14,68	12,79	15,58	2,79

Patiënt 21(1)

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bp-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	6,40	10,66	96,00	14,76	107,10	59,04	96,00	98,40	7,69	87,60	341,46	4,10	48,38	44,28
spier	70,60	14,76	78,40	36,90	83,70	98,40	83,70	98,40	1,00	0,00	0,50	22,14	83,64	61,50
L5	45,10	16,40	65,20	27,88	67,80	28,70	67,70	98,40	1,73	9,60	3,88	11,48	12,30	0,82
L4	26,60	16,40	41,90	27,88	48,00	98,40	48,00	98,40	1,63	8,30	5,01	11,48	82,00	70,52
L3	26,90	14,76	42,30	27,06	44,90	59,04	43,90	98,40	1,37	4,90	4,65	12,30	44,28	31,98
L2	25,10	14,76	50,50	28,70	52,00	48,38	50,20	98,40	2,05	13,80	7,26	13,94	33,62	19,68
L1	21,70	15,58	42,50	28,70	49,40	98,40	49,40	98,40	2,11	14,60	7,31	13,12	82,82	69,70
D12	22,90	15,58	45,60	29,52	57,90	98,40	57,90	98,40	2,67	21,90	7,11	13,94	82,82	68,88
D11	34,60	17,22	55,70	27,88	58,60	41,00	58,60	98,40	1,83	10,90	5,72	10,66	23,78	13,12
D10	29,40	13,94	78,60	28,70	86,40	98,40	86,40	98,40	4,35	43,90	11,34	14,76	84,46	69,70
D9	43,90	14,76	80,10	27,06	84,30	36,90	84,10	98,40	3,08	27,30	6,70	12,30	22,14	9,84
D8	40,60	14,76	72,60	25,42	74,50	27,88	70,60	98,40	2,59	20,80	7,39	10,66	13,12	2,46
D7	39,50	13,94	74,20	25,42	76,70	32,80	74,80	98,40	2,84	24,10	7,65	11,48	18,86	7,38
D6	50,20	14,76	75,70	33,62	83,60	98,40	83,60	98,40	2,55	20,30	2,69	18,86	83,64	64,78
gem	33,88	15,24	60,41	27,66	65,34	63,89	64,60	98,40	2,40	18,37	6,39	12,92	48,65	35,74

Patiënt
21(2)

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bp-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	7,80	12,30	66,40	14,76	66,40	14,76	60,40	97,58	2,25	32,50	305,40	2,46	2,46	0,00
spier	71,20	18,04	87,00	35,26	97,30	97,58	97,30	97,58	1,00	0,00	1,29	17,22	79,54	62,32
S1	53,70	16,40	88,60	36,08	91,30	44,28	91,50	97,58	1,44	11,50	3,30	19,68	27,88	8,20
L5	38,80	16,40	64,30	31,98	67,40	42,64	67,50	98,40	1,10	2,50	4,22	15,58	26,24	10,66
L4	36,40	15,58	55,50	31,98	56,70	39,36	53,70	98,40	0,78	-5,80	3,20	16,40	23,78	7,38
L3	28,60	15,58	45,60	31,98	47,50	42,64	45,90	97,58	0,72	-7,20	3,62	16,40	27,06	10,66
L2	28,30	16,40	44,90	30,34	49,30	45,10	49,70	96,76	0,80	-5,10	4,21	13,94	28,70	14,76
L1	16,30	16,40	40,50	36,90	47,00	96,76	47,00	96,76	1,18	4,60	7,24	20,50	80,36	59,86
D12	18,70	16,40	44,30	36,90	56,80	97,58	56,80	97,58	1,46	12,00	6,68	20,50	81,18	60,68
D11	39,80	16,40	71,20	31,98	79,30	53,30	79,50	98,40	1,51	13,40	5,06	15,58	36,90	21,32
D10	52,10	15,58	87,80	30,34	101,60	96,76	101,60	96,76	1,90	23,40	4,64	14,76	81,18	66,42
D9	75,30	16,40	98,60	36,08	104,10	96,76	104,10	96,76	1,10	2,70	1,57	19,68	80,36	60,68
D8	54,30	13,94	94,80	31,98	96,50	37,72	93,40	97,58	1,62	16,10	4,13	18,04	23,78	5,74
gem	40,21	15,95	66,92	33,32	72,50	62,99	71,88	97,51	1,24	6,19	4,35	17,37	47,04	29,67

Patiënt 22

TA:0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	20,10	9,84	123,50	13,94	123,50	13,94	113,30	98,40	2,88	67,50	125,47	4,10	4,10	0,00
spier	57,60	16,40	78,60	27,06	83,50	36,08	85,00	98,40	0,72	-10,00	3,42	10,66	19,68	9,02
S1	33,20	18,04	50,20	30,34	54,20	47,56	52,90	98,40	0,58	-14,90	4,16	12,30	29,52	17,22
L5	31,10	18,04	45,00	30,34	47,90	47,56	46,50	98,40	0,47	-19,10	3,63	12,30	29,52	17,22
L4	26,40	17,22	39,00	25,42	44,20	41,82	42,30	98,40	0,50	-18,10	5,82	8,20	24,60	16,40
L3	27,80	17,22	41,70	27,06	45,90	41,82	43,50	98,40	0,50	-17,80	5,08	9,84	24,60	14,76
L2	28,50	17,22	42,80	26,24	49,70	45,10	48,20	98,40	0,59	-14,70	5,56	9,02	27,88	18,86
L1	27,80	17,22	45,60	26,24	51,40	45,10	49,20	98,40	0,66	-12,30	7,10	9,02	27,88	18,86
D12	31,80	16,40	49,10	26,24	54,40	43,46	52,80	98,40	0,63	-13,30	5,53	9,84	27,06	17,22
D11	34,60	16,40	56,60	26,24	61,10	43,46	57,50	98,40	0,74	-9,40	6,46	9,84	27,06	17,22
gem	30,15	17,22	46,25	27,27	51,10	44,49	49,11	98,40	0,58	-14,95	5,42	10,05	27,27	17,22

Patiënt
23(1)

TA:0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	6,80	11,48	65,10	16,40	69,80	36,90	56,70	96,76	3,00	42,00	174,26	4,92	25,42	20,50
spier	58,50	18,86	71,30	32,80	79,50	95,94	79,50	95,94	1,00	0,00	1,57	13,94	77,08	63,14
S2	52,30	16,40	72,90	31,98	76,60	42,64	72,30	97,58	1,16	3,30	2,53	15,58	26,24	10,66
S1	37,50	16,40	51,30	28,70	55,90	40,18	53,60	98,40	0,88	-2,60	2,99	12,30	23,78	11,48
L4	29,50	16,40	41,50	29,52	44,60	41,00	42,30	95,94	0,72	-5,90	3,10	13,12	24,60	11,48
L3	29,20	17,22	36,90	27,06	40,70	41,00	38,90	95,12	0,55	-9,50	2,68	9,84	23,78	13,94
L2	25,20	15,58	37,90	35,26	39,90	41,00	38,40	97,58	0,70	-6,30	2,56	19,68	25,42	5,74
L1	29,20	16,40	41,90	29,52	44,90	45,92	44,40	97,58	0,75	-5,30	3,32	13,12	29,52	16,40
D12	46,60	17,22	57,40	32,80	60,10	47,56	59,90	95,12	0,64	-7,50	1,49	15,58	30,34	14,76
D11	26,40	17,22	37,20	36,90	43,80	95,94	43,80	95,94	0,83	-3,60	2,08	19,68	78,72	59,04
D10	45,20	17,22	62,80	30,34	65,80	38,54	65,80	95,12	0,98	-0,40	2,97	13,12	21,32	8,20
D9	67,20	17,22	79,40	31,98	80,60	39,36	80,30	97,58	0,64	-7,60	1,23	14,76	22,14	7,38
D8	74,80	15,58	87,00	29,52	89,80	36,08	90,10	97,58	0,71	-6,00	1,17	13,94	20,50	6,56
D7	64,20	16,40	101,00	36,90	109,90	96,76	109,90	96,76	2,18	24,70	2,80	20,50	80,36	59,86
gem	43,94	16,61	58,93	31,71	62,72	50,50	61,64	96,69	0,89	-2,23	2,41	15,10	33,89	18,79

Patiënt
23(2)

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmi-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	8,50	10,66	70,10	17,22	70,10	17,22	57,40	96,76	4,60	48,20	110,47	6,56	6,56	0,00
spier	25,80	16,40	36,40	48,38	39,20	96,76	39,20	96,76	1,00	0,00	1,28	31,98	80,36	48,38
S2	64,10	16,40	82,40	36,90	85,70	50,02	85,80	95,12	1,61	8,20	1,39	20,50	33,62	13,12
S1	44,60	18,04	59,00	32,80	61,80	48,38	60,10	98,40	1,28	3,80	2,19	14,76	30,34	15,58
L4	29,90	16,40	43,70	30,34	46,70	41,00	44,60	98,40	1,25	3,40	3,31	13,94	24,60	10,66
L3	28,10	16,40	39,30	30,34	42,60	41,00	42,30	97,58	1,08	1,10	2,86	13,94	24,60	10,66
L2	26,60	16,40	39,80	35,26	41,50	45,10	41,30	96,76	1,11	1,50	2,63	18,86	28,70	9,84
L1	31,70	16,40	46,20	35,26	48,10	45,10	47,70	98,40	1,22	3,00	2,43	18,86	28,70	9,84
D12	50,80	15,58	59,90	33,62	62,60	45,10	62,80	98,40	0,88	-1,60	0,99	18,04	29,52	11,48
D11	30,90	16,40	41,80	43,46	45,30	96,76	45,30	96,76	1,07	1,00	1,30	27,06	80,36	53,30
D10	44,70	15,58	58,60	31,16	66,70	96,76	66,70	96,76	1,64	8,60	2,00	15,58	81,18	65,60
D9	69,80	22,96	84,10	34,44	86,30	46,74	85,80	97,58	1,23	3,10	1,78	11,48	23,78	12,30
gem	42,12	17,06	55,48	34,36	58,73	55,60	58,24	97,42	1,24	3,21	2,09	17,30	38,54	21,24

Patiënt
23(3)

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmi-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	14,00	13,94	72,30	17,22	72,30	17,22	68,70	98,40	2,27	32,60	126,96	3,28	3,28	0,00
spier	47,40	18,86	66,00	43,46	73,10	96,76	73,10	96,76	1,00	0,00	1,60	24,60	77,90	53,30
S1	28,30	19,68	45,60	39,36	50,90	96,76	50,90	96,76	0,88	-3,10	3,11	19,68	77,08	57,40
L4	25,10	19,68	35,90	39,36	37,90	54,94	38,10	97,58	0,50	-12,90	2,19	19,68	35,26	15,58
L3	24,90	18,04	36,10	38,54	37,10	48,38	37,40	96,76	0,47	-13,50	2,19	20,50	30,34	9,84
L2	30,90	18,04	44,40	40,18	45,10	50,02	45,30	96,76	0,55	-11,50	1,97	22,14	31,98	9,84
L1	49,00	18,86	56,00	36,90	57,70	51,66	58,10	97,58	0,34	-17,00	0,79	18,04	32,80	14,76
D12	25,60	18,86	34,80	50,02	38,60	98,40	38,60	98,40	0,51	-12,70	1,15	31,16	79,54	48,38
D11	37,70	19,68	49,40	39,36	53,70	97,58	53,70	97,58	0,62	-9,70	1,58	19,68	77,90	58,22
D10	54,50	19,68	66,80	39,36	67,70	54,12	67,70	96,76	0,51	-12,50	1,15	19,68	34,44	14,76
D9	55,10	18,86	64,90	41,00	66,80	63,96	66,90	98,40	0,46	-14,00	0,80	22,14	45,10	22,96
D8	47,70	18,86	64,80	39,36	70,60	98,40	70,60	98,40	0,89	-2,80	1,75	20,50	79,54	59,04
D7	58,10	16,40	71,60	50,84	74,10	98,40	74,10	98,40	0,62	-9,70	0,67	34,44	82,00	47,56
D6	63,00	13,12	73,20	44,28	75,70	98,40	75,70	98,40	0,49	-13,00	0,52	31,16	85,28	54,12
gem	41,66	18,31	53,63	41,55	56,33	75,92	56,43	97,65	0,57	-11,03	1,49	23,23	57,61	34,37

Patiënt 24

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmr-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	4,90	11,48	61,80	13,12	61,80	13,12	45,30	97,58	2,71	35,90	708,06	1,64	1,64	0,00
spier	36,80	17,22	50,60	25,42	57,80	97,58	57,80	97,58	1,00	0,00	4,57	8,20	80,36	72,16
S1	37,50	17,22	44,70	29,52	45,20	35,26	44,20	95,12	0,37	-13,30	1,56	12,30	18,04	5,74
L5	34,80	13,94	39,00	22,96	40,40	35,26	39,90	96,76	0,27	-15,40	1,34	9,02	21,32	12,30
L4	33,20	13,94	38,10	25,42	39,10	34,44	38,30	91,02	0,28	-15,10	1,29	11,48	20,50	9,02
L3	34,60	12,30	40,60	27,06	41,70	41,00	41,00	98,40	0,34	-13,90	1,17	14,76	28,70	13,94
L2	37,90	13,94	45,20	24,60	45,90	31,16	44,60	98,40	0,38	-13,00	1,81	10,66	17,22	6,56
L1	28,90	13,94	35,20	25,42	37,60	36,08	36,80	98,40	0,41	-12,30	1,90	11,48	22,14	10,66
D12	30,60	13,94	42,90	24,60	44,60	36,08	41,20	98,40	0,67	-7,00	3,77	10,66	22,14	11,48
D11	33,10	12,30	47,30	23,78	49,40	29,52	45,70	96,76	0,78	-4,70	3,74	11,48	17,22	5,74
D10	39,70	11,48	54,90	23,78	56,50	29,52	54,50	98,40	0,80	-4,20	3,11	12,30	18,04	5,74
gem	34,48	13,67	43,10	25,24	44,49	34,26	42,91	96,85	0,48	-10,99	2,19	11,57	20,59	9,02

Patiënt 25

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmr-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	8,30	9,02	81,70	15,58	83,30	21,32	72,00	97,58	5,40	61,10	134,81	6,56	12,30	5,74
spier	47,70	16,40	55,60	23,78	61,60	45,10	61,60	96,76	1,00	0,00	2,24	7,38	28,70	21,32
S1	49,50	12,30	72,60	27,88	75,20	34,44	71,80	98,40	1,85	11,80	3,00	15,58	22,14	6,56
L5	35,20	13,94	48,60	27,06	50,70	31,98	47,00	96,76	1,12	1,60	2,90	13,12	18,04	4,92
L4	28,10	13,94	41,00	25,42	42,40	28,70	39,10	96,76	1,03	0,40	4,00	11,48	14,76	3,28
L3	26,50	13,12	40,40	27,88	41,50	33,62	38,50	97,58	1,08	1,10	3,55	14,76	20,50	5,74
L2	27,40	13,12	40,60	27,88	41,80	31,16	38,50	98,40	1,04	0,50	3,26	14,76	18,04	3,28
L1	25,40	11,48	40,30	24,60	43,00	28,70	37,90	98,40	1,27	3,70	4,47	13,12	17,22	4,10
D12	28,20	11,48	47,70	25,42	49,40	31,16	43,40	98,40	1,53	7,30	4,96	13,94	19,68	5,74
D11	31,00	11,48	53,40	25,42	54,90	27,88	46,40	98,40	1,72	10,00	5,18	13,94	16,40	2,46
D10	32,80	11,48	58,00	23,78	59,30	27,88	50,50	98,40	1,91	12,60	6,25	12,30	16,40	4,10
D9	36,50	9,84	63,80	24,60	64,70	27,88	57,40	97,58	2,03	14,30	5,07	14,76	18,04	3,28
D8	35,70	9,84	62,30	24,60	65,30	28,70	57,40	97,58	2,13	15,70	5,05	14,76	18,86	4,10
D7	38,80	11,48	60,80	22,14	66,10	30,34	61,70	97,58	1,96	13,40	5,32	10,66	18,86	8,20
D6	44,10	11,48	70,20	23,78	73,80	33,62	69,30	97,58	2,14	15,80	4,81	12,30	22,14	9,84
D5	47,60	9,84	76,00	25,42	78,60	27,88	76,20	98,40	2,23	17,10	3,83	15,58	18,04	2,46
gem	34,77	11,77	55,41	25,42	57,62	30,28	52,51	97,87	1,64	8,95	4,40	13,65	18,51	4,86

Patiënt 26

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmr-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	5,10	12,30	96,80	17,22	96,80	17,22	66,40	97,58	7,16	78,90	365,46	4,92	4,92	0,00
spier	37,50	16,40	46,80	57,40	50,30	95,94	50,30	95,94	1,00	0,00	0,60	41,00	79,54	38,54
S1	34,30	15,58	68,60	45,10	70,40	50,84	63,50	97,58	2,82	23,30	3,39	29,52	35,26	5,74
L5	25,10	15,58	54,40	44,28	55,80	50,02	49,50	97,58	2,40	17,90	4,07	28,70	34,44	5,74
L4	23,20	16,40	46,90	43,46	48,00	46,74	42,90	97,58	1,94	12,00	3,78	27,06	30,34	3,28
L3	18,90	14,76	45,40	45,10	45,90	50,02	42,50	98,40	2,11	14,20	4,62	30,34	35,26	4,92
L2	21,00	16,40	43,60	42,64	45,10	48,38	42,10	97,58	1,88	11,30	4,10	26,24	31,98	5,74
L1	22,00	15,58	47,00	42,64	48,40	46,74	43,60	97,58	2,06	13,60	4,20	27,06	31,16	4,10
D12	22,30	15,58	50,20	42,64	52,60	49,20	46,90	96,76	2,37	17,50	4,62	27,06	33,62	6,56
D11	24,50	13,94	60,80	41,82	61,60	50,02	55,30	98,40	2,90	24,30	5,31	27,88	36,08	8,20
D10	30,50	14,76	47,20	41,82	76,40	49,20	69,00	98,40	3,59	33,10	2,02	27,06	34,44	7,38
gem	24,64	15,40	51,57	43,28	56,02	49,02	50,59	97,76	2,45	18,58	4,01	27,88	33,62	5,74

Patiënt 27

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bmr-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	5,20	12,30	90,40	15,58	99,20	46,74	87,60	97,58	2,69	59,10	499,53	3,28	34,44	31,16
spier	57,30	18,86	78,60	31,16	92,20	97,58	92,20	97,58	1,00	0,00	3,02	12,30	78,72	66,42
L5	52,30	17,22	69,20	31,16	73,30	49,20	73,10	97,58	0,60	-13,90	2,32	13,94	31,98	18,04
L4	49,90	16,40	64,50	30,34	67,80	43,46	67,50	96,76	0,51	-17,00	2,10	13,94	27,06	13,12
L3	42,50	16,40	61,70	31,98	64,30	41,00	64,20	95,94	0,62	-13,10	2,90	15,58	24,60	9,02
L2	43,40	16,40	62,50	31,98	64,90	41,82	64,90	97,58	0,62	-13,40	2,82	15,58	25,42	9,84
L1	39,90	15,58	63,20	30,34	67,00	36,08	67,00	98,40	0,78	-7,80	3,96	14,76	20,50	5,74
D12	48,40	15,58	69,10	30,34	73,20	47,56	73,00	98,40	0,71	-10,10	2,90	14,76	31,98	17,22
D11	57,20	16,40	80,60	31,16	86,40	43,46	86,80	95,94	0,84	-5,70	2,77	14,76	27,06	12,30
D10	56,80	16,40	81,50	31,16	85,30	47,56	85,00	97,58	0,82	-6,40	2,95	14,76	31,16	16,40
D9	51,40	15,58	77,20	30,34	81,40	40,18	81,10	98,40	0,86	-4,90	3,40	14,76	24,60	9,84
D8	54,20	17,22	80,50	30,34	85,90	40,18	85,60	97,58	0,91	-3,20	3,70	13,12	22,96	9,84
D7	56,00	16,40	90,10	33,62	92,00	45,10	91,10	97,58	1,03	1,10	3,54	17,22	28,70	11,48
D6	61,60	16,40	86,30	30,34	93,60	46,74	94,10	96,76	0,92	-2,90	2,88	13,94	30,34	16,40
gem	51,13	16,33	73,87	31,09	77,93	43,53	77,78	97,38	0,77	-8,11	3,02	14,76	27,20	12,44

Patiënt 28

TA: 0,82

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	14,10	22,14	70,00	39,36	73,90	47,56	74,70	96,76	2,56	36,40	23,02	17,22	25,42	8,20
spier	37,00	9,84	45,40	22,96	60,40	97,58	60,40	97,58	1,00	0,00	1,73	13,12	87,74	74,62
S2	78,30	13,94	113,50	25,42	123,80	38,54	118,00	96,76	1,94	22,10	3,92	11,48	24,60	13,12
S1	43,30	13,94	76,40	23,78	82,30	32,80	71,90	95,94	1,67	15,60	7,77	9,84	18,86	9,02
L5	30,90	12,30	54,60	23,78	58,10	33,62	52,20	96,76	1,16	3,80	6,68	11,48	21,32	9,84
L4	29,60	12,30	50,00	23,78	54,40	33,62	50,00	96,76	1,06	1,40	6,00	11,48	21,32	9,84
L3	27,50	12,30	50,20	24,60	54,80	36,08	49,40	97,58	1,17	3,90	6,71	12,30	23,78	11,48
L2	28,10	12,30	55,00	23,78	58,20	32,80	51,00	96,76	1,29	6,70	8,34	11,48	20,50	9,02
L1	29,20	11,48	57,90	23,78	60,20	32,80	52,40	96,76	1,32	7,60	7,99	12,30	21,32	9,02
D12	33,70	12,30	67,90	23,78	71,30	33,62	62,30	97,58	1,61	14,20	8,84	11,48	21,32	9,84
D11	37,00	12,30	77,90	22,96	80,70	27,88	69,20	98,40	1,87	20,30	10,37	10,66	15,58	4,92
D10	39,00	10,66	73,30	20,50	79,30	34,44	68,50	98,40	1,72	16,90	8,94	9,84	23,78	13,94
gem	37,66	12,38	67,67	23,62	72,31	33,62	64,49	97,17	1,48	11,25	7,56	11,23	21,24	10,00

controle 1

TA: 01,06

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	11,10	12,72	90,00	16,96	103,80	22,26	92,70	127,20	5,42	75,60	167,64	4,24	9,54	5,30
spier	55,80	28,62	68,10	61,48	72,90	127,20	72,90	127,20	1,00	0,00	0,67	32,86	98,58	65,72
L5	29,40	20,14	45,10	41,34	48,10	58,30	42,40	126,14	1,09	1,60	2,52	21,20	38,16	16,96
L4	26,90	19,08	42,70	41,34	45,80	62,54	41,30	126,14	1,11	1,80	2,64	22,26	43,46	21,20
D12	35,30	18,02	53,70	42,40	57,20	58,30	53,80	127,20	1,28	4,80	2,14	24,38	40,28	15,90
D11	34,10	16,96	51,50	46,64	53,30	55,12	53,30	119,78	1,12	2,10	1,72	29,68	38,16	8,48
gem	31,43	18,55	48,25	42,93	51,10	58,57	47,70	124,82	1,15	2,58	2,25	24,38	40,02	15,64

controle 2

TA: 01,06

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	23,30	12,72	89,00	20,14	89,00	20,14	89,20	127,20	3,39	46,30	38,00	7,42	7,42	0,00
spier	49,70	34,98	63,00	51,94	69,10	125,08	69,10	125,08	1,00	0,00	1,58	16,96	90,10	73,14
L5	36,90	24,38	49,10	46,64	54,80	83,74	54,80	127,20	0,92	-1,50	1,49	22,26	59,36	37,10
L4	34,90	24,38	47,70	46,64	52,60	87,98	52,70	126,14	0,91	-1,70	1,65	22,26	63,60	41,34
D12	32,80	24,38	49,40	54,06	54,10	81,62	54,30	127,20	1,10	1,90	1,71	29,68	57,24	27,56
gem	34,87	24,38	48,73	49,11	53,83	84,45	53,93	126,85	0,98	-0,43	1,61	24,73	60,07	35,33

controle 3

TA: 01,06

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	10,20	15,90	111,50	19,08	111,50	19,08	111,40	125,08	8,81	89,80	312,31	3,18	3,18	0,00
spier	59,40	36,04	66,60	63,60	70,90	127,20	70,90	127,20	1,00	0,00	0,44	27,56	91,16	63,60
L5	31,10	21,20	42,20	55,12	43,10	69,96	42,90	126,14	1,04	0,50	1,05	33,92	48,76	14,84
L4	30,30	22,26	44,10	49,82	47,00	78,44	47,50	125,08	1,45	5,20	1,65	27,56	56,18	28,62
D12	37,90	20,14	54,70	60,42	57,00	73,14	57,00	125,08	1,66	7,60	1,10	40,28	53,00	12,72
D11	41,40	20,14	57,80	60,42	62,40	74,20	62,10	118,72	1,83	9,50	0,98	40,28	54,06	13,78
gem	35,18	20,94	49,70	56,45	52,38	73,94	52,38	123,76	1,50	5,70	1,20	35,51	53,00	17,49

controle 4

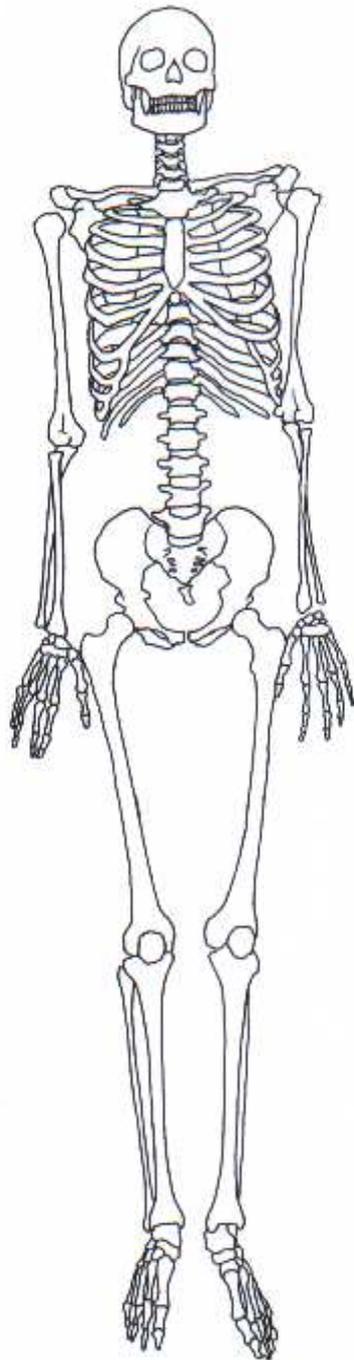
TA: 01,06

	SI _{start}	T _{start}	SI _{bp}	T _{bp}	SI _{max}	T _{max}	SI _{end}	T _{end}	relE _{max}	ΔSI _(bm-sp)	slope	ΔT _(bp-start)	ΔT _(max-start)	ΔT _(max-bp)
aorta	6,20	15,90	107,20	20,14	107,20	20,14	103,50	126,14	3,48	72,00	384,21	4,24	4,24	0,00
spier	64,70	21,20	68,10	63,60	93,70	126,14	93,70	126,14	1,00	0,00	0,12	42,40	104,94	62,54
L4	35,60	20,14	53,20	39,22	60,50	122,96	60,50	122,96	0,86	-4,10	2,59	19,08	102,82	83,74
L3	36,00	20,14	57,90	41,34	66,80	127,20	66,80	127,20	1,06	1,80	2,87	21,20	107,06	85,86
L2	38,40	19,08	64,60	47,70	71,50	124,02	71,50	124,02	1,14	4,10	2,38	28,62	104,94	76,32
L1	44,90	19,08	68,80	39,22	81,10	126,14	81,10	126,14	1,25	7,20	2,64	20,14	107,06	86,92
D12	48,80	19,08	81,20	45,58	90,90	126,14	90,90	126,14	1,45	13,10	2,51	26,50	107,06	80,56
gem	40,74	19,50	65,14	42,61	74,16	125,29	74,16	125,29	1,15	4,42	2,60	23,11	105,79	82,68

Bijlage 4: WB-figuren

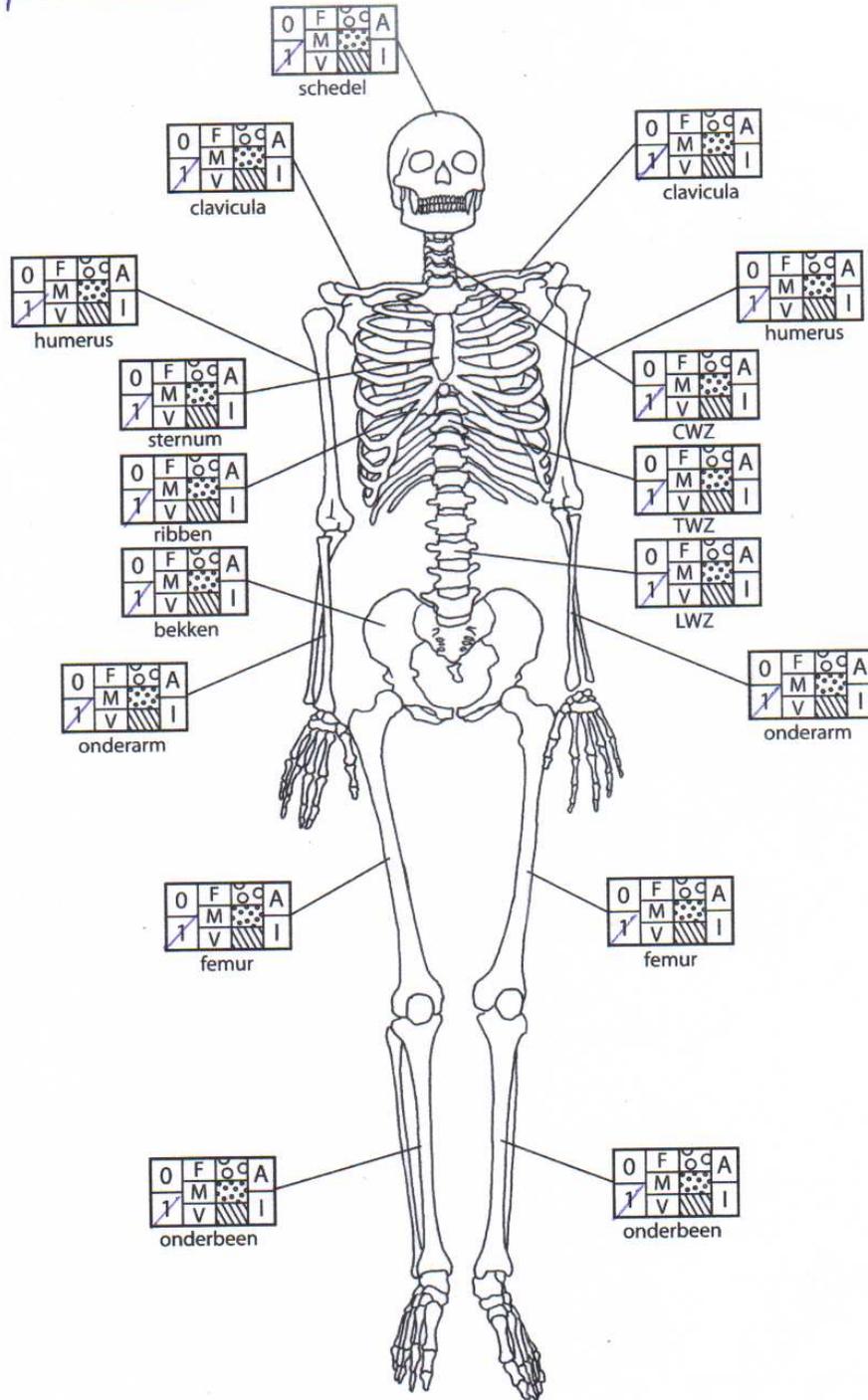
Groep 0

Groep 0
aantal patiënten: 5



naam: patient 1

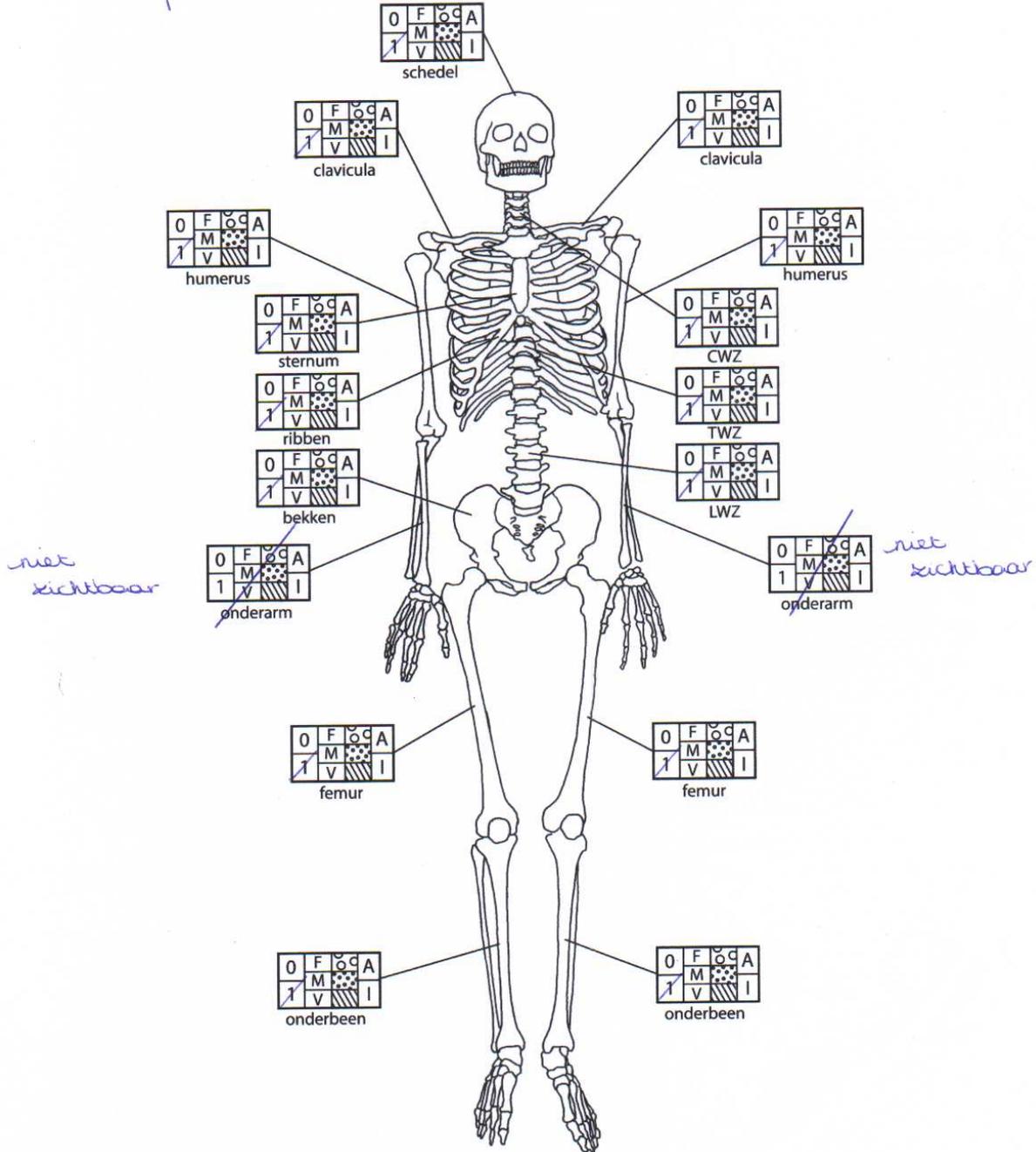
datum: 2/9/2005



Score: 

naam: patient 14

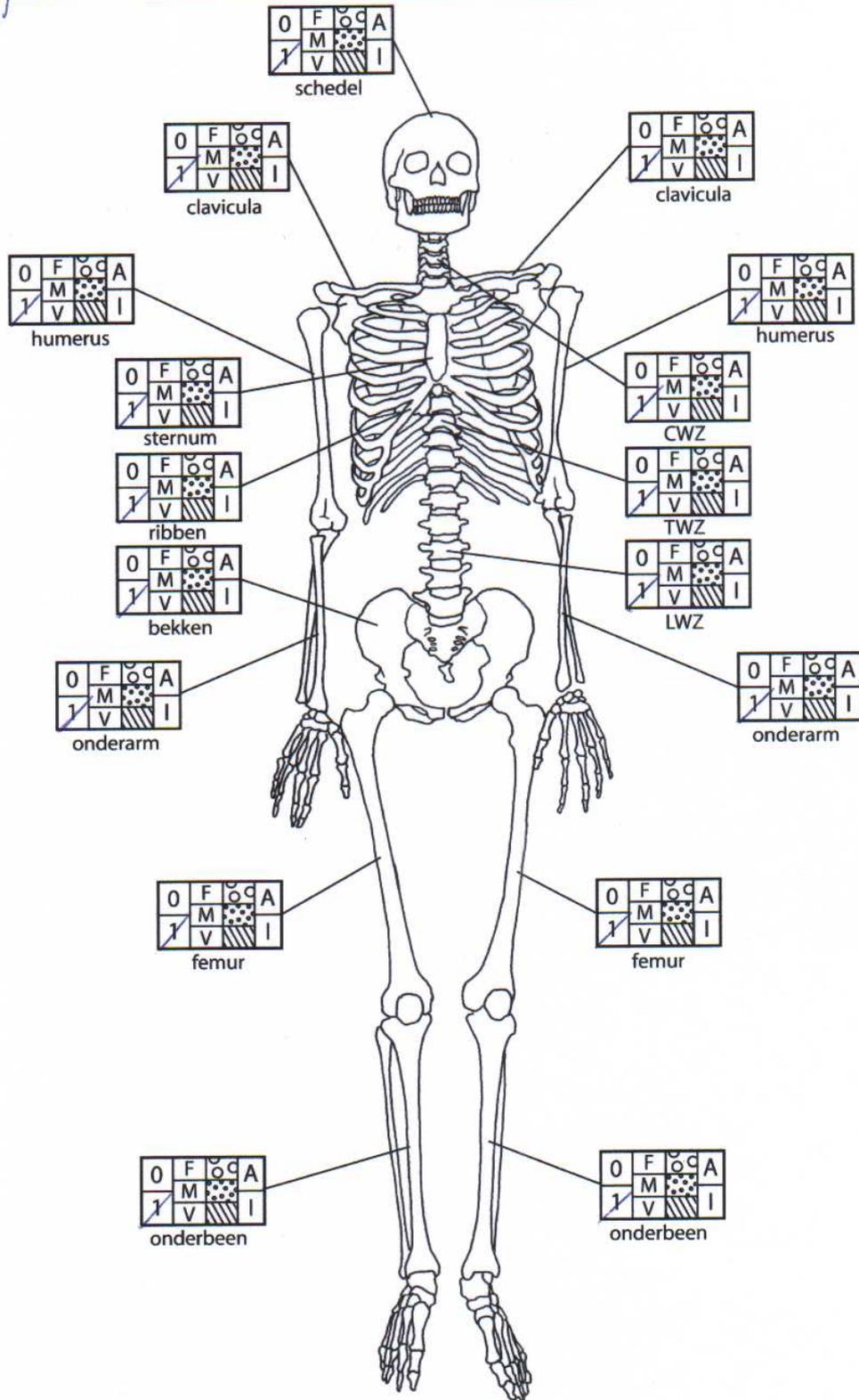
datum: 7/3/2006



Score: ○

naam: patient 22

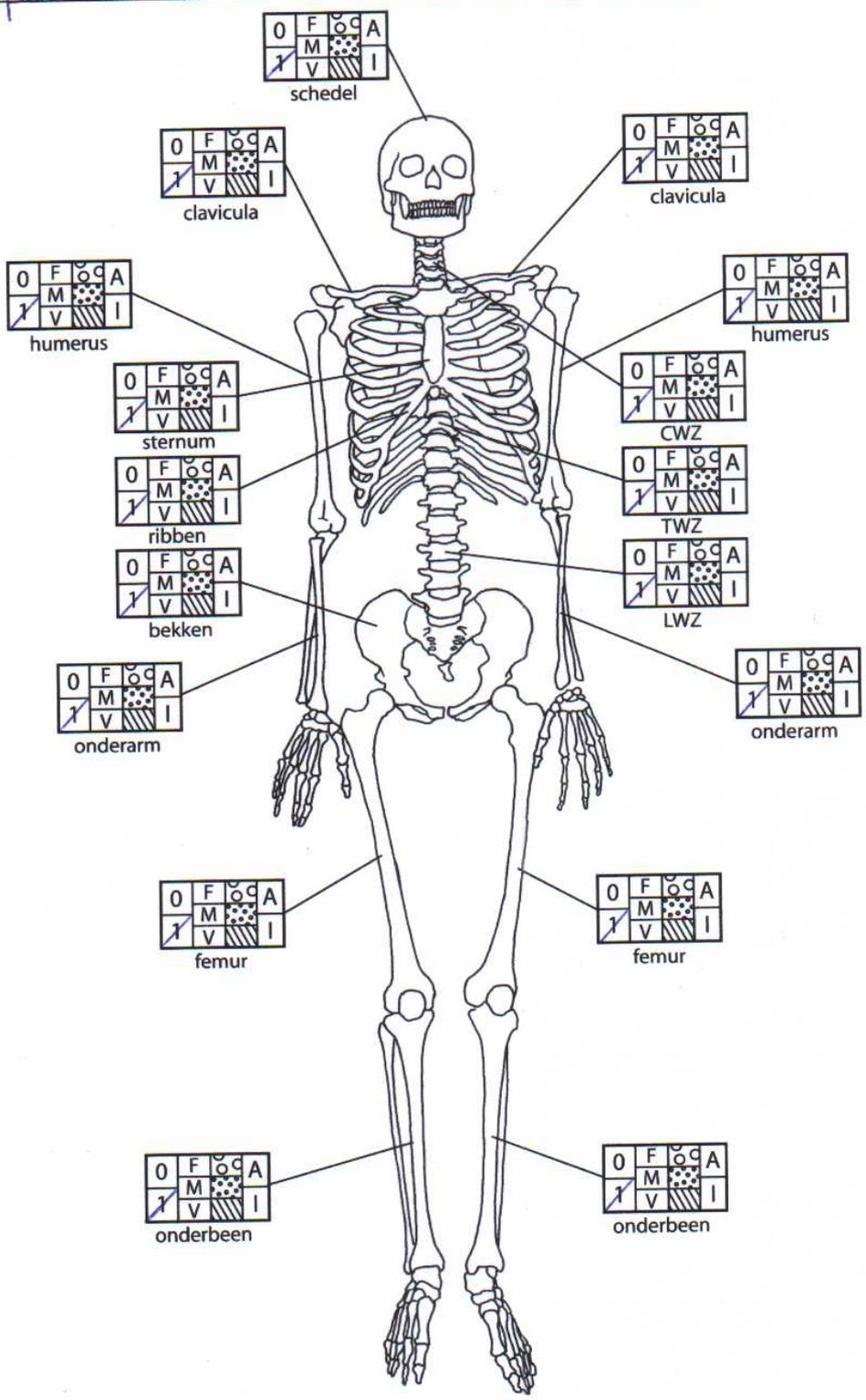
datum: 21/4/2006



Score: 0

naam: patient 26

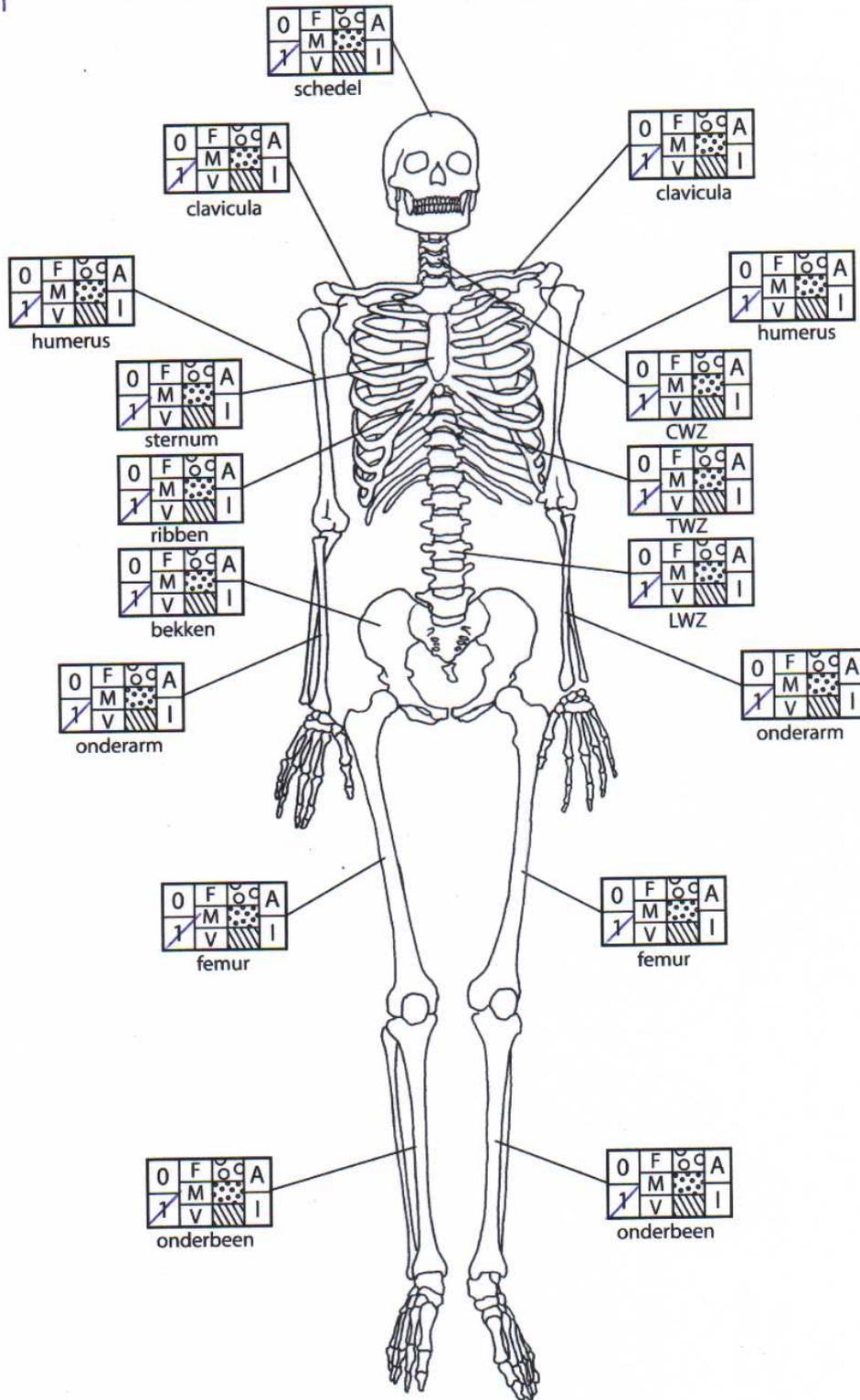
datum: 2/12/2005



Score:

naam: patient 27

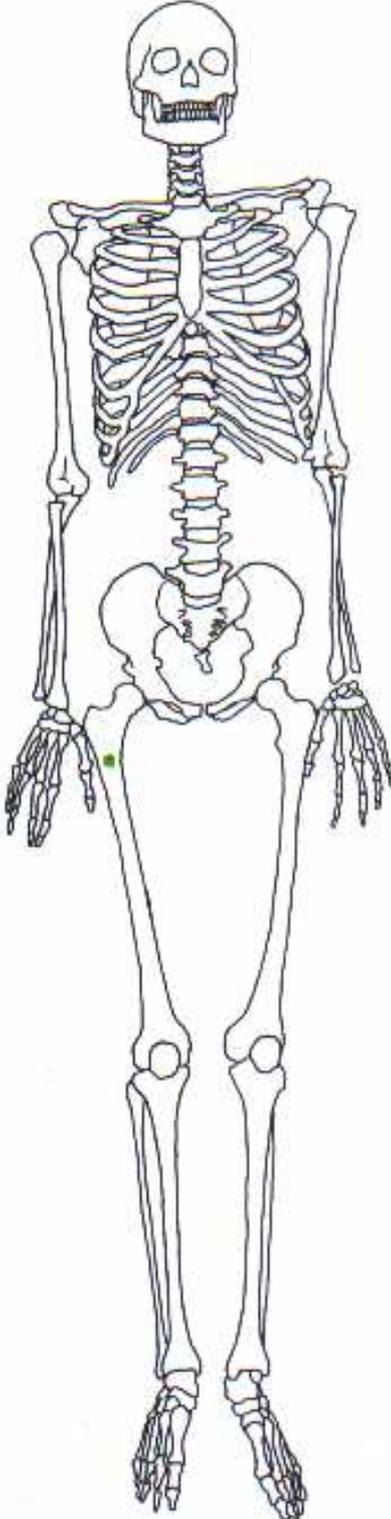
datum: 10/2/2006



Score:

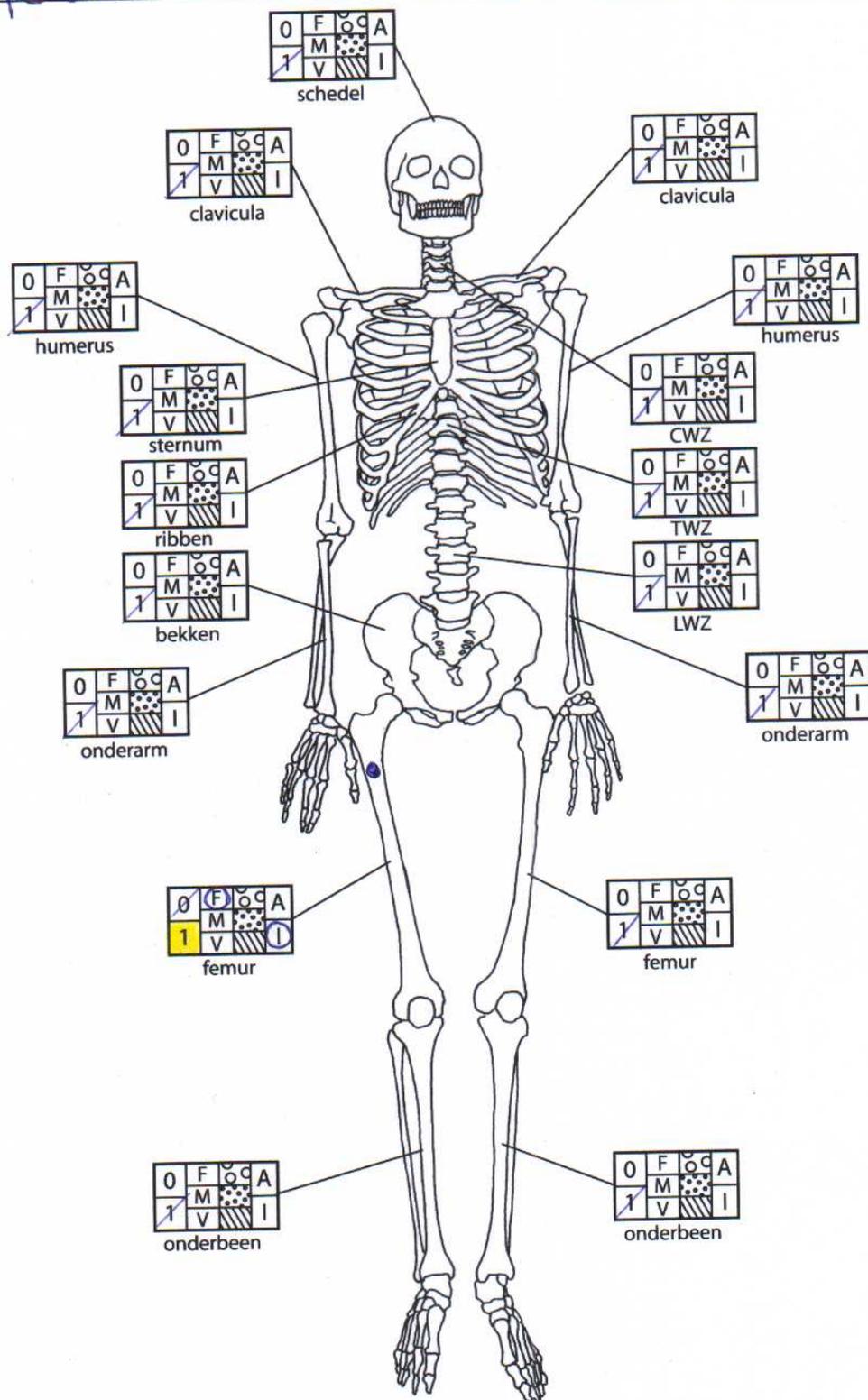
Groep 1

Groep 1
aantal patiënten: 1



naam: patient 7

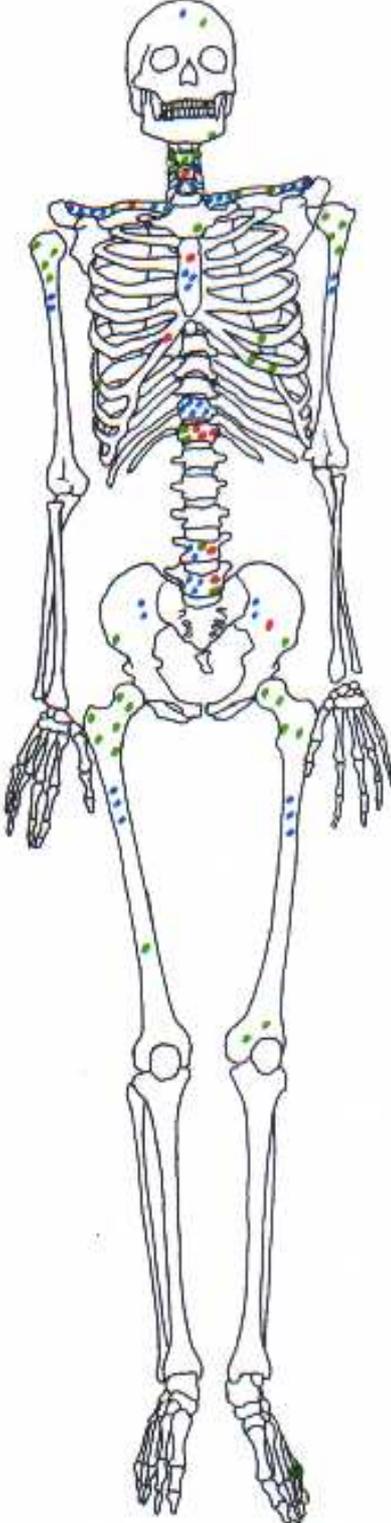
datum: 23/9/2005



Score: 1

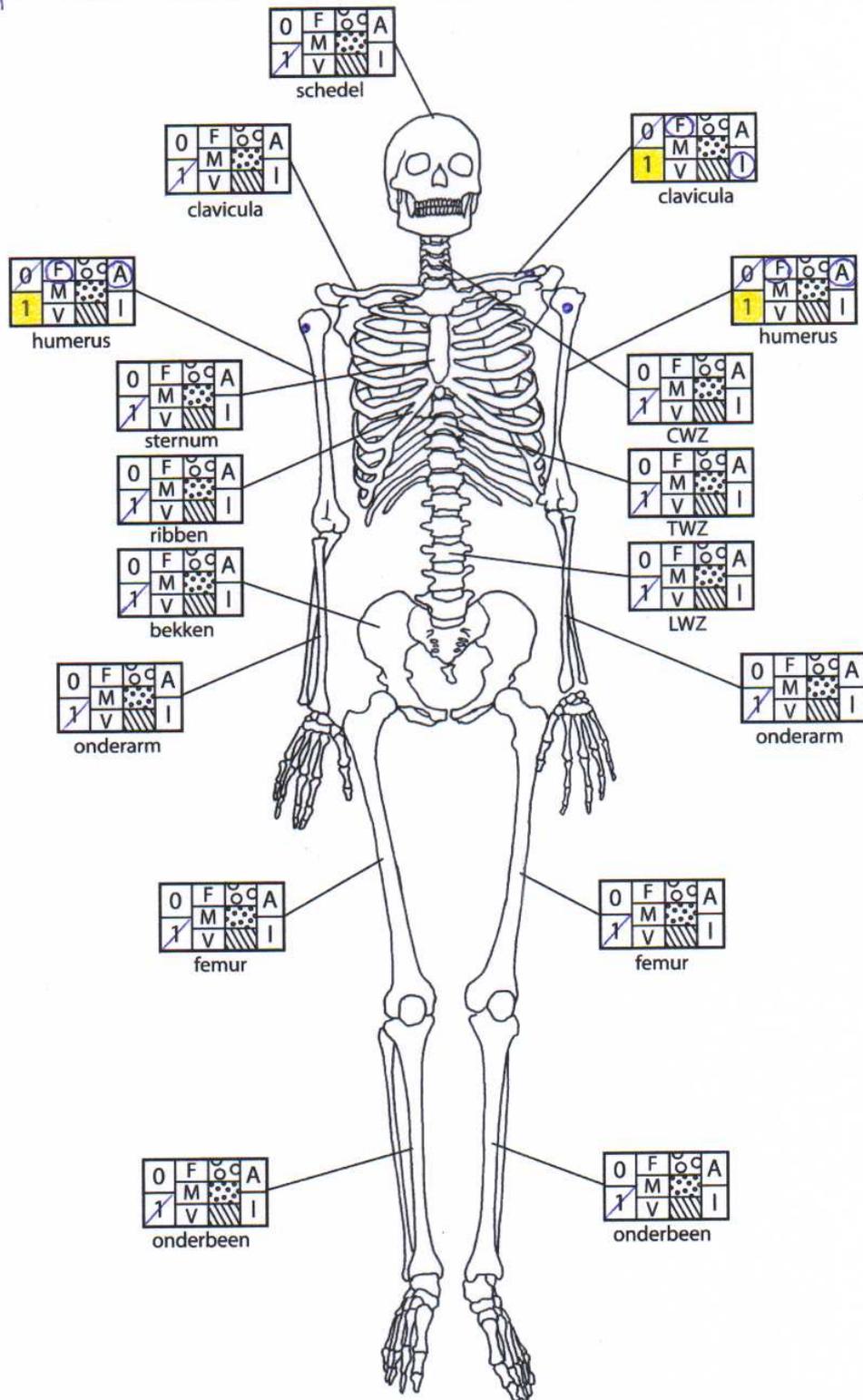
Groep 2

Groep 2
aantal patiënten: 13



naam: patient 4(1)

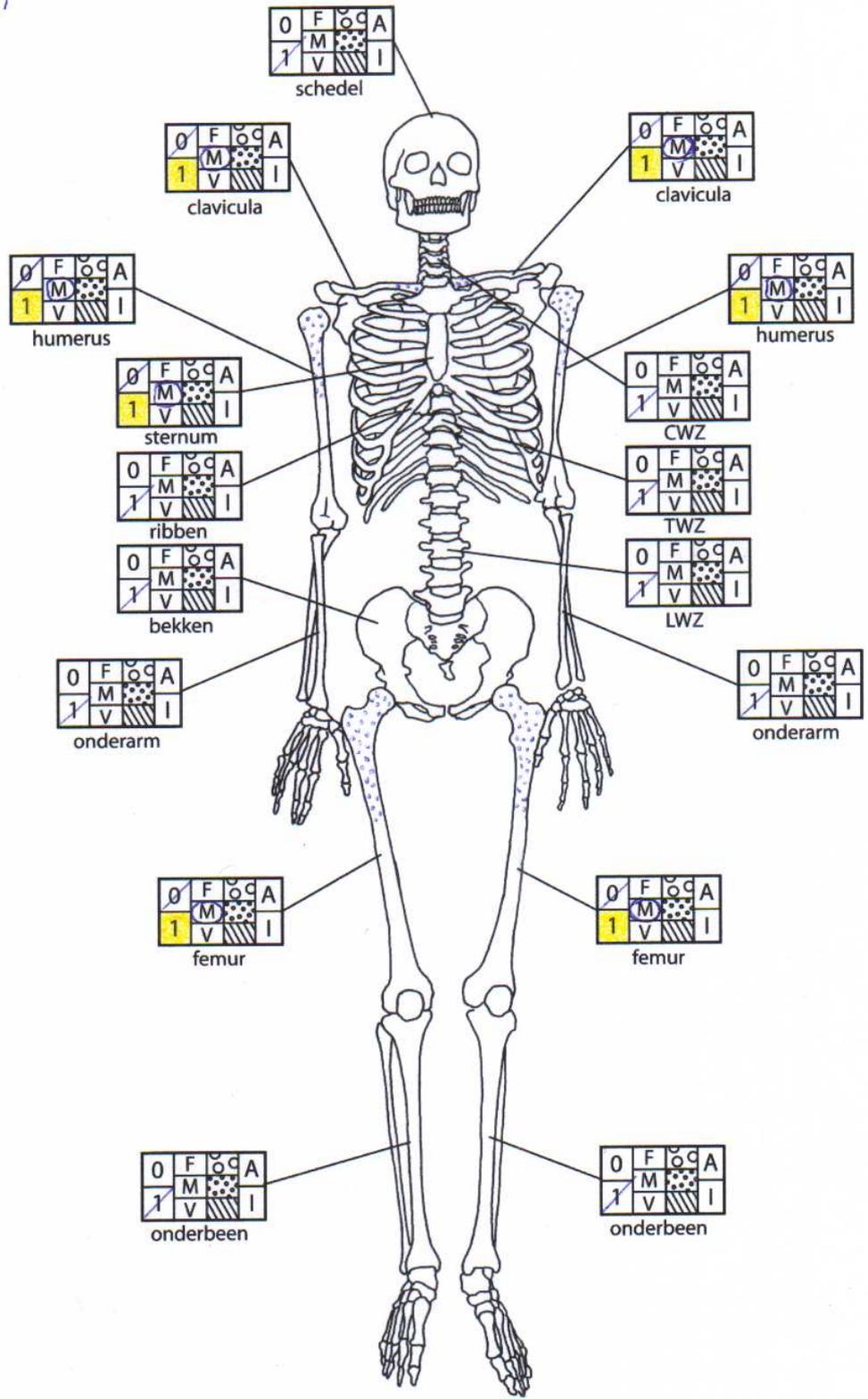
datum: 7/10/2005



Score: **3**

naam: patiënt 5

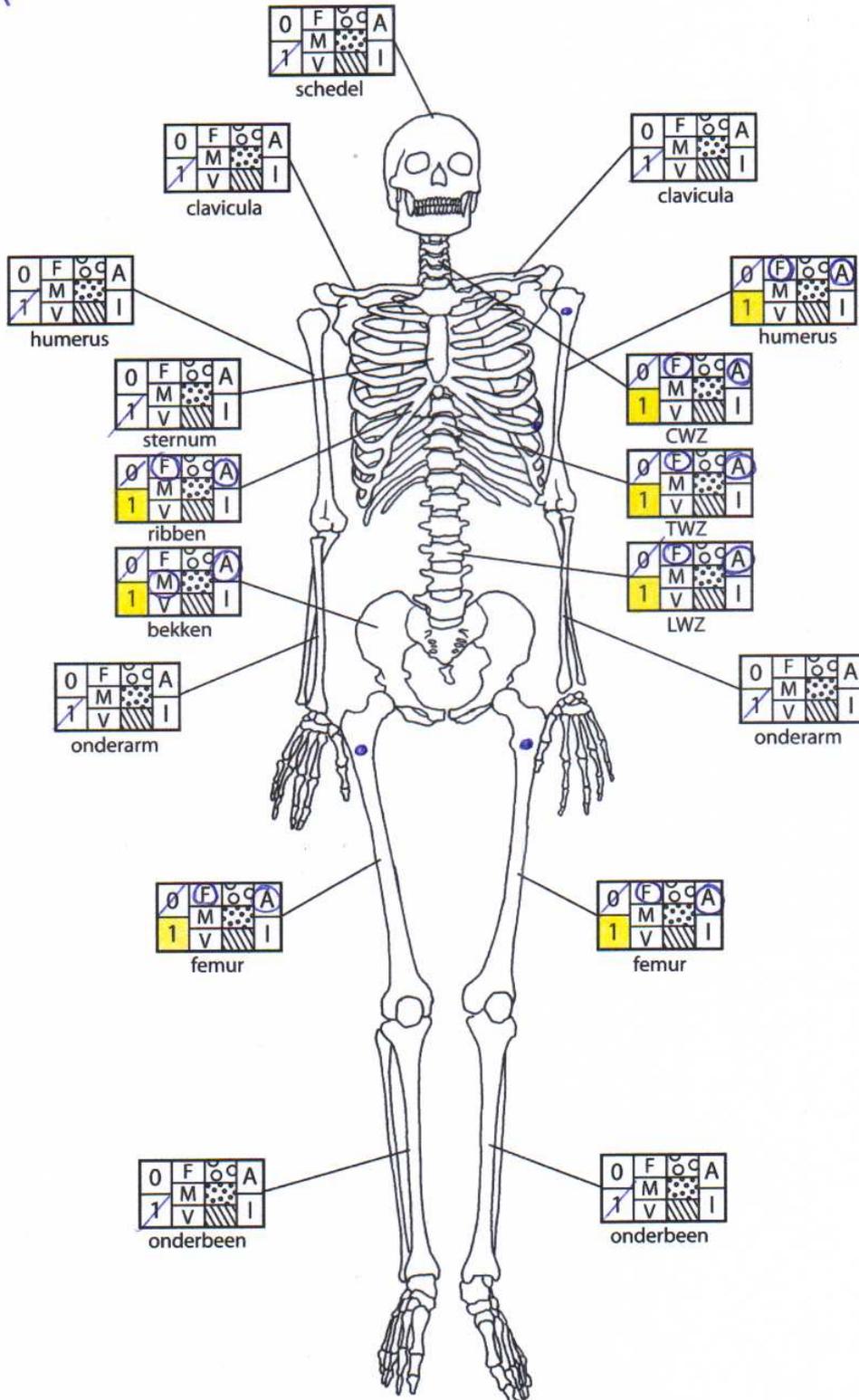
datum: 10/3/2006



Score: 7

naam: patiënt 6

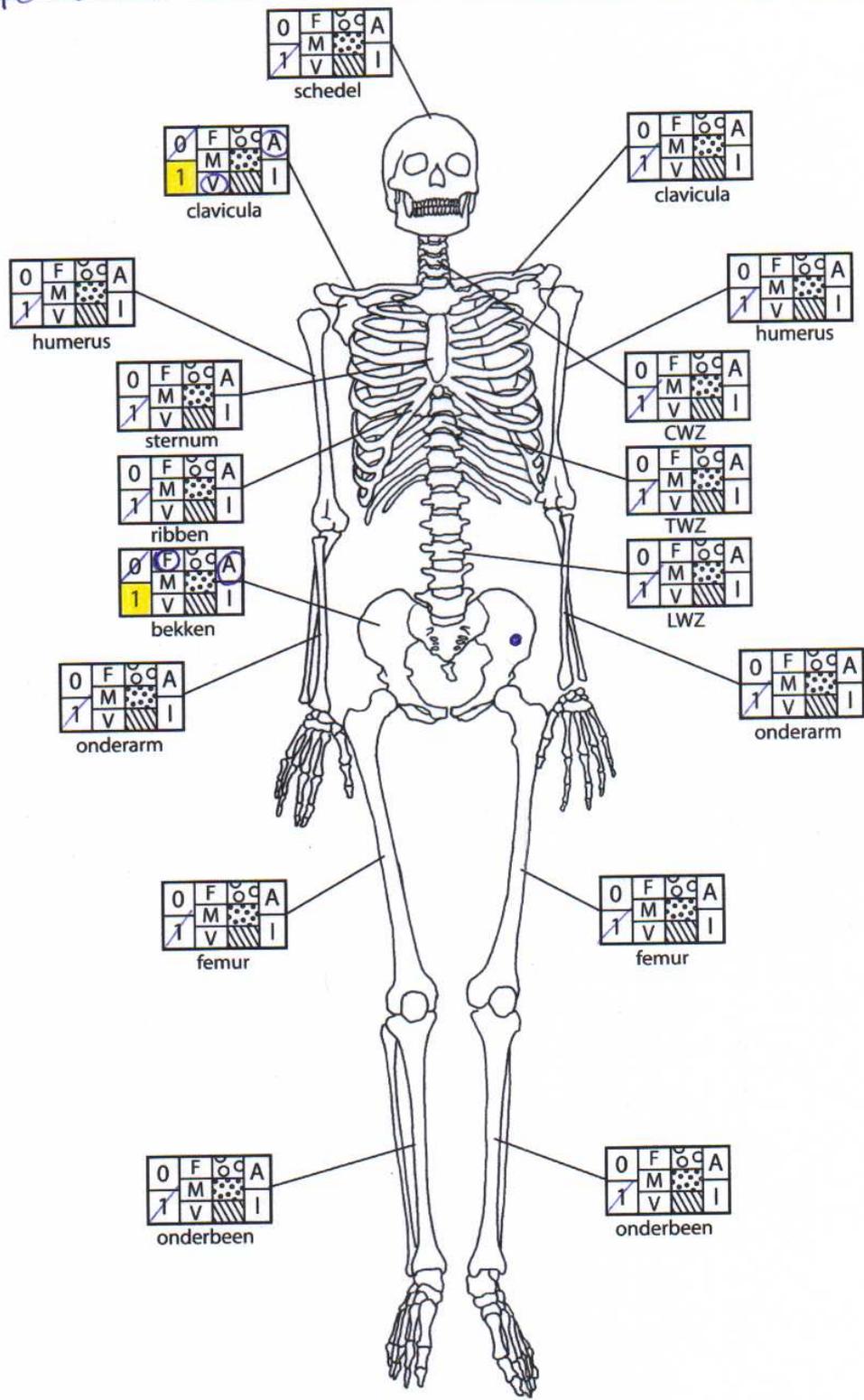
datum: 16/12/2005



Score: **8**

naam: patiënt 8

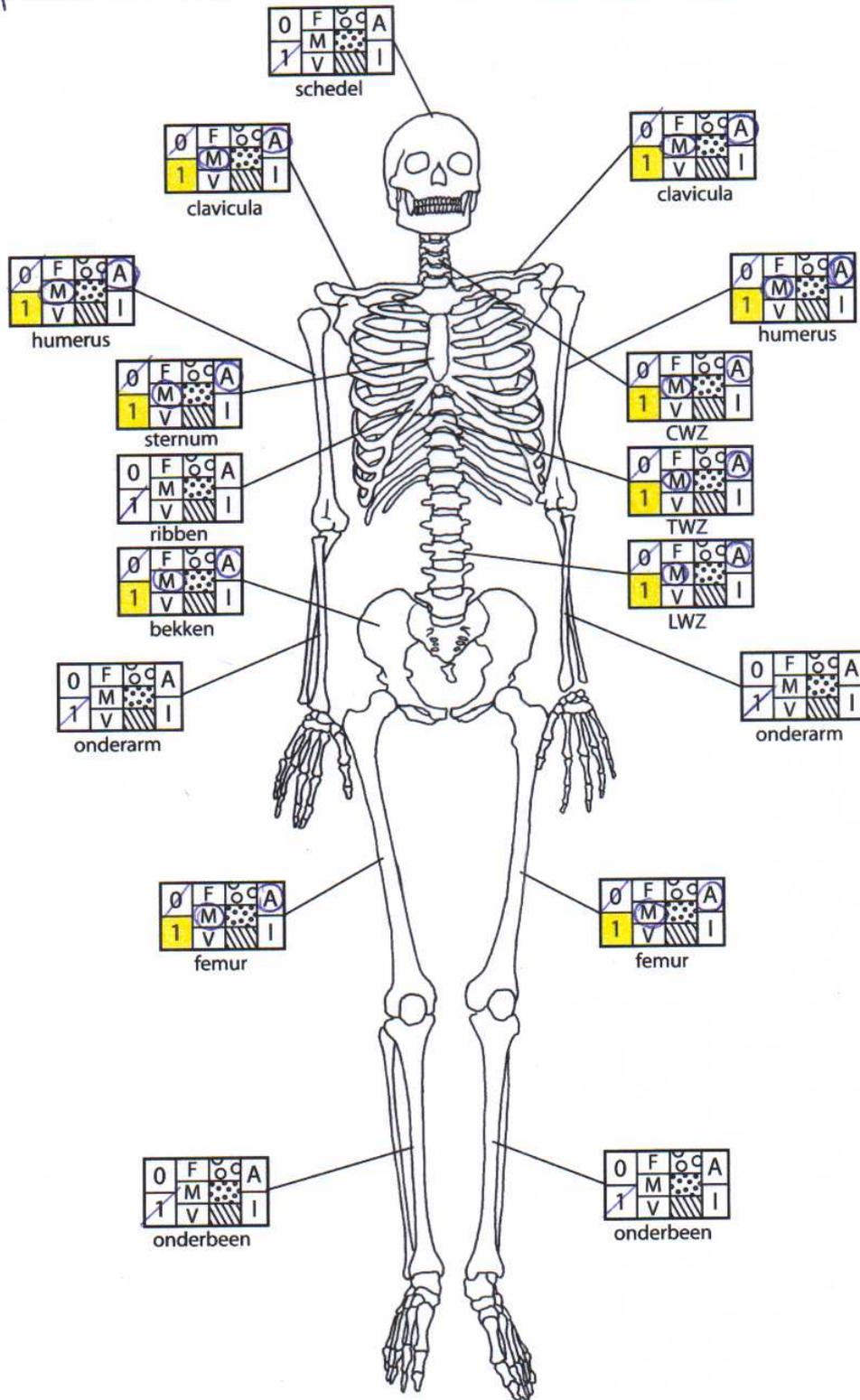
datum: 4/11/2005



Score: 2

naam: patiënt 11

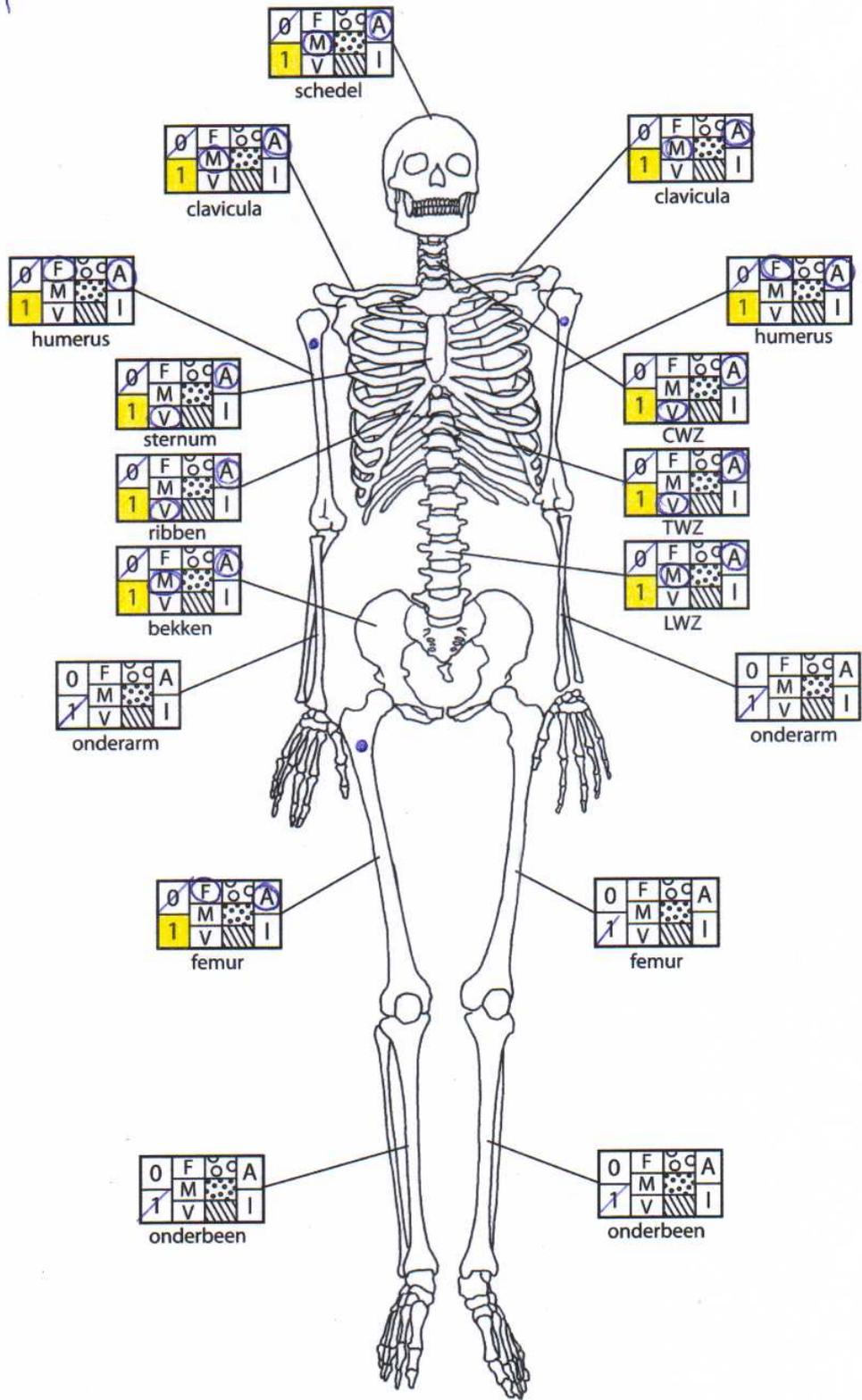
datum: 26/8/2005



Score: **11**

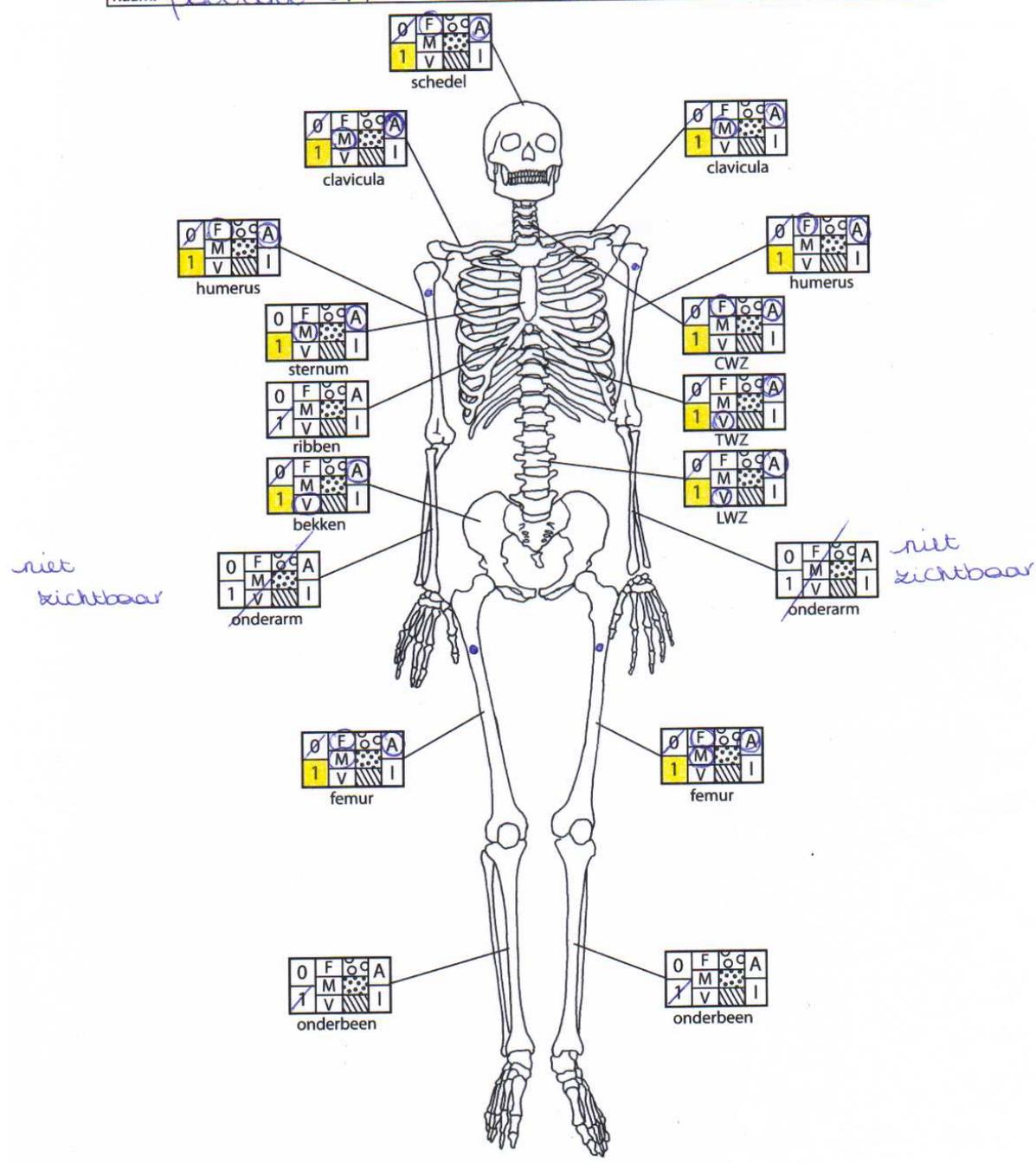
naam: patiënt 12

datum: 25/10/2005

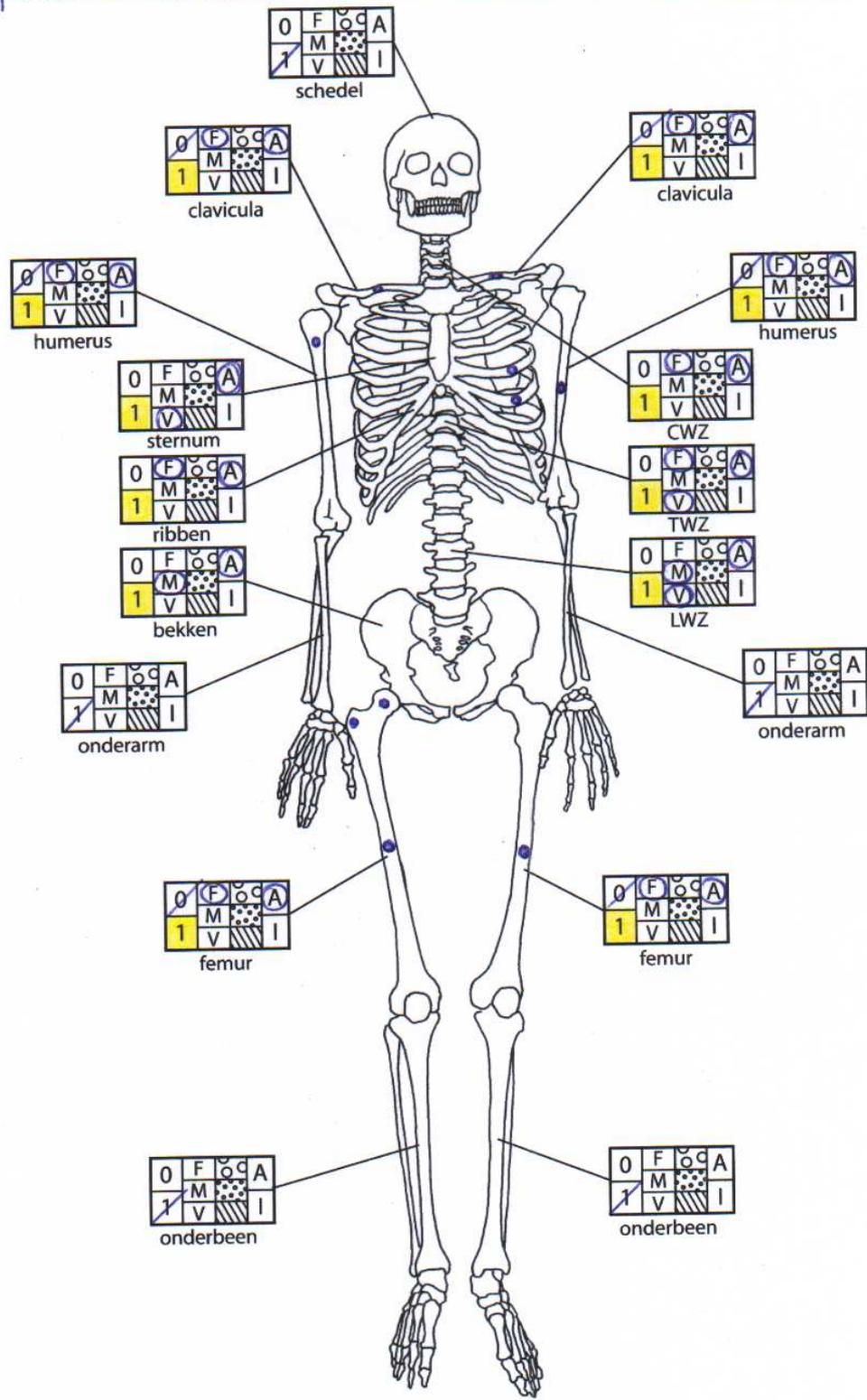


Score: **12**

naam: patiënt 17 datum: 23/8/2005



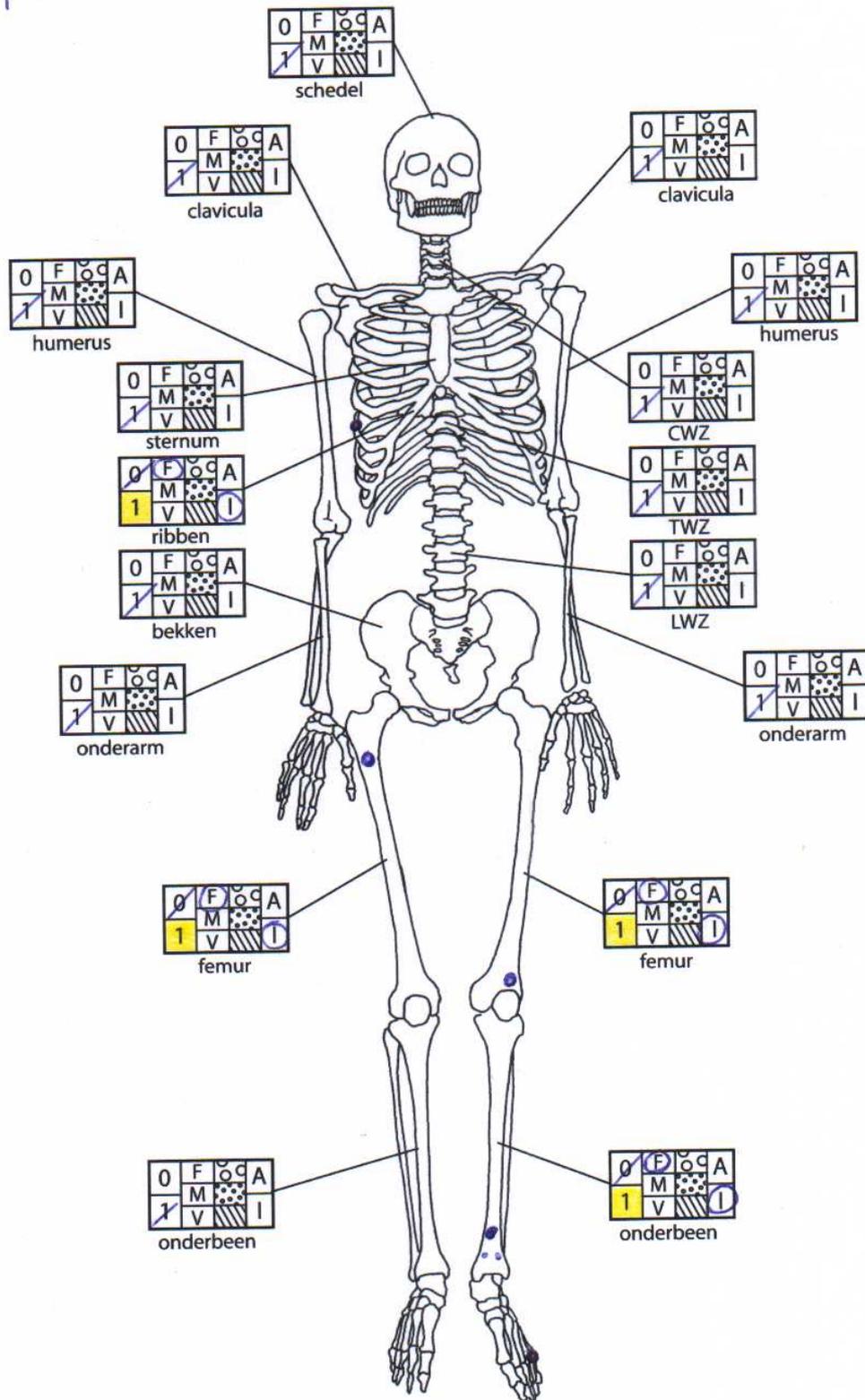
Score: 12



Score: 12

naam: patient 25

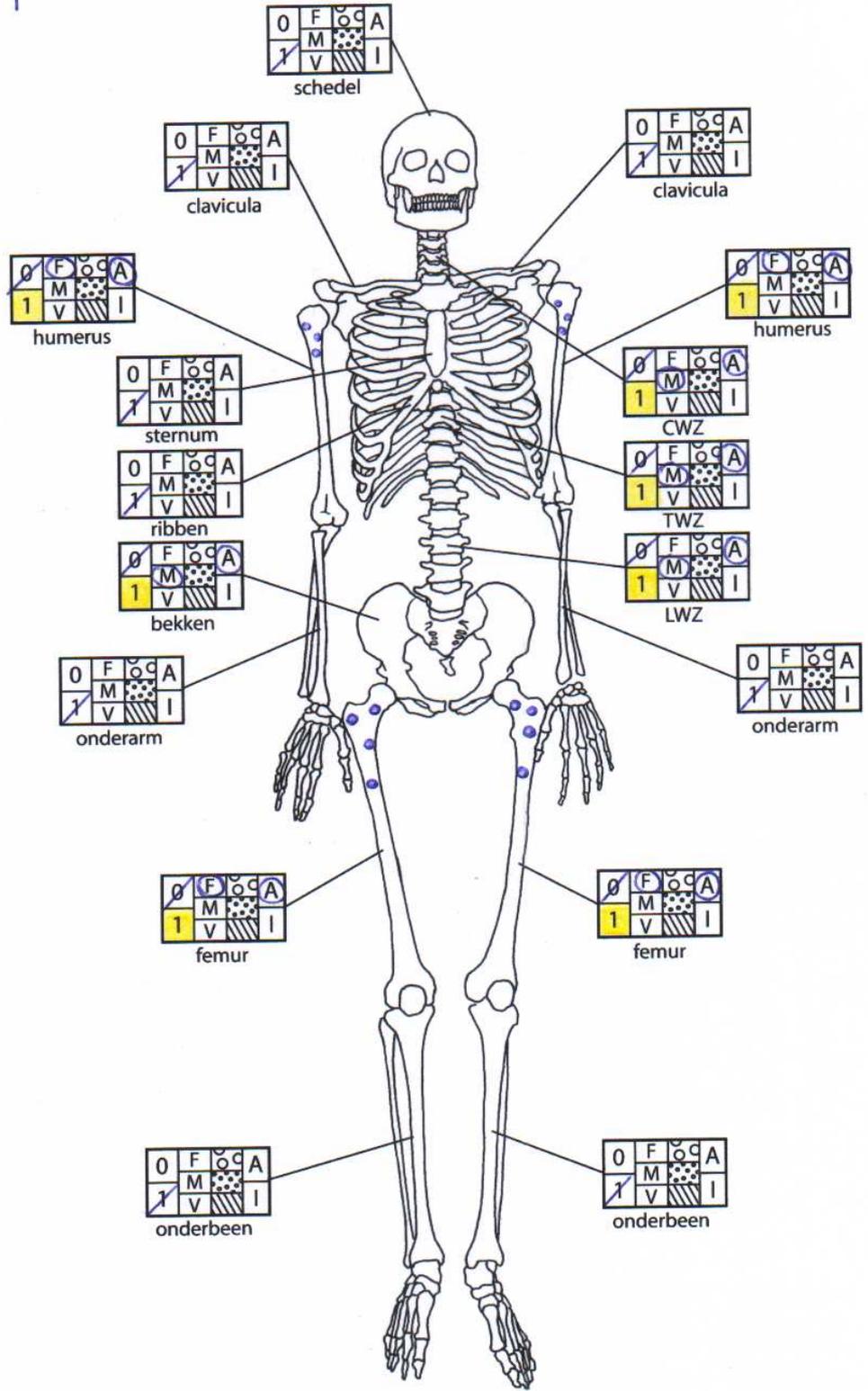
datum: 4/10/2005



Score: **4**

naam: patient 28

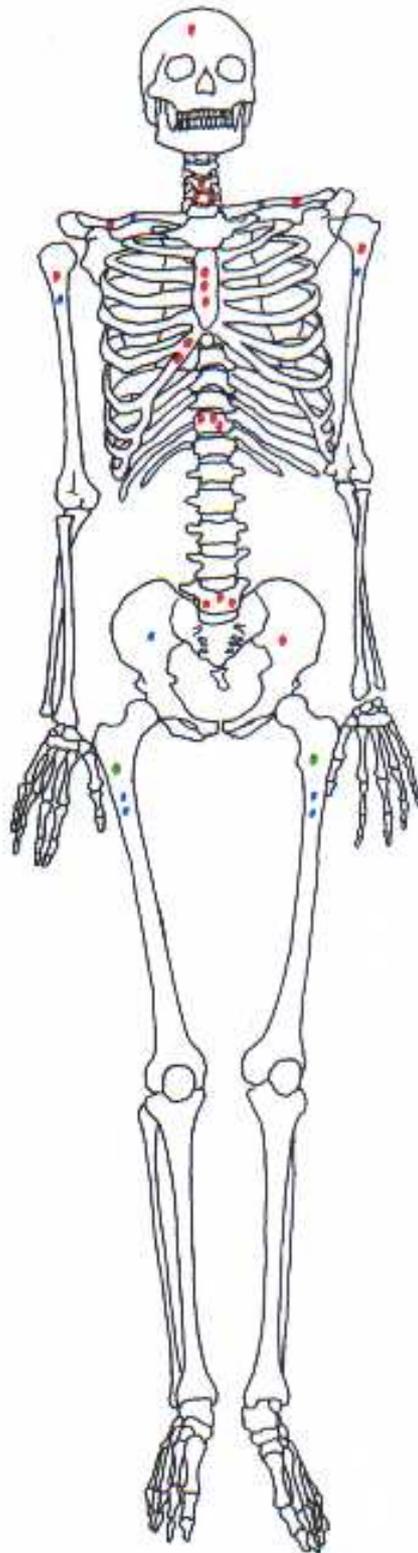
datum: 24/1/2006



Score: **8**

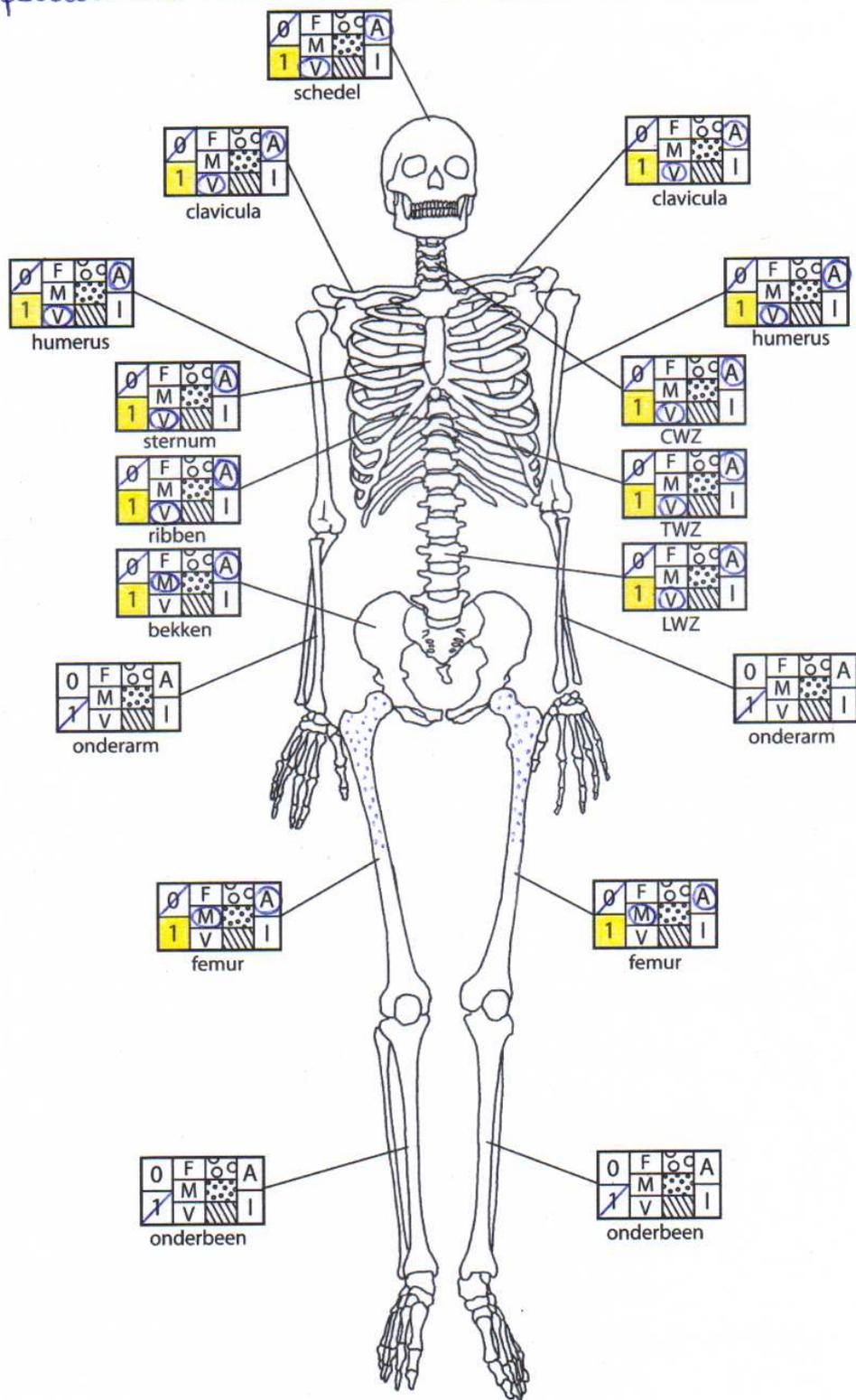
Groep 3

Groep 3
aantal patiënten: 3



naam: patiënt 2

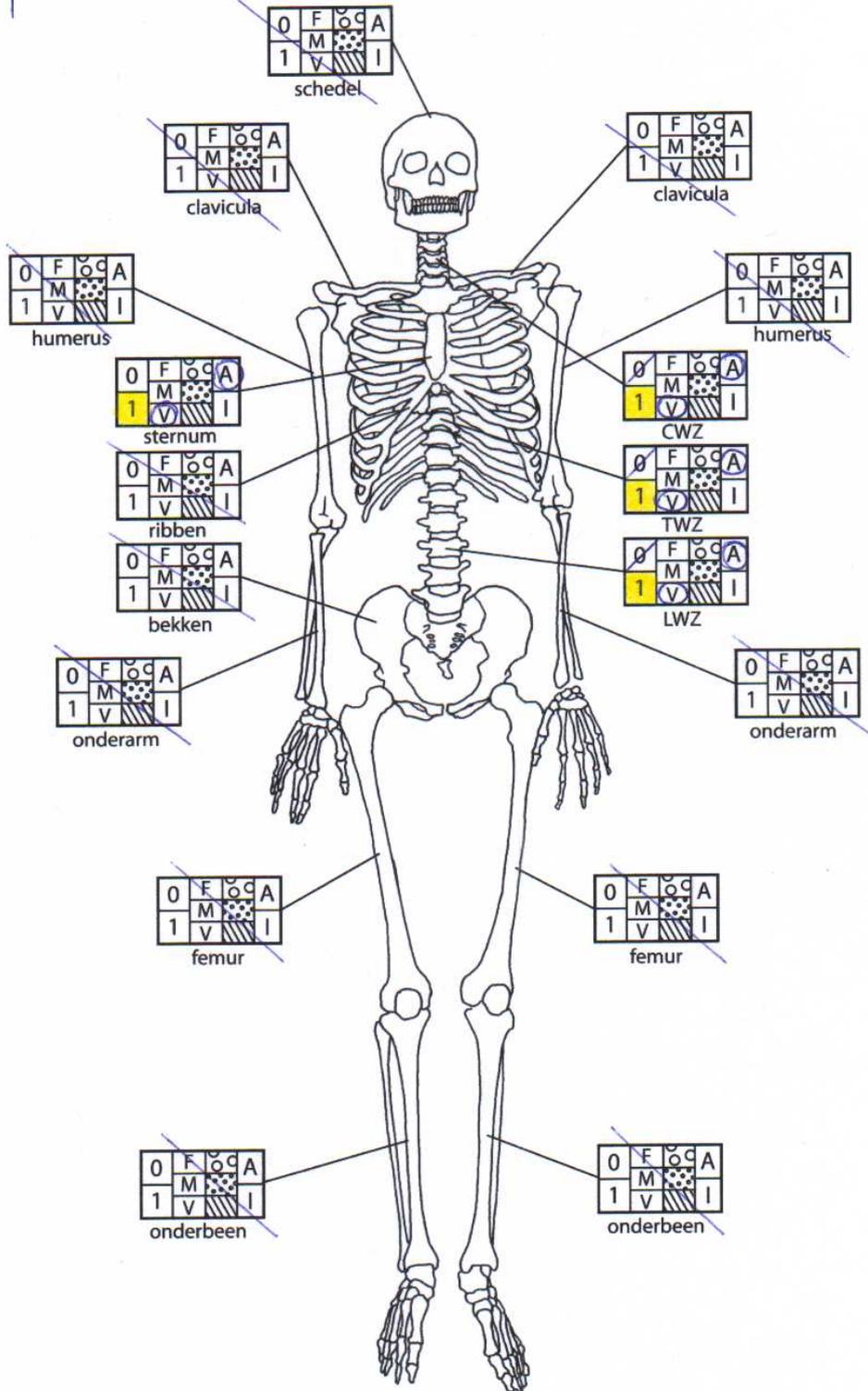
datum: 18/4/2006



Score: **13**

naam: patient 13

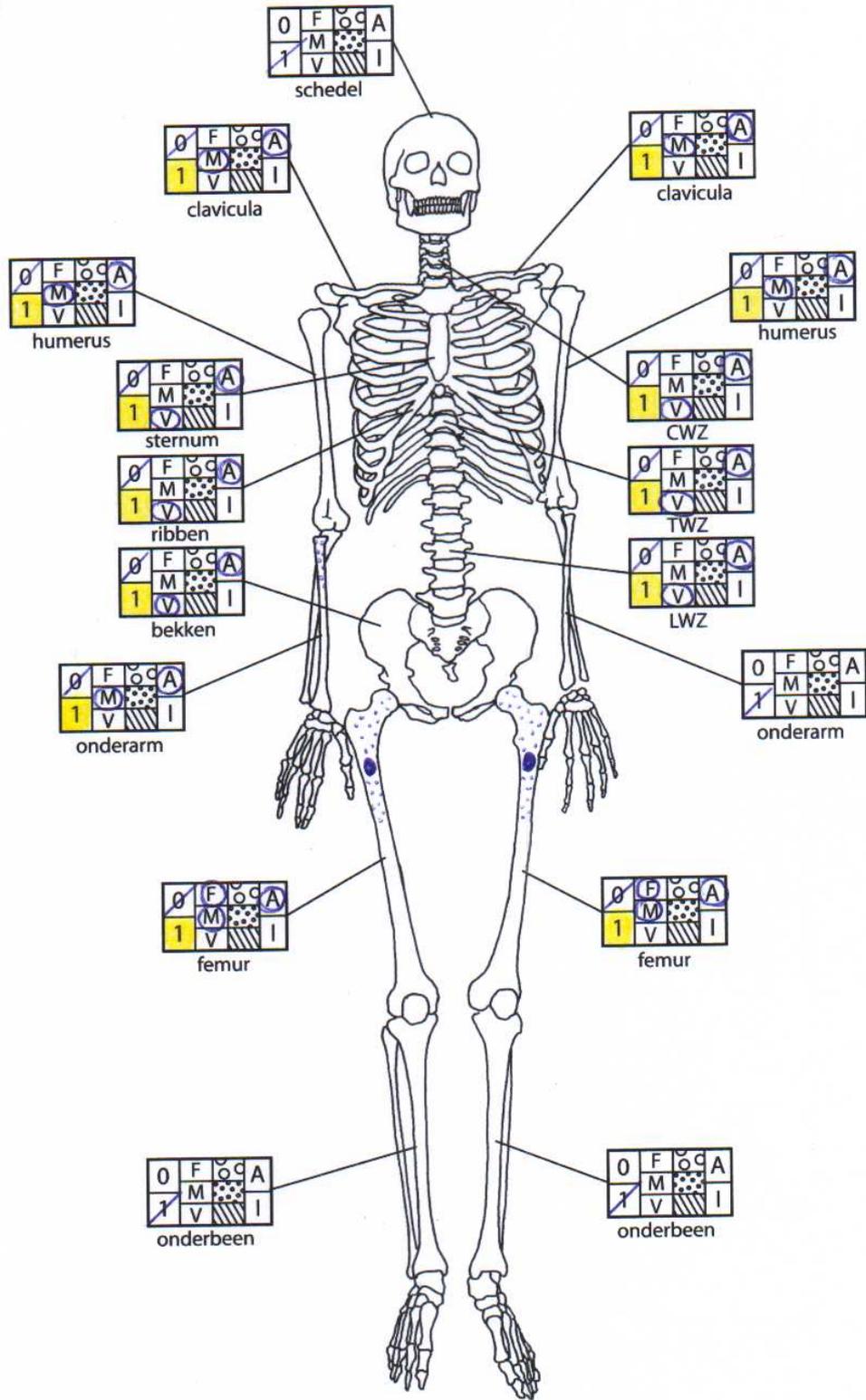
datum: 20/5/2005



Score:

naam: patiënt 20

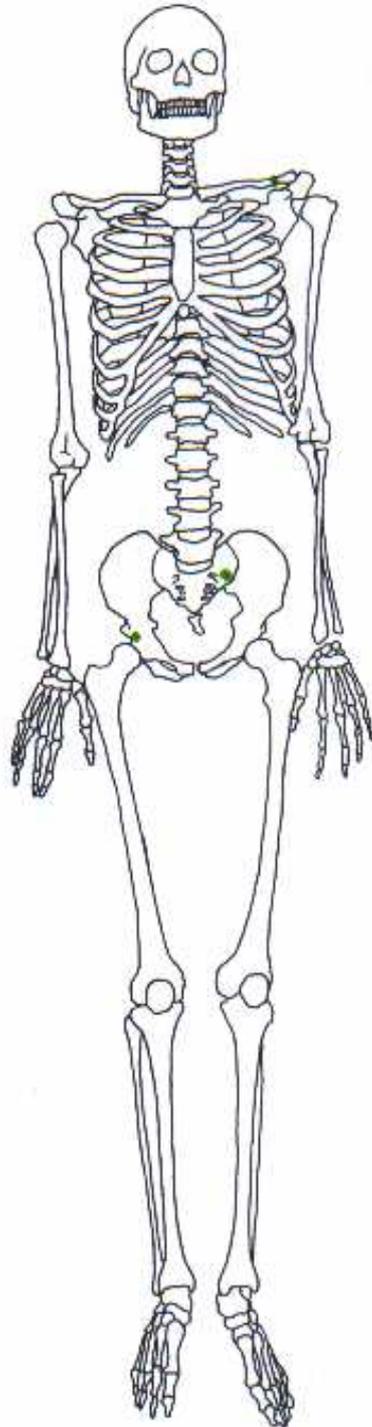
datum: 22/2/2006



Score: **13**

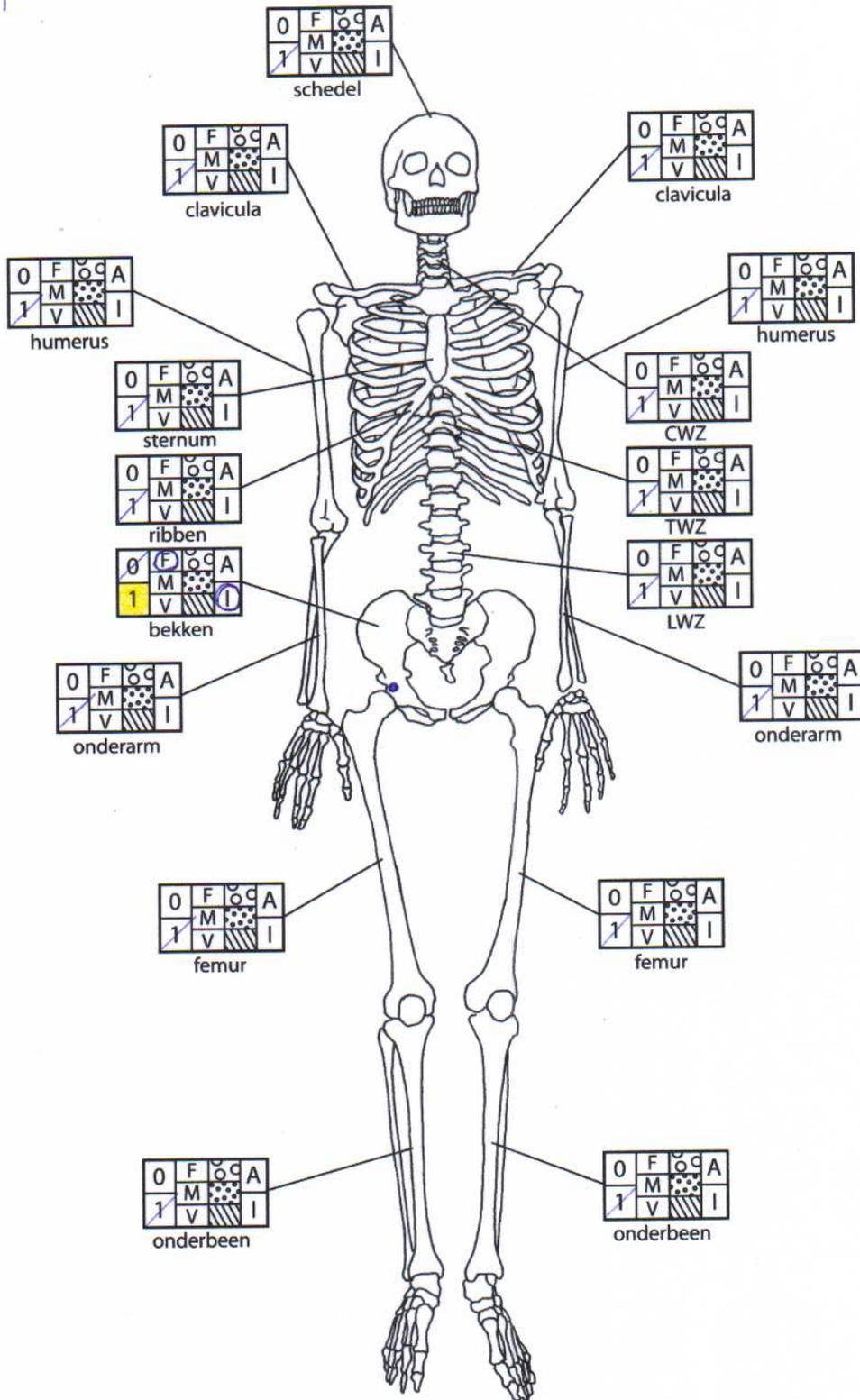
Groep 4

Groep 4
aantal patiënten: 10

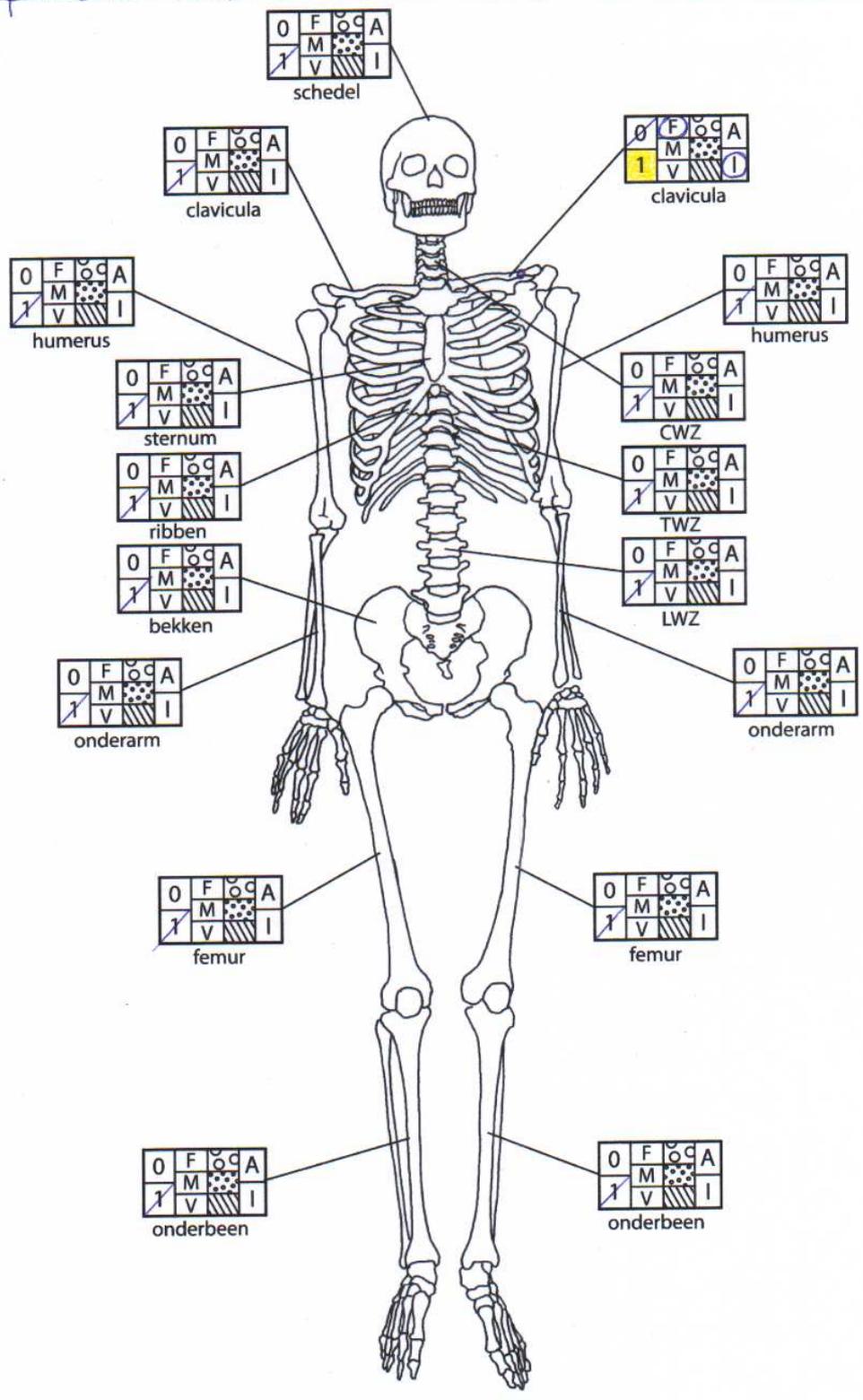


naam: patiënt 3

datum: 15/4/2005



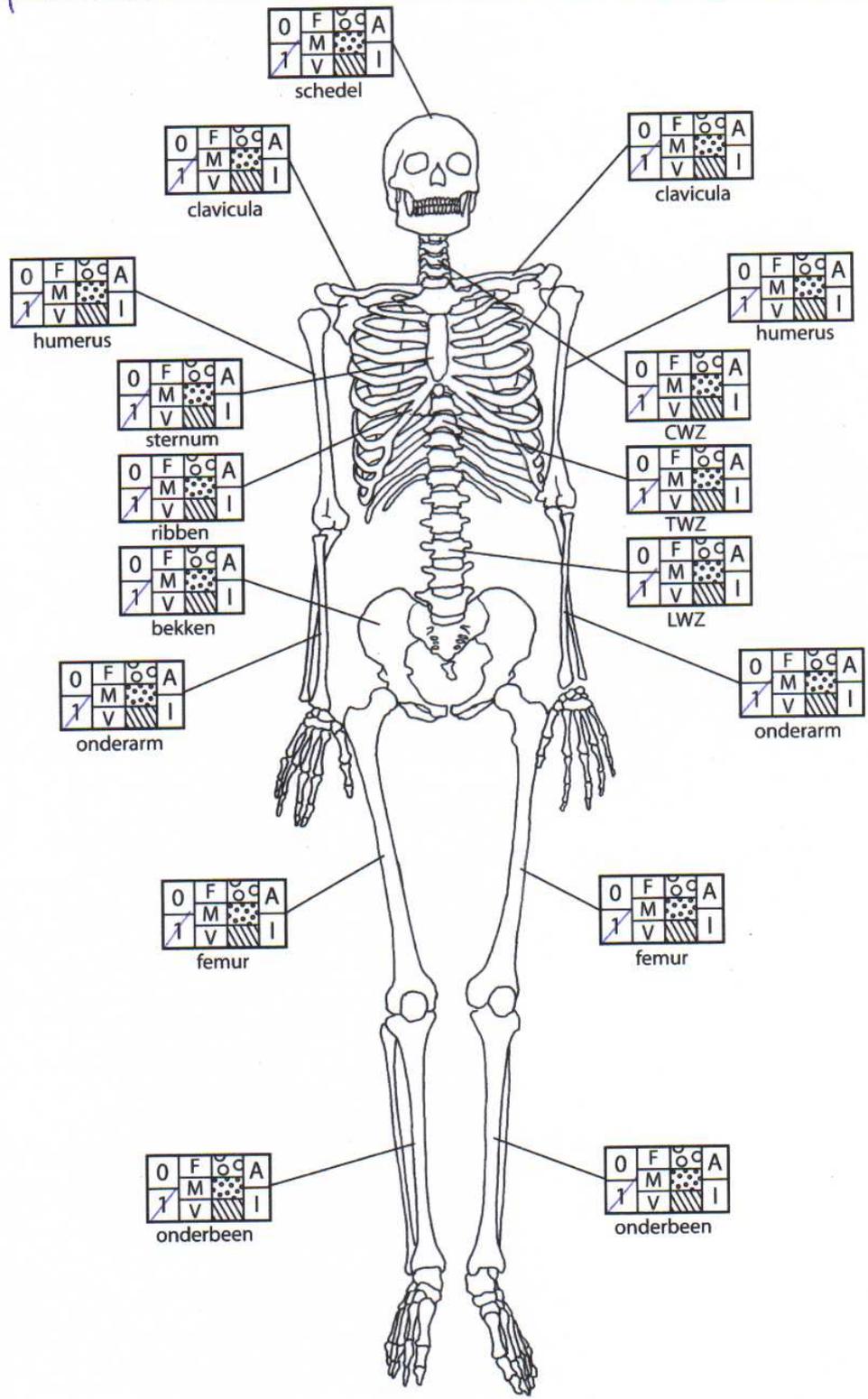
Score: 1



Score: **1**

naam: patient 15

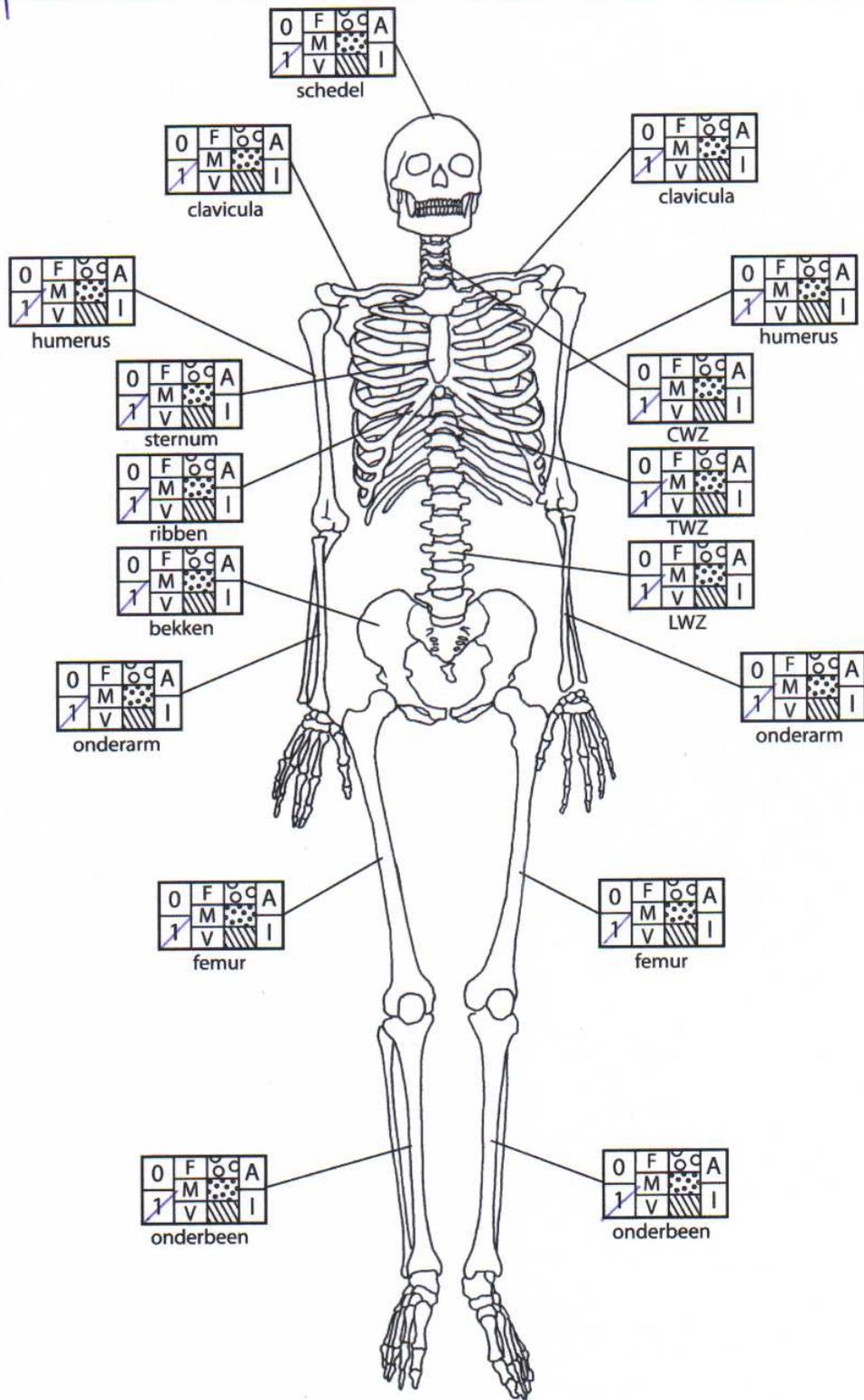
datum: 8/11/2005



Score:

naam: patiënt 18

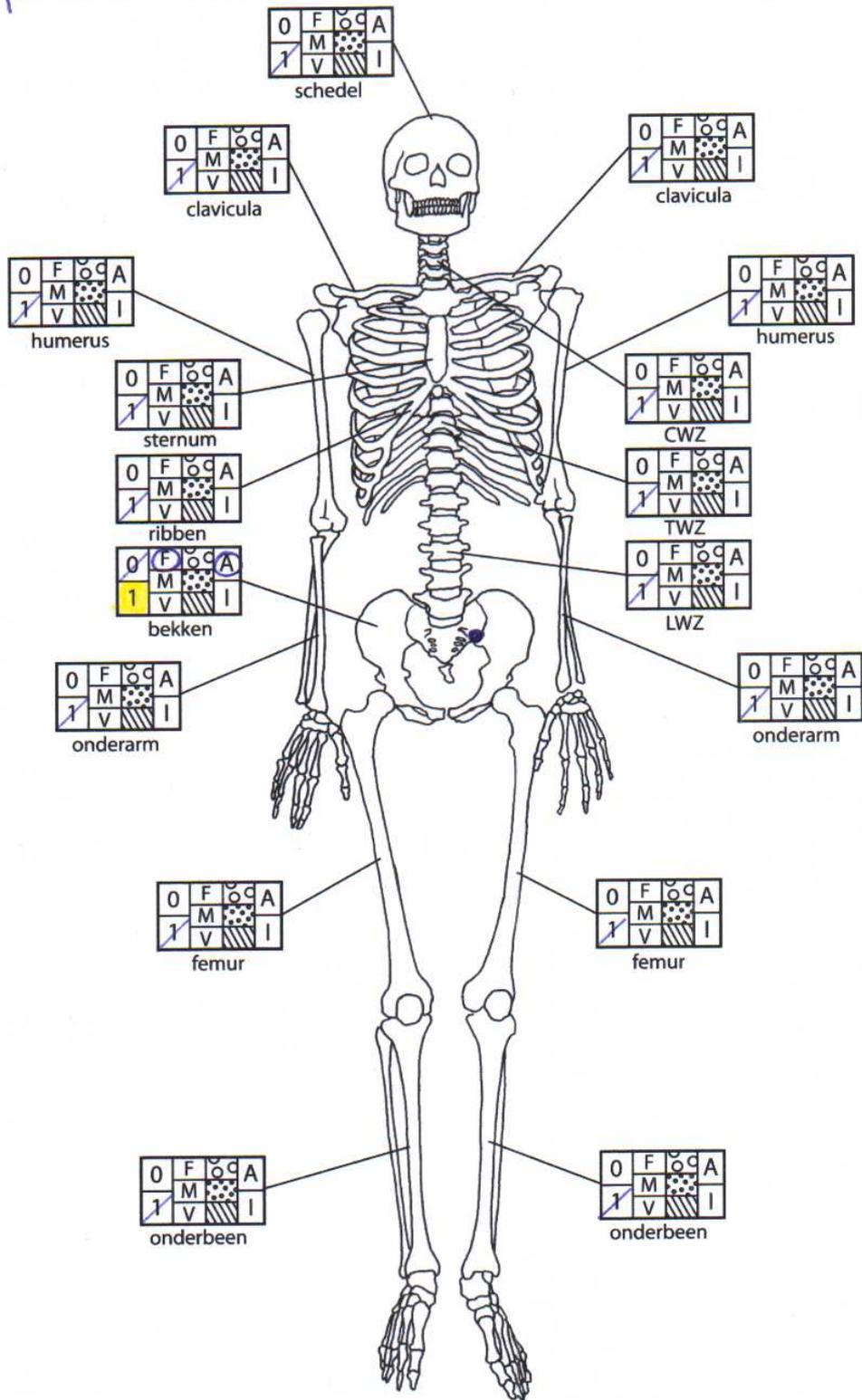
datum: 18/10/2005



Score: 

naam: patiënt 19

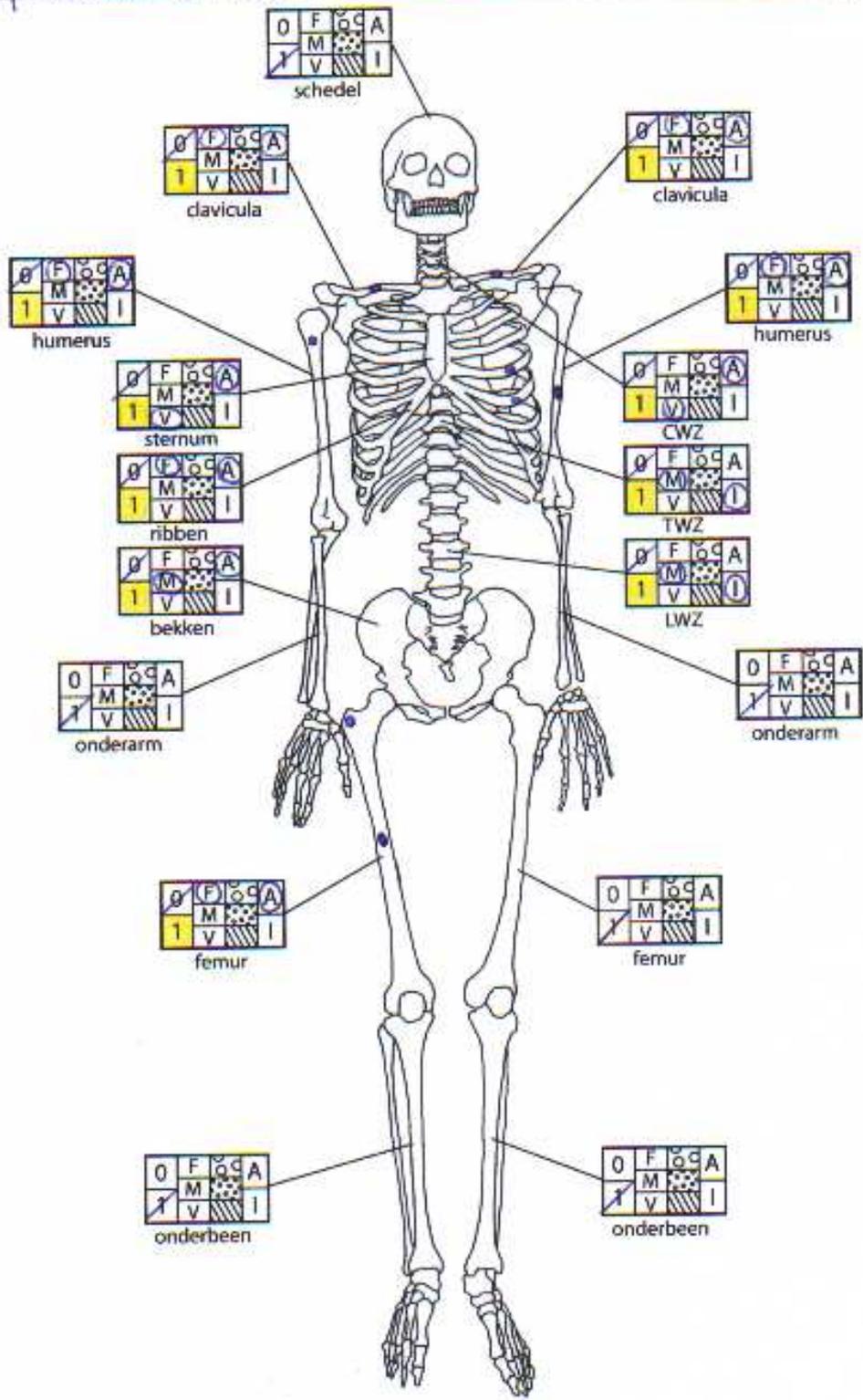
datum: 11/10/2005



Score: 1

naam: patient 21(2)

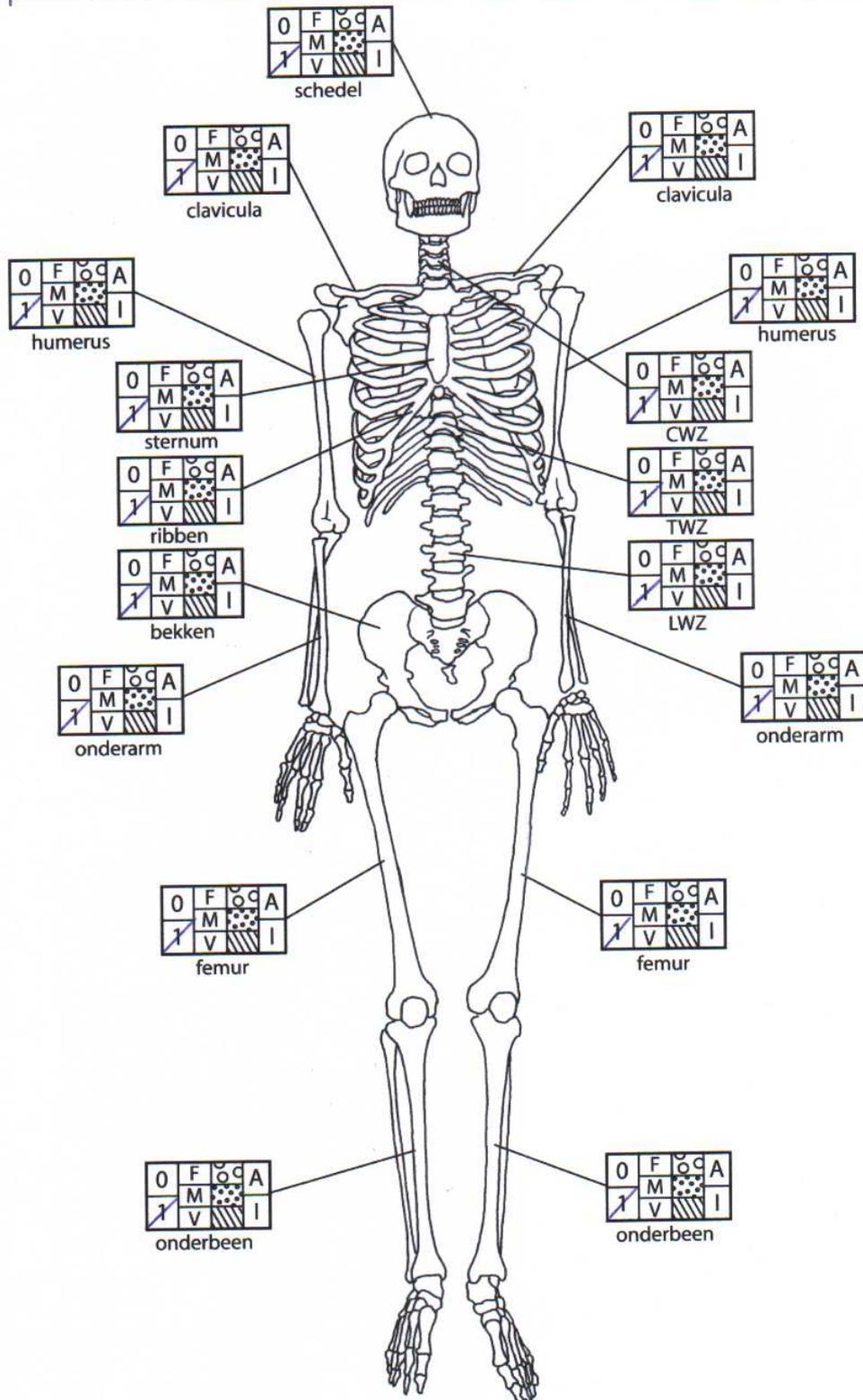
datum: 28/3/2006



Score: 11

naam: patient 23(1)

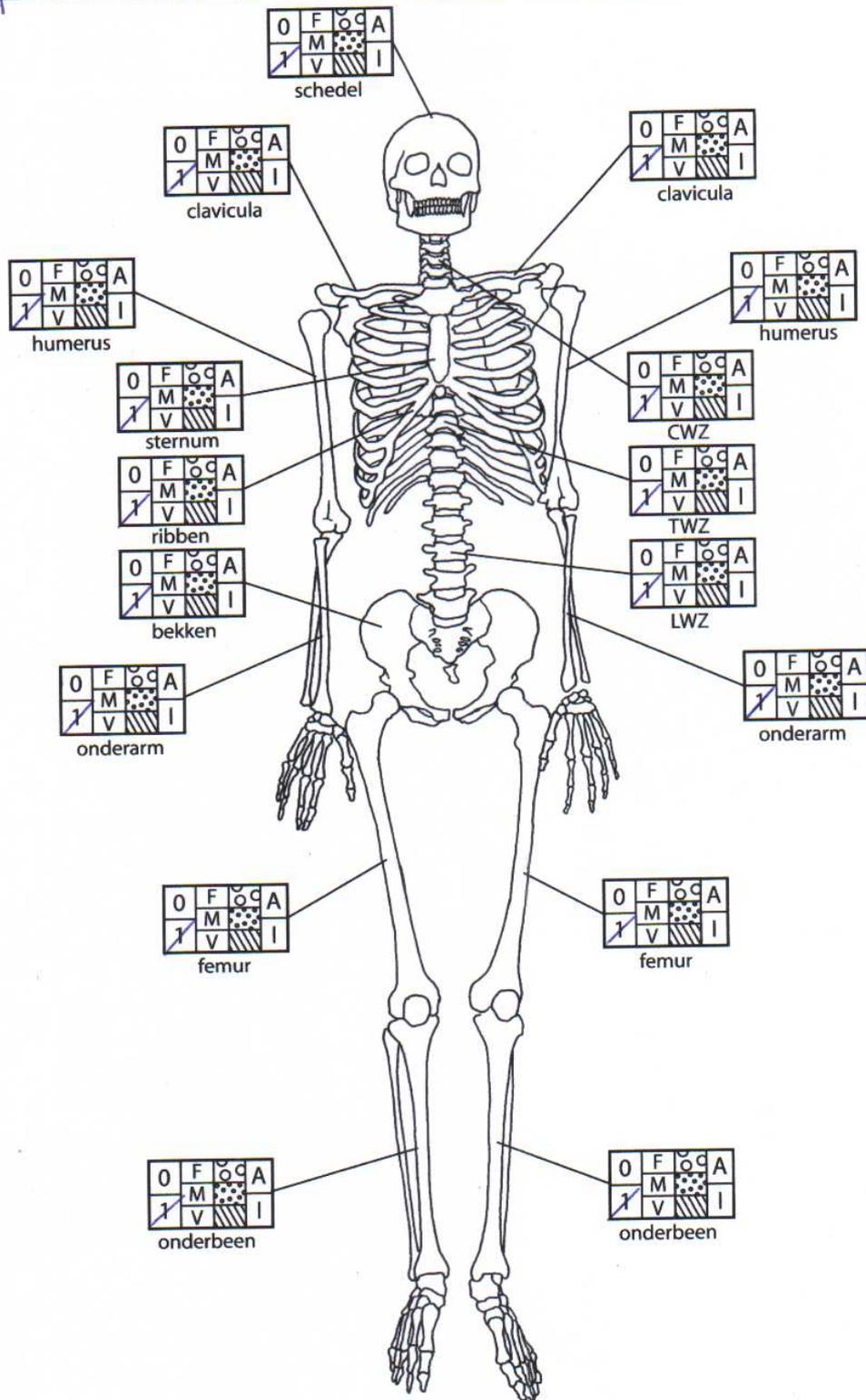
datum: 21/6/2005



Score: 

naam: patient 23(2)

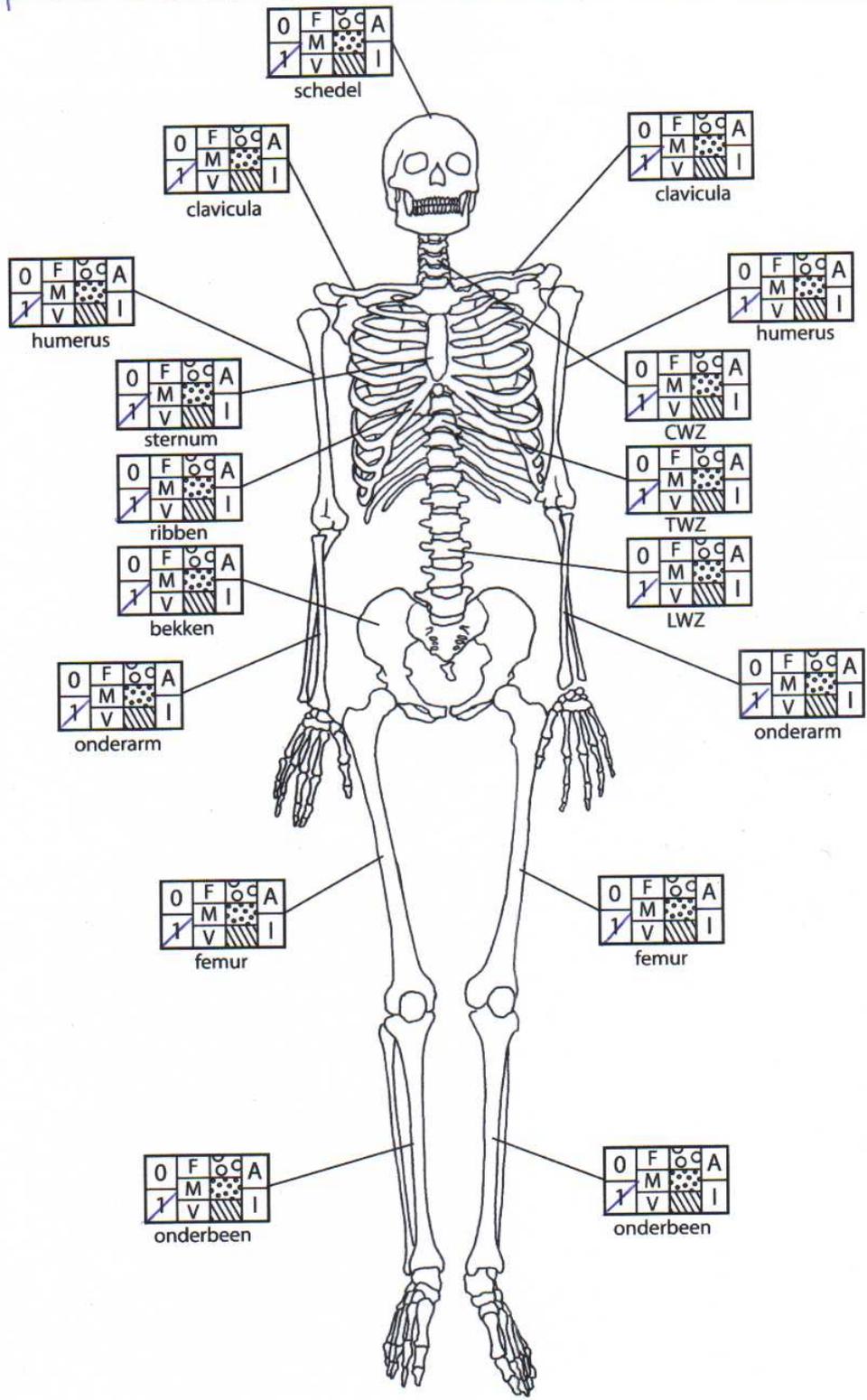
datum: 2/12/2005



Score:

naam: patiënt 23(3)

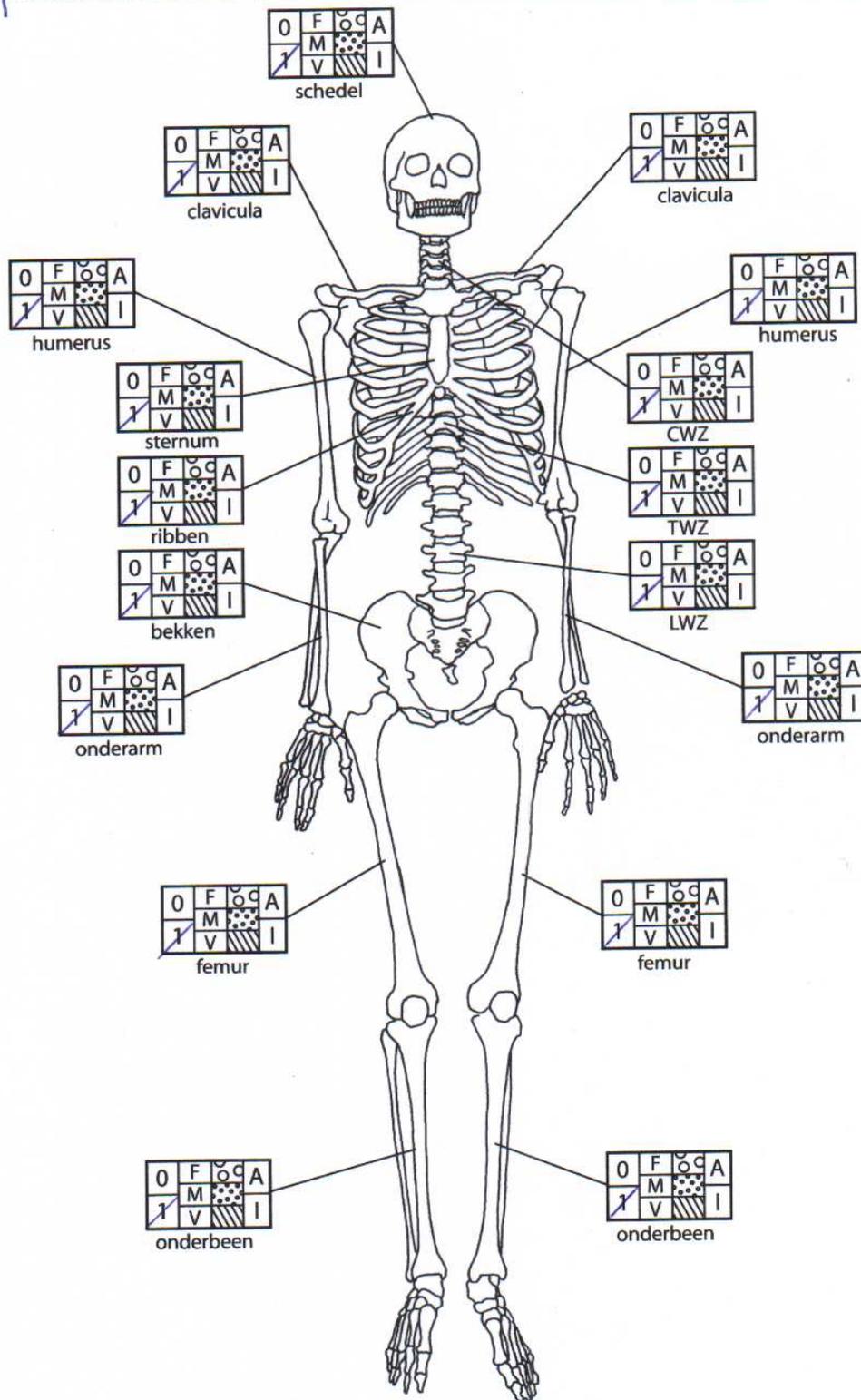
datum: 7/3/2006



Score:

naam: patiënt 27

datum: 21/1/2006



Score: 

