



Wiskunde in dienst van het verbeteren van brandwondenzorg

F.J. Vermolen, G. Egberts, Q. Peng, H.I. Korkmaz, P.P.M. van Zuijlen*

Ernstige, derdegraads brandwonden worden gekenmerkt door een beschadiging van de dermis, ofwel lederhuid. Deze lederhuid bestaat onder andere uit collageen, fibroblasten en bloedvaten. Beschadiging van dit diepere deel van de huid wordt gekenmerkt door het samentrekken van deze huid (ofwel contractie). Dit samentrekken zorgt voor spanning op de huid en deze spanning kan leiden tot een verslechtering van de bewegingsvrijheid van gewrichten in de omgeving van de brandwond. Dit artikel geeft een update van de meest recente onderzoeksresultaten op gebied van computersimulaties van brandwonden.

Inleiding

Brandwonden kunnen het leven van patiënten behoorlijk ellendig maken. Afgezien van opvallende en verdikte, ofwel hypertrofische littekens, kan de huid gekenmerkt worden door samentrekking, ofwel contractie. Wanneer dit samentrekken dermate ernstig is dat de patiënt mobiliteit van een gewricht verliest, dan spreekt men van een contractuur. Een patiënt kan dan moeite hebben met sporten of met eenvoudige dagelijkse bezigheden. Dit kan een enorme psychosociale belasting voor de patiënt met zich meebrengen.

Brandwonden komen helaas vaak voor. Klassieke oorzaken zijn branden en ongevallen met thee en koffie (heet water). Vooral jonge kinderen zijn relatief vaak het slachtoffer van ernstige brandwonden (1). Ook ziet men veel brandwonden bij vooral vrouwen en meisjes in derdewereldlanden, omdat ze vaak onder onveilige omstandigheden op open vuur koken (2). Daarom biedt Nederland ook in bijvoorbeeld Afrikaanse landen adequate brandwondenzorg (3). Een nieuwer fenomeen is de groep brandwonden als gevolg van zuuraanvallen. Tijdens dit soort aanvallen gooit de aanvaller een zoutzuurvloeistof over een slachtoffer. Dit soort aanvallen kan leiden tot ernstige misvormingen en kan worden geclassificeerd als een aparte klasse van brandwonden, namelijk chemische brandwonden (chemical burns) (4). Vroeger stierven mensen vaak aan brandwonden, maar tegenwoordig overleven steeds meer mensen een ernstige brandwond doordat de zorg de afgelopen decennia flink is verbeterd. Doordat veel mensen de verbranding overleven, wordt nu meer ingezet op het verbeteren van de kwaliteit van leven van mensen met brandwonden. Een van de doelen van brandwondenzorg is het voorkomen van contracturen en hypertrofische littekens. Een belangrijke chirurgische behandeling is huidtransplantatie. Hierbij wordt een gezonde eigen huid

van de patiënt gebruikt om de beschadigde huid te bedekken.

leder wiskundig model heeft als doel het berekenen van bepaalde uitkomsten. Dit kan in de huidige context bijvoorbeeld de mate van huidcontractie zijn over de tijd.

Om de zorg voor brandwonden te verbeteren en te optimaliseren, is het van belang om te begrijpen hoe de huid fysiologisch reageert bij ernstige verbranding. Het ontwikkelen van theorie rond de fysiologische evolutie van verbrande huid is dus erg belangrijk. Een dergelijk begrip kan alleen tot stand komen als de ontwikkelde theorie gestaafd wordt aan observaties. Deze observaties kunnen klinisch (in vivo) van aard zijn, echter ook goed controleerbare experimentele laboratoriumobservaties (in vitro) kunnen van belang zijn. Aangezien dergelijke observaties trends en patronen omvatten, is het van belang deze kwantitatief te beschrijven. Dit betekent dat bruikbare theorie ook gekwantificeerd dient te worden. De theorie bevat dus kwantitatieve verbanden. Dit soort verbanden worden voorgesteld in wiskundige relaties. Deze wiskundige relaties kunnen in de vorm van algebraïsche vergelijkingen voorkomen, maar ook in termen van toevalsprocessen. Dit laatste omdat het vaak niet duidelijk is hoe, wanneer, waarom, in welke mate en waar bepaalde biologische processen optreden. De combinatie van wiskundige relaties vormt een wiskundig model. Dit model kan men gebruiken om bepaalde trends te verklaren, maar ook om voorspellingen te maken. Dit wordt veel gedaan in

de technologische, financieel-economische wetenschappen, maar ook voor weersvoorspellingen en tegenwoordig ook in de medische biologie.

Ieder wiskundig model heeft als doel het berekenen van bepaalde uitkomsten. Dit kan in de huidige context bijvoorbeeld de mate van huidcontractie zijn over de tijd. Omdat er gerekend wordt met getallen, zal ieder wiskundig model ook invoerparameters (invoervariabelen) nodig hebben, en met deze invoer berekent men dan de uitvoervariabelen. Omdat er veel variatie bestaat in de fysiologische eigenschappen van patiënten, geeft dit een enorme onzekerheid in de evolutie van de huid na een brandwond. Men vraagt zich bijvoorbeeld af waarom de ene patiënt wel een ernstige contractuur krijgt en waarom de andere patiënt niet. Voor de modellering komt dit tot uiting in patiëntspecifieke waarden van de invoerparameters, die dan natuurlijk ook een patiëntspecifieke set outputvariabelen geven. Een grote uitdaging is hier dat veel van de invoervariabelen voor de patiënt niet gekend zijn en dat veel variabelen in de literatuur slecht of tegenstrijdig gedocumenteerd zijn. Immers, metingen bevatten altijd onzekerheid, ofwel een foutenmarge. Men neemt dan veelal aan dat de fout statistisch verdeeld is. Meestal gaat men uit van een normale (Gaussische) verdeling, zie blz. 64 in (5). De aanname voor een Gaussische verdeling is een gevolg van de belangrijke Centrale Limiet Stelling uit de statistiek, die stelt dat het gemiddelde van een (identiek verdeelde) stochastische variabele steeds meer op een normale verdeling gaat lijken naarmate het aantal trekkingen (samples) toeneemt. Daarom is het eigenlijk niet mogelijk met de klassieke modellen een betrouwbare voorspelling te geven, en is men genooddaakt om de onzekerheid mee te nemen in de modellering. Dit meenemen van onzekerheid ziet men ook in de weersvoorspellingen. Men ziet bijvoorbeeld de 'pluim' voor de lange termijn weersverwachting. Deze pluim is dan gebaseerd op 51 simulaties waarin men verschillende modellen gebruikt en waarin men de modellen aan kleine variaties in de invoerparameters onderwerpt. Dit resulteert dan in een aantal gesimuleerde uitvoerscenario's, waarmee men kansen op bepaalde weertypes poogt te schatten.

In dit artikel zullen we de biofysische achtergrond van huidevolutie schetsen, alsmede de belangrijkste modelontwikkelingen beschrijven en dit alles in de context van de klinische praktijk plaatsen.

Biofysische achtergrond

De huid bestaat uit meerdere lagen, namelijk de bovenliggende opperhuid (epidermis, waarvan de buitenlaag de hoornlaag (stratum corneum) vormt, die bestaat uit 'dode', verhoornde, platte keratinocyten), de dermis (lederhuid), welke onder andere bestaat uit collageen, fibroblasten en bloedvaatjes, en de subcutis (onderhuid),

die de overgang vormt tussen de huid en daaronder liggende organen, spieren en vetweefsel. Bij een ernstige verbranding is minstens de (gehele) dermis beschadigd. Dit betekent dat het collageen, de bloedvaatjes (capillaren) en de opperhuid geregenereerd moeten worden. Eerst wordt typisch de dode, beschadigde huid opgeruimd, en verder worden verontreinigingen (pathogenen) en bacteriën opgeruimd. Dit wordt bereikt door immuuncellen, waaronder neutrofielen en macrofagen. Chemisch gebeurt het vervangen van de verbrande huid door het uitscheiden van stoffen (weefsel plasminogeen activator) die de verbrande huid en/of fibrine afbreken. Vervolgens zullen de macrofagen, die in het immuunsysteem als een soort 'generaals' fungeren, een groeifactor TGF- β uitscheiden dat opgevangen wordt door fibroblasten (huidcellen). De fibroblasten worden op deze manier gestimuleerd om naar het wondgebied te migreren en daar opnieuw collageen aan te maken zodat de huid haar integriteit en stevigheid weer terugkrijgt. De belangrijkste functie van deze fibroblasten is immers de aanmaak van collageen. Verder scheiden de macrofagen ook VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) uit, dat de endotheelcellen, waaruit kleine bloedvaatjes bestaan, stimuleert om naar het wondgebied te migreren en om daar dan weer een nieuw netwerk van bloedvaatjes aan te maken (neovasculatie/angiogenese). Tot dusver is er maar sprake geweest van twee groeifactoren, die achtereenvolgens de fibroblasten en de endotheelcellen stimuleren. In werkelijkheid bestaan er veel verschillende groeifactoren die allemaal hun eigen functie hebben.

Nadat de opperhuid is aangemaakt, is de wond gesloten, en dan spreekt men niet meer over een wond, maar over een litteken. Het komt er dus op neer dat er in relatief korte tijd een provisorische nieuwe huid wordt aangemaakt.

Het is niet bekend welke groeifactoren, hoeveel ervan exact in de huid en het lichaam rondgaan en welke gedragspatronen ze allemaal beïnvloeden van lichaamscellen.

In aanwezigheid van bepaalde groeifactoren en door lokale spanningen in de omgeving van fibroblasten, kunnen fibroblasten differentiëren naar myofibroblasten. Deze myofibroblasten oefenen relatief grote trekkrachten uit en zij produceren in hoge mate collageen. Het collageen dat ze produceren is echter niet hetzelfde als het collageen dat door fibroblasten geproduceerd wordt. De fibroblasten produceren het collageen dat kenmerkend is voor onbeschadigde (embryonale) huid. Dit is het zogenaamde type-1 collageen. Het collageen dat door myofibroblasten aangemaakt wordt, is het zogenaamde type-3 collageen.

De aanmaak van dit collageen door de myofibroblasten gaat veel sneller dan de aanmaak van het type-1 collageen. Dit provisorische collageen biedt de huid snel integriteit, maar leidt ook tot topografische veranderingen van de huid. Bovendien heeft dit type collageen andere mechanische eigenschappen. Ongeveer gelijktijdig wordt de opperhuid erboven weer aangemaakt. Er bestaat wel communicatie tussen de verschillende celtypen, namelijk de keratinocyten in de opperhuid en fibroblasten in de lederhuid, maar hoe deze verloopt is ongewis. De twee lagen, lederhuid en opperhuid, worden gescheiden door het basale membraan. Nadat de opperhuid is aangemaakt, is de wond gesloten, en dan spreekt men niet meer over een wond, maar over een litteken. Het komt er dus op neer dat er in relatief korte tijd een provisorische nieuwe huid wordt aangemaakt. Deze nieuwe littekenhuid heeft een andere structuur dan onbeschadigde huid en daardoor zullen er, ook nadat de myofibroblasten afsterven door apoptose, restspanningen overblijven in het littekenweefsel en in de directe omgeving. Onderwijl het collageen geregenereerd wordt, wordt ook het bloedvatstelsel weer aangemaakt door de endotheelcellen. Op de zeer lange termijn wordt collageen type-3 weer vervangen door type-1 collageen. Dit proces kan echter jaren duren. Zoals eerder opgemerkt, oefenen myofibroblasten trekkrachten uit. Deze trekkrachten zorgen voor het samen-trekken van het littekenweefsel. Hierdoor ontstaan spanningen in het littekenweefsel en het weefsel eromheen. Het beschadigde gebied is dan onderhevig aan contractie. De spanningen kunnen op hun beurt weer de verdere differentiatie van fibroblasten naar myofibroblasten versterken. Er kan dus een soort kettingreactie ontstaan. Doel van wiskundig modellering is het kwantitatief begri-pen van de onderliggende biofysische mechanismen en het voorspellen van mogelijke scenario's, zoals welke brand-wonden zullen resulteren in een contractuur.

Een inkijk in de wiskundige modellen

De meeste wiskundige verbanden komen voort uit een behoudswet. Men kan denken aan klassieke natuurkundige wetten als massabehoud, energiebehoud, of impulsbe-houd. Dit soort verbanden worden dan typisch uitgedrukt in zogenaamde partiële differentiaalvergelijkingen, en deze modellen kunnen dan op grotere schaal, in de schaal van centimeters of decimeters worden toegepast. Dit soort modellen noemt men dan continuuschaal, of macroschaal-modellen. Men moet dan deze (stelsels) partiële differenti-aalvergelijkingen oplossen. Daar vertellen we later wat meer over. Bij het modelleren op kleinere schaal, typisch in een gebied ter grootte van enkele millimeters, worden dan andere type modellen gebruikt. Dit soort modellen bestaan dan niet langer uit louter partiële differentiaalvergelijkin-gen, maar uit cellen die als eigen entiteiten worden meegenomen. Zo kan men zelfs zover gaan dat ook de

vervorming van de cellen tijdens verplaatsing wordt meegenomen. Het meenemen van de vervorming van de cellen is gedaan in het artikel van Peng e.a. (6), waar gemodelleerd wordt hoe cellen migreren door nauwe kanaaltjes met kromming. Dit model wordt dan gebruikt om te beschrijven hoe kankercellen migreren naar een ander deel van het lichaam en zodoende zorgen voor uitzaaiing van kanker. Veelal wordt de vorm (geometrie) van cellen constant genomen en wordt collectieve migratie van cellen beschouwd (7). Verder worden de trekkrachten die de cellen uitoefenen op hun onmiddellijke omgeving meegenomen in de modellen. Dit soort modellen kan men niet op grote macroschaal toepassen omdat dit te veel rekenkracht zou vergen. Zeker als men op statistisch verantwoorde wijze de onzekerheid wil kwantificeren, dan is dit type model op macroschaal nog niet toepasbaar. De microschaalmodellen bevatten veel toevalsprocessen omdat van individuele cellen niet bekend is of en wanneer ze delen, differentiëren of afsterven. Het is ook niet bekend hoe ze migreren omdat het weefsel altijd onvoorspelbare inhomogeniteiten bevat en cellen zich ook op zekere hoogte onvoorspelbaar gedragen. Daarom worden proces-sen als celdeling, differentiatie, celsterfte en migratie gemodelleerd met kansprocessen (toevalsprocessen). Dit betekent dat inherent aan dit soort modelformuleringen onzekerheid in de uitkomstenruimte zal voorkomen. In de wiskundige analyse zijn we geïnteresseerd in de overgang tussen de micro- en de macroschaalmodellen. Deze overgang wordt ook wel opschaling (upscaling) genoemd. Het onderzoek in opschaling gebeurt op twee manieren: enerzijds wordt met wiskundige (functionaal-analytische) technieken de transitie bewezen. Dit doet men met behulp van middeling van composities van geregulariseerde Dirac delta verdelingen en bijvoorbeeld de hydrodynamische limiet. Anderzijds gebruikt men meer statistische technie-ken, zoals onder andere machine learning, die toegepast worden op sets van microschaalparameters waarbij dan ook weer een middeling van de computersimulaties plaatsvindt. Beide methoden moeten leiden tot het verkrijgen van wiskundige verbanden van celdichtheden. De eerste wiskundige stappen zijn gezet in het paper van Peng en Vermolen (8). Het oplossen van de wiskundige verbanden, in het bijzon-der de partiële differentiaalvergelijkingen, gaat met behulp van numerieke technieken. Numerieke technieken benade-ren de oplossing van wiskundige probleemstellingen. Hierbij worden de differentiaalvergelijkingen omgeschre-ven naar algebraïsche vergelijkingen. Om een optimale vrijheid in de geometrie te behouden in numerieke benade-ringen, wordt hier veelal de eindige elementenmethode gebruikt, die dan weer gecombineerd wordt met tijdsinte-gratiemethoden om het probleem over de tijd op te lossen. Het principe achter de eindige elementenmethode is dat het rekengebied wordt opgedeeld in discrete punten waar

men de oplossing van de partiële differentiaalvergelijkingen benadert. Verder bevat het probleem veelal niet-lineariiteiten zodat er nog extra numerieke benaderingen (zgn. vaste puntstechnieken) moeten worden gebruikt om de oplossing met behulp van opeenvolgende (successieve) benaderingen (dit noemt men 'itereren') te schatten. We hebben dit in meer detail beschreven in de paper van Egberts e.a. (9), en bovendien is het model wiskundig onderzocht op stabiliteit (dit is de vraag in hoeverre kleine verstoringen in de data hun effect hebben op de uiteindelijke rekenresultaten) in een ander paper van Egberts e.a. (10).

Het behandelen van de onzekerheid

Zoals eerder opgemerkt, zijn veel invoerparameters in de wiskundige modellen variabel van patiënt tot patiënt. Bovendien zijn veel invoerparameters in de literatuur slecht gedocumenteerd. Men treft in de literatuur vaak tegenstrijdige waarden aan, en verder ziet men dat gemeten grootheden zich binnen een bepaald betrouwbaarheidsinterval bevinden. In ieder geval zorgt dit voor onzekerheid en deze onzekerheid zal ook doorwerken op de uitkomsten van het model. Een pedant gegeven is dat het noodzakelijk is om rekening te houden met deze onzekerheid. Immers, een enkele simulatie geeft enkel een mogelijk scenario, waarin dit scenario slechts een punt vormt in de uitkomstenruimte (wiskundig zou men eigenlijk moeten spreken over uitkomstenverzameling, maar in dit manuscript gaan we wat losser om met dit soort wiskundige begrippen). Hierdoor is de kans op het optreden van dit scenario in feite nul. Dit kan men als volgt inzien: stel de uitkomstenruimte voor als een lijnstuk met lengte H , zeg tussen $x = 0$ en $x = H$, ofwel het interval $(0, H)$ (hier bedoelen we alle reële getallen tussen 0 en H , met 0 en H uitgezonderd). Er zijn oneindig veel punten op dit lijnstuk. Een interval op dit lijnstuk stelt een deelverzameling voor van alle mogelijke scenario's die kunnen optreden volgens de uitkomstenruimte. Laten we voor de eenvoud aannemen dat de kans op scenario's binnen een lijnstukje op de uitkomstenruimte altijd gegeven wordt door de lengte van dit lijnstukje, zeg $H > 0$, gedeeld door de totale lengte van de uitkomstenruimte, die gegeven was door H . Ofwel de kans op één van de scenario's binnen de deelverzameling $(a, a+h)$ van het interval $(0, H)$, met $0 \leq a < a+h \leq H$ is gegeven door $P(a \leq x \leq a+h) = h / H$ (voor de fijnproevers merken we op dat dit statistisch een uniforme verdeling veronderstelt, en dat we dit zo even voor de eenvoud van de presentatie veronderstellen en dat dit in de praktijk een slecht uitgangspunt is gebleken, en dat we deze aanname daarom in de echte berekeningen niet gebruiken, doch de conclusie voor dit onderdeel blijft dezelfde). Om de kans op een enkele simulatie te beschouwen, laten we de lengte van het interval naar nul gaan (immers we vatten een punt op als een interval met lengte

nul). Ofwel h gaat naar nul. Zij $P(G)$ de kans op gebeurtenis G , dan betekent dit dat $P(a \leq x \leq a+h) \rightarrow 0$ als $h \rightarrow 0$. De kans op deze uitkomst is dus gelijk aan nul. Dit betekent dat een enkele simulatie eigenlijk onbeduidend is.

Hiermee kunnen we dan de kans inschatten dat een contractuur ernstiger is dan een bepaalde drempelwaarde.

We zullen bijgevolg grote aantallen simulaties moeten uitvoeren om de gemiddelde uitkomst, spreiding en statistische verdeling te schatten. Al is het maar om de uitkomstenruimte (uitkomstenverzameling) af te bakenen en te schatten wat de kansen op bepaalde scenario's (op te vatten als deelverzamelingen van de uitkomstenverzameling) zijn. Hiermee kunnen we dan de kans inschatten dat een contractuur ernstiger is dan een bepaalde drempelwaarde. Vanuit een rekenkundig punt worden er statistische verdelingen verondersteld voor de invoerparameters. Deze, apriori, statistische verdelingen zijn dan geschat op basis van gegevens uit de literatuur, maar soms ook verondersteld op basis van (intuïtieve) argumenten. Verder worden er meerdere simulaties uitgevoerd, waarin per simulatie steeds een trekking voor de onzekere invoerparameters wordt genomen uit de statistische verdelingen waar ze aan onderhevig zijn. Vervolgens wordt een scenario doorgerekend. Het idee is dus dat dit zeer vaak gedaan wordt. Dit principe valt onder de zgn. Monte Carlo-methoden. Vervolgens worden de uitvoerparameters geanalyseerd. Hierin kan men correlaties bepalen tussen de uitvoerparameters onderling en tussen de uitvoer- en invoerparameters. Op deze manier verkrijgt men inzicht in de wederkerige afhankelijkheden. Men kan hiertoe bijvoorbeeld de covariantiematrix opstellen tussen invoer- en uitvoerparameters en daarop de zgn. Proper Orthogonal Decomposition, ook wel Principal Component Analysis genoemd, (middels Singular Value Decomposition, wat wiskundig op te vatten is als een 'transformatie van data op hoofdassen') toepassen om te bepalen welke lineaire verbanden van componenten het meest met elkaar correleren. Op deze manier kan men de data beschrijven en zo kan een data-compressie worden verkregen, wat weer gemakkelijk kan zijn voor hanteren en opslaan van data.

In een klinische omgeving is dit onwenselijk, immers behandelaars van brandwonden willen niet lang wachten op rekenuitkomsten.

Middels de berekeningen kan men ook de uitvoer statistisch behandelen door de uitkomsten in een histogram te zetten waarmee grafisch inzicht verkregen wordt van de statistische verdeling van de uitvoerparameters. Men kan dan statistisch toetsen of de uitkomst een bepaalde kansverdeling volgt. Met de uitvoerdata kan men bijvoorbeeld ook schatten wat de kans is dat de wond met meer dan een bepaald percentage samentrekt. Anderzijds kan men de zgn. Kernel Density Method gebruiken om een numeriek-algebraïsche uitdrukking op te stellen voor de kansverdeling van een uitkomstparameter. Vervolgens kan men dan middels bootstrappen (sampling (trekkingen) uit de verkregen numeriek-algebraïsche kansverdeling) verbeterde schattingen verkrijgen voor diverse statistische variabelen (zoals variantie, gemiddelde enz.). In ieder geval bezorgt de onzekerheid de modelleur aardig wat werk, wat zich ook terugvertaalt in computer-intensieve berekeningen die zeer lang kunnen duren en een zware computerinfrastructuur vereisen. In een klinische omgeving is dit onwenselijk, immers behandelaars van brandwonden willen niet lang wachten op rekenuitkomsten. Hoe we hiermee omgaan, bespreken we in de volgende sectie.

Kunstmatige intelligentie om berekeningen te versnellen

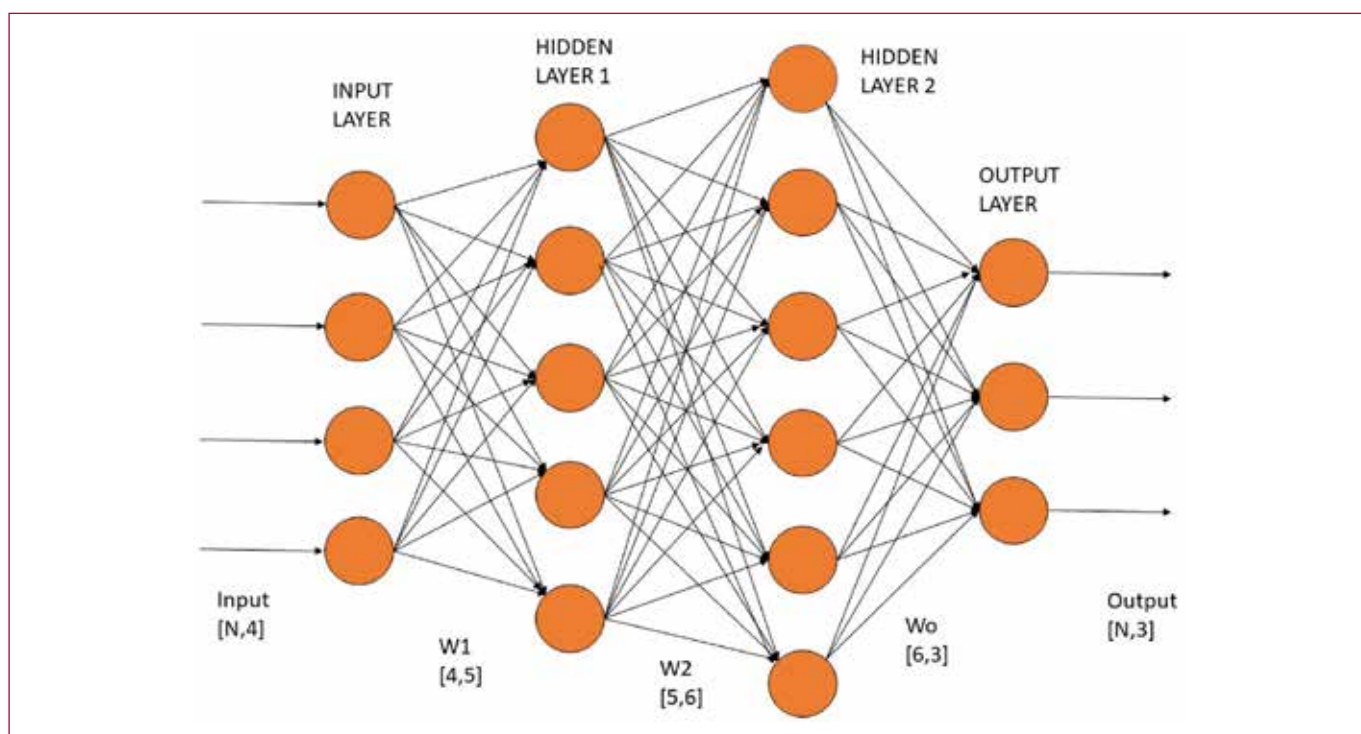
Zoals eerder vermeld, kunnen de rekentijden aardig oplopen en aangezien behandelaars graag snel uitkomsten willen hebben zonder dat hiervoor zware computerinfrastructuur gebruikt hoeft te worden, is het noodzakelijk dat er naar snelle alternatieven gezocht wordt. Welnu, de modellen vormen al een minimalistische vereenvoudiging van de werkelijkheid. Daar wil men in het algemeen niet te veel mee knoeien. Het idee om de berekeningen te versnellen is door middel van kunstmatige intelligentie, en dan in het bijzonder 'machine learning'. Hiertoe gebruikt men een neurale netwerk. Dit neurale netwerk vormt een rekenhulp waarmee men zeer snel de simulaties uit het complexere rekenmodel kan nabootsen. Men simuleert als het ware het model, dat op zichzelf al een simulatie geeft voor de werkelijkheid. Het bundelen van simulaties van het neurale netwerk kan dan weer gebruikt worden om bepaalde statistische parameters steekproefsgewijs (dus met samples) te schatten. Het idee van een neurale netwerk laat zich als volgt uitleggen. We beschouwen een netwerk met een laag invoerparameters en een laag uitvoerparameters. Stel dat het complexe wiskundige model 25 invoerparameters bevat, dan bestaat de invoerlaag uit 25 invoerknooppunten. En stel dat we geïnteresseerd zijn in simulaties over 365 dagen, dan bestaat de uitvoerlaag uit 365 knooppunten. Dit is dan weer afhankelijk van het aantal variabelen dat we willen onderzoeken, maar nu gaan we er gemakshalve van uit dat er slechts een enkele uitvoerparameter op verschillende tijdstippen (dagen) geanalyseerd wordt. Buiten deze invoer- en

uitvoerlaag, gebruikt men tussenlagen. Deze lagen worden de verborgen lagen (Engels: hidden layers) genoemd en al deze lagen bevatten een bepaald aantal knooppunten. Op ieder knooppunt komt informatie binnen vanuit alle knooppunten in de laag die ervoor ligt (met uitzondering van de invoerlaag), vervolgens wordt de informatie algebraïsch bewerkt door middel van een zgn. overdrachtsfunctie waarin de coëfficiënten gewichten en biases genoemd worden, en daarna wordt de bewerkte informatie doorgegeven aan alle knooppunten in de volgende laag (met uitzondering van de uitvoerlaag). Het idee van een neurale netwerk is weergegeven in figuur 1. Het idee is om op basis van de uitkomsten uit het complexe wiskundige model te schatten wat nu de waarden van de coëfficiënten in de overdrachtsfuncties (gewichten en biases) moeten zijn om de resultaten van het complexe wiskundige model optimaal te beschrijven. Dit noemt men het 'trainen' van het neurale netwerkmodel. Vervolgens wordt ook gezocht naar de optimale configuratie van het netwerk. Deze optimale configuratie reflecteert dan aan het aantal knooppunten per verborgen laag en het aantal verborgen lagen in het netwerk. Al met al kan het trainen en optimaliseren van een neurale netwerk vanuit statistisch perspectief gezien worden als een geavanceerde regressieprocedure. Onze berekeningen laten zien dat er een spectaculaire versnelling van de berekeningen behaald kan worden (11). Omdat deze berekeningen zo veel sneller zijn dan de berekeningen

met het complexe wiskundige model, verwachten we dat dit de weg is om simulaties te integreren in de medische praktijk. Wel moeten we aantekenen dat de machine learning modellen beperkt zijn in de zin van dat wanneer men het wiskundig model verandert, dat men dan ook de training van het neurale netwerk en de bijbehorende configuratie optimalisatie geheel opnieuw moet doen. Ook gelden er belangrijke beperkingen van de geldigheid van rekenresultaten indien men invoerwaarden gebruikt die buiten de grenzen van de 'trainingset' van het netwerk vallen. Wiskundig gezien kan men een getraind en geoptimaliseerd neurale netwerk dan weer opvatten als een geavanceerde interpolatieroutine.

Klinisch-maatschappelijk-en toekomstperspectief

Wiskundige modellering biedt veel mogelijkheden om voorspellingen te maken over hoe de huid zich zal ontwikkelen over de tijd. Bovendien kan het wiskundig model (in silico model) gebruikt worden om het aantal proefdieren dat nodig is om testen uit te voeren terugbrengen. We hopen en denken hiermee in de toekomst een hulpmiddel te maken voor de behandelaar die op voorhand richtlijnen kan geven over hoe de behandeling eruit zou moeten zien. Dit is nog toekomstmuziek, dus er is nog veel werk aan de winkel. Onze modellen zijn uniek omdat we de mechanica combineren met krimp en verandering van structuur van

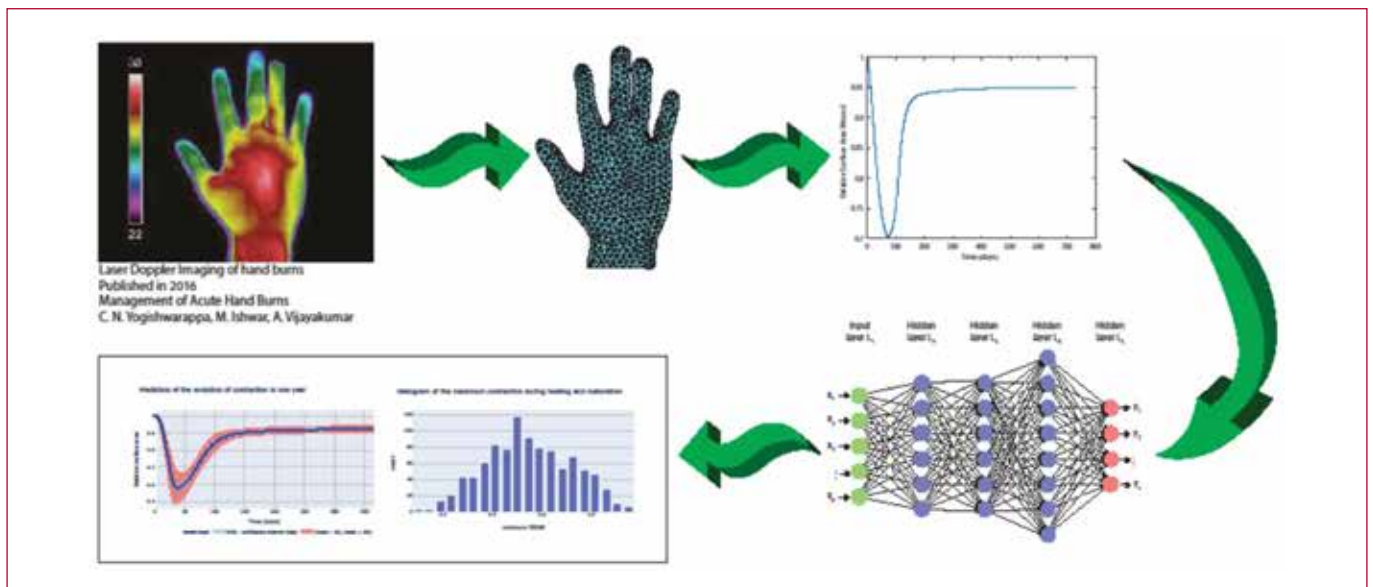


Figuur 1. Schematische weergave van een 'feed-forward' neurale netwerk. Te zien zijn de invoerlaag (input layer), verborgen lagen (hidden layers) en uitvoerlaag (output layer). Informatie loopt van links naar rechts. Informatie dat een knooppunt binnenkomt, wordt algebraïsch bewerkt en weer doorgegeven naar alle knooppunten in de volgende laag (rechts van het knooppunt).

de huid, die dan weer gekoppeld is met een biochemisch model voor cellen, groeifactoren (chemokines) en collageen. Het huidige model beschrijft klinische observaties heel netjes, maar toch is het model nog niet volledig. In een toekomstig model willen we de verschillende typen collageen implementeren en de werking van het immuumsysteem in het huidige model integreren. Dit komt meer overeen met de werkelijkheid. We voelen een zekere terughoudendheid in het meer complex maken van de modellen omdat complexere modellen ook meer invoerparameters bevatten en op die manier ook weer meer onzekerheid introduceren. Het is immers niet op voorhand duidelijk hoe diverse koppelingen tussen deelprocessen verlopen en wat voor parameterwaarden daartoe gebruikt dienen te worden. Een complex model is dus niet vanzelf een goed model. Anderzijds zien we ook dat de modellen nog beperkt zijn in de zin dat nog slechts weinig behandelingsmethodieken meegenomen kunnen worden in de rekenmodellen. Deze behandelingen uit zich in het aanpassen van rand- en beginvoorwaarden voor de partiële differentiaalvergelijkingen. Hier zal goed over nagedacht moeten worden, hoewel er daarvoor al wel ideeën borrelen in de breinen van de onderzoekers. Ook zien we dat er op gebied van machine learning, dat toch wel een noodzakelijke rekenhulp is gebleken, nog veel werk te doen is. Hier zullen meerdimensionale gevallen en met complexere wondgeometrieën doorgerekend moeten worden en verder zal mogelijk met zg 'physics-informed' netwerken worden geëxperimenteerd.

Gezond verstand moet altijd op de eerste plaats komen en modelresultaten zullen nooit blindelings overgenomen kunnen worden.

Wanneer deze concepten verder ontwikkeld zijn, dan is het idee dat een behandelaar een scan van de verbranding kan maken, met behulp van bijvoorbeeld Laser-Doppler. Deze scan bevat de vorm (geometrie) van de verwonding en de ernst van het letsel. Deze scan moet natuurlijk non-destructief bij een patiënt uitgevoerd worden; deze mag er immers geen last van hebben. Zo'n scan kan ook veel ruis bevatten. Om de ruis te filteren is beeldbewerking (image processing) nodig. Of als alternatief kan ook hier mogelijk toevlucht genomen worden tot machine learning. Natuurlijk moeten we altijd blijven toetsen of de machine learning resultaten verkregen zijn met invoerdata die binnen het domein van de trainingset vallen. Het idee is dan dat de verkregen scan gebruikt wordt als beginvoorwaarde voor de simulaties met het neurale netwerkmodel dat het wiskundige model nabootst. Vervolgens zou de behandelaar snel een histogram te zien moeten krijgen van de intensiteit van de te verwachten huidcontractie (en eventuele andere interessante variabelen). Hierin willen we ook de behandelingen meenemen zodat de behandelaar erachter komt wat volgens het model de optimale behan-



Figuur 2. Schematische weergave van integratie van het wiskundige model en het neurale netwerk in de klinische praktijk. Het wiskundige model voorspelt bijvoorbeeld de mate van contractie in termen van de littekengrootte versus de tijd voor een groot aantal simulaties met trekkingen uit kansverdelingen en voor verschillende wondvormen en -grootten. Na training van het neurale netwerk aan de hand van de resultaten van het wiskundige model, reproduceert het neurale netwerk deze resultaten. Hiermee verkrijgt de behandelaar een geschatte kansverdeling van diverse scenario's. In de toekomst moet dit uitgebreid worden met verschillende behandelingen.

deling zou moeten zijn. Het idee wordt schematisch weergegeven in figuur 2.

Natuurlijk moeten we nog een zeer grote inspanning leveren en een enorme slag om de arm houden. Behandelers zijn vaak ervaren medici die uit hun eigen observaties en die van hun collega's heel goed weten wat de meest waarschijnlijke scenario's zijn. Daarom moet een medicus altijd zijn of haar scepsis bewaren ten aanzien van modelresultaten. Gezond verstand moet altijd op de eerste plaats komen en modelresultaten zullen nooit blindelings overgenomen kunnen worden. Bovendien voorspelt het model kansen op bepaalde scenario's. We moeten niet vergeten dat gebeurtenissen waar de kans klein op is, toch kunnen plaatsvinden. Met andere woorden, het (bijna) onmogelijk geachte kan wel degelijk gebeuren! Dus, ondanks de modellering, moet het gezonde verstand gebruikt blijven worden.

Dankbetuiging

De auteurs bedanken de Nederlandse Brandwonden Stichting voor het subsidiëren van het onderzoek, onder project WO.17/105 en voor de prettige en stimulerende wetenschappelijke (online) sessies. Verder bedanken de auteurs de subsidie van de Stichting Proefdiervrij.

Literatuur

1. Toon MH, Maybauer DM, Arceneaux LL, et al. **Children with burn injuries-assessment of trauma, neglect, violence and abuse.** Journal of Injury and Violence Research, Journal of Injury and Violence Research, 2011;3:99-111.
2. Stokes MAR, Johnson WD. **Burns in the Third World: an unmet need.** Annals of burns and fire disasters, 2017;30:243-46.
3. Botman M, Beijneveld JA, Negenborn VL, et al. **Surgical burn care in sub-Saharan Africa: A systematic review.** Burns, 2019;3(4):129-34.
4. Ahmad N. **Weak Laws against Acid Attacks on Women: an Indian Perspective.** Medico-Legal Journal, SAGE Publications, 2012;80:110-20, zie ook https://www.researchgate.net/publication/360312766_Acid_attack_on_women_A_new_face_of_gender-based_violence_India
5. Dekking FM, Kraaikamp C, Lopuhaä HP, et al. **A modern introduction to probability and statistics: understanding why and how.** Springer London, 2005.
6. Peng Q, Vermolen FJ, Weihs D. **A formalism for modelling traction forces and cell shape evolution in various biomedical processes.** Biomechanics and Modelling in Mechanobiology, 2021;20(4):1459-75.
7. Peng Q, Gorter WS, Vermolen FJ. **Comparison between a phenomenological approach and a morphoelasticity approach regarding the displacement of extracellular matrix.** Biomechanics and Modelling in Mechanobiology, 2022;21:919-35.
8. Peng Q, Vermolen FJ. **Point forces in elasticity equation and their alternatives in multi dimensions.** Mathematics and Computers in Simulation, 2022;199:182-202.
9. Egberts G, Vermolen FJ, van Zuijlen PPM. **Sensitivity and feasibility of a one-dimensional morphoelastic model for post-burn contraction.** Biomechanics and Modelling in Mechanobiology, 2021;20(6):2147-67.
10. Egberts G, Vermolen FJ, van Zuijlen PPM. **Stability of a one-dimensional morphoelastic model for post-burn contraction.** Journal of Mathematical Biology, 2021;83(3):1-35.
11. Egberts G, Schaaphok M, Vermolen FJ, et al. **A Bayesian finite-element trained machine learning approach for predicting post-burn contraction.** Neural Computing and Applications, 2022;34:8635-42.

**Fred J. Vermolen, Hoogleraar Computatieve Wiskunde, Computational Mathematics Group (Computatieve Wiskunde Groep), Afdeling Wiskunde en Statistiek, Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België.
Delft Institute of Applied Mathematics, Technische Universiteit Delft, Delft, Nederland.*

*Ginger Egberts, Promovendus, Computational Mathematics Group (Computatieve Wiskunde Groep), Afdeling Wiskunde en Statistiek, Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België.
Delft Institute of Applied Mathematics, Technische Universiteit Delft, Delft, Nederland.*

*Qiyao Peng, Postdoc Onderzoekster, Computational Mathematics Group (Computatieve Wiskunde Groep), Afdeling Wiskunde en Statistiek, Universiteit Hasselt, Diepenbeek, België
Delft Institute of Applied Mathematics, Technische Universiteit Delft, Delft, Nederland.
Mathematical Institute, Universiteit Leiden, Leiden, Nederland.*

*H. Ibrahim Korkmaz, Postdoc Onderzoeker, Brandwonden-centrum, Afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk, Nederland.
Afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Amsterdam UMC, Locatie VUmc, Amsterdam Bewegingswetenschappen, Amsterdam, Nederland.
Afdeling Moleculaire Cel Biologie en Immunologie, Amsterdam UMC, Locatie VUmc, Amsterdam, Nederland.*

*Paul P.M. van Zuijlen, Hoogleraar en Plastisch Chirurg, Brandwondencentrum, Afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk, Nederland.
Afdeling Plastische, Reconstructieve en Handchirurgie, Amsterdam UMC, Locatie VUmc, Amsterdam Bewegingswetenschappen, Amsterdam, Nederland.
Centrum voor kinderchirurgie, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC, Locatie AMC en VUmc, Amsterdam, Nederland.*