

Enter the Matrix

Citation for published version (APA):

Zonnebeld, N. (2019). *Enter the Matrix: computational and mechanistical approaches to improve arteriovenous fistula maturation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20190329nz>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190329nz](https://doi.org/10.26481/dis.20190329nz)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Binnen de shuntchirurgie is het creëren van een native vaattoegang die gaat matureren en daardoor te gebruiken is voor hemodialyse waarschijnlijk de grootste uitdaging. Nonmaturatie of 'Failure to Mature' (FTM) is nog altijd één van de grootste struikelblokken en vormt het onderwerp van dit proefschrift.

De arterioveneuze fistel (AVF) of kortweg shunt, is de voornaamste vaattoegang gezien het gunstige profiel van voor- en nadelen in vergelijking met de alternatieve vaattoegangen; te weten de arterioveneuze graft (AVG) of de centraal veneuze katheter. Desalniettemin is nonmaturatie een groot probleem bij een shunt, ten dele doordat het proces van maturatie niet volledig doorgrond is.

Dit proefschrift poogt bij te dragen aan het begrip van shunt maturatie, waarbij het internationale streven naar de *"right access for the right patient"* een belangrijke bevestiging is van de noodzaak van dergelijk onderzoek. Het zwaartepunt van dit proefschrift ligt bij het toetsen of een eerder ontwikkeld computermodel in staat is de uitkomst van de klinische besluitvorming rondom shuntchirurgie positief te beïnvloeden. In vergelijking met eerdere pogingen om de uitkomsten van shuntchirurgie te verbeteren, heeft dit computermodel als voordeel dat het a) gebaseerd is op fysica, b) gepersonaliseerd kan worden voor de individuele patiënt en c) de uitkomstmaat postoperatieve bloedstroom is – een factor waarvan vaststaat dat deze sterk samenhangt met shuntmaturatie.

ARTERIOVENEUZE FISTELS (SHUNTS) VOOR HEMODIALYSE

In **hoofdstuk 1** zijn de belangrijkste thema's van het proefschrift geïntroduceerd: de arterioveneuze fistel en het patiënt-specifieke computermodel. Wanneer patiënten het laatste stadium van nierfalen bereiken worden ze afhankelijk van nierfunctievervangende therapie, waarvan hemodialyse nog steeds één van de belangrijkste is. Een belangrijke voorwaarde is dan een goed functionerende vaattoegang zoals de shunt.

Een shunt wordt gecreëerd door een oppervlakkige ader (vene) en slagader (arterie) aan elkaar vast te hechten, waarbij een zogenaamde anastomose gemaakt wordt. Het bloed kan nu zonder noemenswaardige weerstand te ondervinden van slagader naar ader stromen. Hierdoor neemt de bloedstroom enorm toe, hetgeen een remodeleringsproces (maturatie) in gang zet. Tijdens maturatie treden er in principe drie veranderingen op in een periode van weken tot maanden. De bloedstroom neemt toe ten gevolge van een lagere weerstand, de veneuze diameter neemt toe door hogere wrijving van het bloed langs de vaatwand en de veneuze vaatwand wordt dikker in reactie op de hogere druk. Naast weerstand, wrijving en druk zijn er nog vele andere

intra- en intercellulaire processen betrokken die nog niet allemaal (volledig) opgehelderd zijn.

De anastomose wordt bij voorkeur op één van drie locaties gemaakt: de pols, de elleboog of de bovenarm. Bloedvaten in de onderarm hebben in vergelijking met de bloedvaten in de bovenarm, een kleinere diameter en dus een hogere weerstand. Shunts in de onderarm hebben daarom een lagere bloedstroom en hogere kans op nonmaturatie (20-40%). Shunts in de bovenarm hebben daarentegen een hogere bloedstroom en vormen daardoor een risico op het ontwikkelen van ischemische problemen in de onderarm (20% van de gevallen).

Om met name het probleem van nonmaturatie het hoofd te bieden, is reeds een computermodel ontwikkeld dat in staat is voor de drie eerder genoemde shuntconfiguraties een patiënt-specifieke flowvoorspelling te doen. Dit computermodel is een zogenaamd Pulse Wave Propagation Model (PWPM), dat beschrijft hoe bloeddruk- en bloedstroomgolven in de vaatboom voortbewegen.

Om bovengenoemde beschrijving mogelijk te maken, wordt de relevante anatomie gesegmenteerd waarbij ieder segment de lokale relatie tussen druk en stroming (flow) beschrijft middels de natuurkundige parameters weerstand, compliantie en inertie. Deze beschrijving is gebaseerd op de natuurkundige wetten van massa- en momentumbehoud. Door middel van diametermetingen op de overeenkomstige anatomische locatie bij een patiënt kan dit model gepersonaliseerd worden.

MODELLEERSTRATEGIËN IN SHUNTMATURATIE EN FUNCTIONEREN

In **hoofdstuk 2** wordt de complexiteit van shuntmaturatie in meer detail beschreven. Daarnaast worden de verschillende modelleerstrategieën, die van patiënt-specifieke computermodellen in het bijzonder, beschreven en op welke wijze deze bijdragend kunnen zijn. Het complexe samenspel van verschillende, afhankelijke factoren dat uiteindelijk leidt tot maturatie is tot op heden nog niet volledig duidelijk. Vast staat dat de vene tijdens maturatie naar buiten toe remodelleert en dat het functioneren van de shunt daarna afhangt van het niet optreden van neointimale hyperplasie (NIH). De balans tussen de gunstige remodellering en ongunstige NIH kan verstoord worden door meerdere factoren, die gebruikelijk worden onderverdeeld in *up-* en *downstream events*. Upstream events zijn die factoren die schade toebrengen aan endotheel- en gladde spiercellen, welke vervolgens de downstream events in beweging brengen. Downstream events resulteren uiteindelijk in NIH via een complex samenspel van cellen, cytokines en signaal cascades.

Zowel in de up- als downstream events is een belangrijke rol weggelegd voor flow en *wall shear stress* (WSS). WSS is de wrijvingskracht die stromend bloed uitoefent op de vaatwand en wordt door endotheelcellen waargenomen door deformatie van het cytoskelet. Wanneer de flow voor een gegeven diameter toeneemt zal dit leiden tot een hogere WSS en dientengevolge een ernstigere deformatie van het cytoskelet. In reactie daarop wordt relaxatie van de gladde spiercellen in de vaatwand geïnitieerd, waardoor de diameter toeneemt en de WSS weer daalt tot binnen de fysiologische waarden.

Na het creëren van een shunt zal de flow enorm toenemen en de vaatwand dus blootgesteld worden aan onfysiologisch hoge WSS. In de weken tot maanden na aanleg zal echter weer een nieuw, bijna fysiologisch evenwicht bereikt worden, waarbij met name de piek WSS als belangrijkste determinant voor maturatie verondersteld wordt.

Ondanks het bekende belang van bovengenoemde hemodynamische factoren richten veel onderzoeken zich op patiëntkarakteristieken die een afgeleide zijn voor cardiovasculaire gezondheid: perifere arterieel vaatlijden, cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen, hypertensie, diabetes, et cetera. Hoewel sterk verschillend, hebben ze één eigenschap met elkaar gemeen: ze simplificeren complexe en multifactoriële aandoeningen en worden vervolgens (separaat) gebruikt om de uitkomst van een ander complex en multifactorieel proces zoals maturatie te voorspellen. Het is dan geenszins een verrassing dat maturatie onvolledig begrepen wordt.

Om die reden hebben wij gepleit voor een meer mechanistische aanpak van het probleem, waarbij de nadruk meer op causale in plaats van associatieve verbanden gelegd wordt. In zekere zin zou de complexiteit van de onderzoeken in verhouding moeten zijn met die van het probleem dat onderzocht wordt. Belangrijke vorderingen in computer- en biomedische wetenschappen maken een dergelijke aanpak tegenwoordig mogelijk, in het bijzonder die van patiënt-specifieke computermodellen.

Helaas worden de mogelijkheden van patiënt-specifieke computermodellen nog niet ten volle benut, noch worden hemodynamische factoren veelvuldig meegenomen in epidemiologische of observationele studies. WSS, een maat die momenteel niet gemeten kan worden, kan bijvoorbeeld wel worden berekend voor een individu middels *computational fluid dynamics* (CFD). De beschikbare studies die CFD toepassen op klinische vraagstukken omtrent shunts beschrijven echter vaak slechts kleine patiëntaantallen, zijn niet longitudinaal van opzet of hebben geen klinisch relevante uitkomstmaat. Het eerder genoemde PWPM wordt later in detail behandeld, evenals de studieopzet van de ShuntSimulatieStudie (hoofdstuk 3). Deze zal dan in samenhang met de eerste resultaten (hoofdstuk 6) worden besproken.

PREOPERATIEVE DUPLEX ECHOGRAFIE

Hoofdstuk 4 richt zich op de nauwkeurigheid van duplexmetingen. Ondanks dat klinische richtlijnen het meten van veneuze en arteriële diameters adviseren ter voorbereiding op het creëren van een shunt, is er weinig tot niets bekend wat betreft de intra- en interobserver overeenstemming van die metingen. Inzicht hierin is belangrijk om meerdere redenen: ten eerste ondersteunt het de interpretatie van deze metingen in besluitvorming en die van andere onderzoeken in de literatuur; ten tweede biedt het argumenten in het bestaande debat of de geadviseerde metingen routinematige verricht moeten worden; ten derde kan het sturing geven aan de interpretatie of verbetering van het functioneren van het gebruikte PWPM.

Uit het hoofdstuk blijkt dat de mate van intra- en interobserverovereenstemming minimaal excellent was en duplex dus als betrouwbare modaliteit gezien kan worden. Twee ervaren vaatlaboranten hebben tien (pre)dialyse patiënten onderzocht, waarbij zij zes representatieve metingen hebben verricht in drievoud: één veneuze diametermeting en één arteriële diameter- en flowmeting in zowel de onder- als bovenarm. De intraclass correlation coefficient (ICC) werd gebruikt om de mate van overeenstemming te kwantificeren, lopende van 0 (geen) tot 1 (perfecte overeenstemming). De laagste ICC voor de intraobserverovereenstemming was die voor de arteria radialis diameter (0.90; 0.74–0.97 95% CI) en de laagste ICC voor interobserverovereenstemming was die voor de bovenarm vena cephalica diameter (0.83; 0.46–0.96).

HEMODYNAMISCHE VERANDERINGEN NA HET CREËREN VAN EEN SHUNT

Hoofdstuk 5 omvat een studie naar de natuurlijke hemodynamische veranderingen die optreden nadat een shunt gecreëerd is. In deze studie werd gevonden dat een shunt tot drie maanden na aanleg nog hemodynamische veranderingen kan vertonen, in tegenstelling tot de vigerende regel dat de maturatietijd zes weken bedraagt. Daarnaast werd gevonden dat een eerdere vaattoegang aan dezelfde zijde leidt tot een zekere mate van preconditionering en dat in die gevallen het maturatieproces mogelijk sneller verloopt. Tegelijkertijd waren er geen duidelijke aanwijzingen dat deze preconditionering of versnelde maturatie leidt tot voor- of nadelen. Naast deze nieuwe inzichten, bevestigt dit onderzoek (nogmaals) dat het merendeel van de postoperatieve

flowtoename vrijwel instantaan behaald wordt. Een observatie die vaker in de literatuur beschreven is.

De bevindingen uit dit hoofdstuk bieden een hemodynamische verklaring waarom functionele maturatie tegenwoordig tot 13 weken kan duren, in tegenstelling tot de eerder genoemde zes weken. Een mogelijke verklaring daarvoor is dat dit zes weken criterium opgesteld is in een richtlijn gepubliceerd in 2006, terwijl de patiëntdemografie sindsdien in belangrijke mate veranderd is.

HET VERBETEREN VAN SHUNTMATURATIE MIDDELS PATIËNT-SPECIFIEKE FLOWVOORSPELLINGEN

De nu volgende hoofdstukken (3 en 6) vormen de kern van dit proefschrift: de ShuntSimulatieStudie. Het doel van deze studie was shuntmaturatie te verbeteren door een bepaalde shuntconfiguratie aan te bevelen op basis van patiënt-specifieke flowvoorspellingen.

Studieopzet

In **hoofdstuk 3** wordt de studieopzet beschreven van de ShuntSimulatieStudie. Het betreft een multicenter gerandomiseerde studie, die zo is opgezet dat het representatief is voor de klinische realiteit. Oftewel, er is een vrij liberale inclusie en minimale standaardisatie toegepast. Een eerdere vaattoegang was praktisch de enige reden waarom patiënten niet konden deelnemen. Er is bewust voor deze liberale inclusie gekozen omdat bij het toepassen van uitgebreide in- en exclusiecriteria de kans op positieve bevindingen mogelijk toeneemt terwijl de generaliseerbaarheid gelimiteerd wordt.

Standaardisatie was beperkt tot de inhoud en uitgebreidheid van het preoperatieve duplexonderzoek en het zes weken follow-up moment. Het gestandaardiseerde preoperatieve duplexonderzoek was noodzakelijk voor adequate inputdata voor de simulaties, terwijl de gestandaardiseerde inhoud van het zes weken follow-up moment noodzakelijk was om het primaire eindpunt vast te kunnen stellen. Alle besluiten rondom overige zaken en procedures, zoals wanneer te interveniëren bij het vermoeden op een stenose, zijn overgelaten aan de behandelend arts. Op deze wijze wordt zo min mogelijk ingebroken op de klinische praktijk en kan daadwerkelijk getoetst worden wat het effect van het computermodel op de klinische uitkomsten is.

Resultaten

Hoofdstuk 6 beschrijft de eerste resultaten van de ShuntSimulatieStudie, waarvoor 236 patiënten gerandomiseerd zijn voor ófwel de controlegroep (116 patiënten) óf de simulatiegroep (120 patiënten). De studie toont aan dat de patiënt-specifieke flowvoorspellingen voorspellend zijn voor shuntmaturing, ondanks dat de proportie gematureerde shunts niet toegenomen is in de simulatiegroep ten opzichte van de controlegroep. De gevonden proportie van ongeveer 30% nonmaturing (in beide groepen) is representatief voor de klinische realiteit.

De twee belangrijkste verklaringen voor deze bevindingen zijn: 1) dat er meer factoren van belang zijn dan flow alleen en 2) de grote mate van overeenstemming tussen advies en het initiële chirurgische plan. De voorspellende waarde van het computermodel presteert daarentegen wel beter dan het meest bestudeerde predictiemodel op dit moment, *REDUCE-FTM*, dat eveneens probeert te voorspellen welke shunt zal gaan matureren.

Om met de eerstgenoemde factor verder te gaan; de gemiddelde direct postoperatief gemeten flow was 920 ± 464 versus 480 ± 270 mL/min voor gematureerde en gefaalde shunts respectievelijk ($p < 0.001$). Hoewel er dus een statistisch significant verschil tussen beide is, vertonen beide groepen grote overlap. Het is dus onmogelijk alleen op grond van postoperatieve flow te voorspellen of een shunt zal matureren of falen, maar het kan wel helpen bij het inschatten van kansen. Recent heeft Farrington et al. aangetoond dat een 100 mL/min flowtoename een odds ratio (OR) heeft van 1.33 (1.22–1.45 95% CI) op het matureren van de shunt. Wij hebben een vergelijkbaar getal gevonden met een OR van 1.49 (1.27–1.75), waarmee de voorspellende waarde van postoperatieve flow bevestigd wordt.

Voor de direct postoperatieve flowvoorspelling geldt eveneens een positieve OR, zij het iets minder sterk met 1.15 (1.06–1.26) per 100 mL/min flowtoename. Dit getal heeft echter als belangrijk voordeel dat het bekend is zonder dat een shunt aangelegd hoeft te zijn.

De verklaring voor de gevonden discrepantie tussen meting en voorspelling moet hoogstwaarschijnlijk gezocht worden in de overschatting van de postoperatieve flow van shunts die uiteindelijk falen. De voorspelde flow was namelijk 881 ± 447 respectievelijk 669 ± 321 mL/min ($p < 0.01$) voor gematureerde en gefaalde shunts. Wanneer echter vanuit klinische uitkomst gekeken wordt naar gemeten en voorspelde flow, blijkt dat deze met respectievelijk 925 ± 473 en 819 ± 399 mL/min gelijk zijn voor gematureerde shunts ($p = 0.067$), terwijl dit wel statistisch significant verschillend was voor gefaalde shunts met respectievelijk 480 ± 270 en 653 ± 339 mL/min ($p = 0.004$). Het model lijkt dus falende shunts te overschatten, hetgeen een indirect bewijs is voor de

hypothese dat nonmaturatie een inadequate respons is op de veranderde hemodynamiek.

Er zijn onderzoeken beschikbaar die hebben gekeken naar hemodynamische adaptatiecapaciteit. Daarbij is een positieve relatie aangetoond tussen flow- en nitroglycerine-gemedieerde dilatatie (FMD respectievelijk NMD) en shuntmaturatie. Zowel FMD als NMD is een maat die aangeeft in welke mate een arterie kan dilateren in reactie op een toegenomen flow. Hierbij is FMD afhankelijk van een goede endotheelfunctie om de gladde spiercellen te laten ontspannen, terwijl NMD dit direct doet door toediening van nitroglycerine zonder tussenkomst van endotheelcellen. Na aanleg van een shunt neemt de flow aanzienlijk toe, waarbij middels FMD een balans gezocht wordt in deze nieuwe staat van hyperhemodynamiek. Bij falende shunts is deze reactie mogelijk inadequaat.

De tweede verklaring voor de afwezigheid van een effect van het computermodel op de klinische uitkomst, is de grote mate van overeenstemming tussen advies en het initiële chirurgische plan. In 57% van de gevallen waren deze in overeenstemming, waardoor slechts 43% beschikbaar bleef om een effect op de klinische besluitvorming te bewerkstelligen. Helaas werd daarbij in 25 procentpunt geen gehoor gegeven aan het advies en werd in 6 procentpunt geen advies afgegeven.

In de gevallen waarbij het advies genegeerd werd, waren de voornaamste redenen het peroperatief veranderen van het plan (bijvoorbeeld vanwege fibrotische venen die pas zichtbaar werden bij chirurgische exploratie), spoedige dialyseafhankelijkheid waardoor het wachten op maturatie ongewenst is en inconsistentie tussen bevindingen bij lichamelijk onderzoek en duplex echografie.

In de zeven gevallen waarbij er geen advies afgegeven werd, was dit in slechts één geval doordat de simulaties niet convergeerden. In de andere gevallen waren de voorspellingen voor de verschillende configuraties alle boven of onder de op literatuur gebaseerde afkapwaarden. Met name de afkapwaarde voor maturatie is mogelijk niet accuraat, gezien de gemiddelde flowvoorspelling voor gefaalde shunts met 699 mL/min aanzienlijk hoger was dan de vooraf gedefinieerde afkapwaarde van 400 mL/min. Indien de flowvoorspelling uiteindelijk gedichotomiseerd gebruikt wordt (voldoende/onvoldoende voor maturatie), zal de afkapwaarde opnieuw gedefinieerd moeten worden. De gevonden resultaten van de ShuntSimulatieStudie zijn bemoedigend voor vervolgonderzoek. Ondanks dat de voorspellende waarde (vooralsnog) te zwak is om op groepsniveau uitkomsten te verbeteren, bevestigt het wel de potentiële meerwaarde van patiënt-specifieke flowvoorspellingen. Bovendien is het de eerste klinische toepassing van deze hoogst innovatieve aanpak van het lang bestaande probleem van nonmaturatie, waarbij in dit proefschrift reeds een aantal mogelijke modelverbeteringen geïdentificeerd zijn.

In vergelijking met de REDUCE-FTM score presteert het computermodel aanzienlijk beter. De REDUCE-FTM score voorspelt de waarschijnlijkheid van FTM op basis van vier patiëntkarakteristieken. Hoewel met deze score initieel een C-statistic (een maat voor *goodness of fit*) van 0.74 behaald werd, is deze C-statistic bij externe validatie in twee studies aanzienlijk lager met slechts 0.52 en 0.53 – net iets beter dan kans. In onze steekproef was de C-statistic eveneens 0.53 voor de REDUCE-FTM score, terwijl het patiënt-specifieke computermodel 0.68 wist te behalen.

Desalniettemin zal de toepassing van het computermodel in hybride modellen liggen, waarbij het een onderdeel zal zijn van een predictiescore of als *node* gebruikt zal worden in *machine learning* algoritmen. Het model kan weliswaar flow voorspellen, maar deze voorspelling is momenteel nog onvoldoende sterk om het model separaat toe te kunnen passen. De mogelijke verbeteringen van het model zijn bijvoorbeeld het aanpassen van onzekerheidsdomeinen op basis van de bevindingen in hoofdstuk 4 of de flowvoorspellingen voor met name falende fistels te verbeteren door een maat voor FMD te incorporeren.

BEHANDELING VAN FAILURE TO MATURE

Vermoedelijk zal FTM tot op zekere hoogte altijd een uitdaging blijven binnen de shuntchirurgie. Om die reden is in **hoofdstuk 7** de literatuur inzake chirurgische en endovasculaire strategieën ter voorkoming of behandeling van FTM samengevat. Chirurgische interventies waren bijvoorbeeld alternatieve anastomoses (pSLOT, RADAR), anastomose implantaten (Optiflow) of een proximale neoanastomose. Endovasculaire interventies waren onder andere PTA van de veneuze afvoer of anastomose, *balloon assisted maturation* of het occluderen van accessoire venen.

De belangrijkste bevinding is misschien wel dat er bijzonder veel verschillende strategieën zijn, zowel chirurgisch als endovasculair, die vrijwel allemaal vergelijkbare resultaten laten zien. Derhalve is geconcludeerd dat de keuze voor een behandeling het beste overgelaten kan worden aan de behandelend arts, zodat deze bijvoorbeeld de lokale faciliteiten kan laten meewegen in de beslissing.

CONCLUSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Het in dit proefschrift beschreven werk heeft op verschillende manieren bijgedragen aan het begrip van shuntmaturatie. Daarnaast heeft dit werk gepoogd de maturatiekans

van een AVF gunstig te beïnvloeden door de klinische toepassing van een innovatief patiënt-specifiek flowvoorspellend computermodel.

Er zijn reeds verschillende patiënt-specifieke modelleerstrategieën beschikbaar die veel potentie laten zien, maar nog in onvoldoende mate worden toegepast en/of onvoldoende representatief zijn. Ten einde het potentieel van deze innovatieve strategieën te benutten zou er meer aandacht moeten zijn voor *desk-to bedside* onderzoek. Er moeten grotere studies komen die epidemiologische modellen en computermodellen combineren. Deze studies dienen in het bijzonder longitudinaal te zijn om de patiënt-specifieke simulaties op meerdere tijdstippen te kunnen uitvoeren.

Het matureren van een shunt heeft tegenwoordig, met een veranderde patiëntdemografie, mogelijk meer tijd nodig dan de huidig aangenomen tijd van zes weken. Het is aangetoond dat de hemodynamische veranderingen tussen de zes weken en drie maanden een plateau bereiken. En hoewel een eerdere ipsilaterale vaattoegang mogelijk tot preconditionering van de bloedvaten leidt, is daarvan geen duidelijk voor- of nadeel te verwachten.

Patiënt-specifieke flowvoorspellingen zijn voorspellend voor shuntmaturatie, maar deze voorspelling is onvoldoende sterk om tot een gunstige beïnvloeding van klinische besluitvorming te leiden. Dit onvermogen wordt voornamelijk bepaald door een overschatting van de voorspelde postoperatieve flow van shunts die uiteindelijk falen. Er zijn een aantal mogelijke verbeteringen voor het model aangedragen zoals het aanpassen van de onzekerheidsdomeinen van het computermodel en het incorporeren van een maat van FMD.

Toekomstperspectieven

Dit proefschrift heeft de kansen en voordelen van patiënt-specifieke computermodellen bevestigd, waarbij geconcludeerd werd dat de twee belangrijkste modelfamilies (CFD en PWPM) meer toegepast kunnen en moeten worden in de klinische praktijk. Artsen en ingenieurs zouden daartoe meer moeten samenwerken, waarbij een wederzijds begrip van de verschillende onderzoeksstrategieën en -mogelijkheden van belang is.

Zelfs wanneer het patiënt-specifieke flowvoorspellende model verbeterd wordt met eerder aangedragen suggesties, zal postoperatieve flow niet het volledige verhaal van maturatie vertellen. Er zijn immers meer factoren die van invloed kunnen zijn. Daarom zal de toekomstige toepassing van een dergelijk model meer in hybride toepassingen gezocht moeten worden, bijvoorbeeld als onderdeel van machine learning algoritmen.

Machine learning is een nog redelijk onontgonnen gebied binnen shuntchirurgisch onderzoek, maar kan in potentie belangrijke inzichten verschaffen. De invloed van eerder genoemde patiënt-karakteristieken is nog steeds niet onomstotelijk vastgesteld.

Ten dele komt dit door de manier van conventioneel onderzoek; op theoretische gronden worden factoren geïdentificeerd die mogelijk van invloed kunnen zijn, waarna deze mogelijke associatie onderzocht wordt in veelal observationele studies. De factoren zijn daarnaast vrijwel allemaal een afgeleide voor de algehele gezondheid en in het bijzonder de gezondheid van de bloedvaten (diabetes, ischemische hartziekten, perifere arterieel vaatlijden). Een belangrijk voordeel van machine learning algoritmen is dat niet expliciet geïnstrueerd wordt welke factoren meegenomen dienen te worden. Daarnaast kunnen dergelijke algoritmen gebruikt worden om data op andere wijze te integreren of te interpreteren dan met conventionele onderzoeksmethoden mogelijk is.

