

29 E JAARGANG 2007 NUMMER 1 ISSN 1381-4842

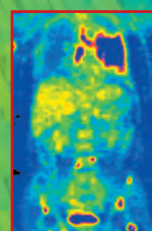
T I J D S C H R I F T
V O O R
N U C L E A I R E
G E N E E S K U N D E

Vervolg op het thema Klinische Fysica

Kwaliteitscontrole en klinische fysica
Preklinische PET: de fysische aspecten

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007

Molecular imaging techniques



OctreoScan™

Your reliable diagnostic tool for diagnosis and staging of Neuro Endocrine Tumours
Experience the high impact on your clinical patient management



- >> When a primary has been resected, SSRS may be indicated for follow up (grade D)¹
- >> For assessing secondaries, SSRS is the most sensitive modality (grade B)

¹: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours, J K Ramage et al, UKNET work for neuroendocrine tumours, GUT 2005, 54 (Suppl IV):iv 1-iv 16

Please contact our local representative or:

Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
The Netherlands
Phone +31 (0) 224 567 890
Fax +31 (0) 224 567 008
E-mail info.nuclear@emea.tycohealthcare.com

TM Trademark of Tyco Healthcare Group LP or an affiliate.
© 2006 Tyco Healthcare Group LP. All rights reserved.
G/NM/A/OCTREOSCAN/INT-02/2006

The product licence situation and approved indications may vary from country to country.

tyco / Healthcare / **Mallinckrodt**

TRADE NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: OctreoScan™
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION: OctreoScan™ is supplied as two vials which cannot be used separately. 1 vial 4920/A with 1.1 ml solution contains at activity reference time: (¹¹¹In) Indium(III)chloride 122 MBq 1 vial 4920/B contains: Pentetreotide 10 µg. **INDICATIONS:** ¹¹¹In pentetreotide specifically binds to receptors for somatostatin. OctreoScan™ is indicated for use as adjunct in the diagnosis and management of receptor bearing gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (GEP) tumours and carcinoid tumours, by aiding in their localisation. Tumours which do not bear receptors will not be visualised. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** The dose for planar scintigraphy is 110 MBq in one single intravenous injection. Careful administration is necessary to avoid paravasal deposition of activity. For single photon emission tomography the dose depends on the available equipment. In general, an activity dose of 110 to 220 MBq in one single intravenous injection should be sufficient. No special dosage regimen for elderly patients is required. There is limited experience on administrations in paediatric patients, but the activity to be administered in a child should be a fraction of the adult activity calculated from the body-weight. **CONTRAINDICATIONS:** No specific contraindications

have been identified. **SPECIAL WARNINGS AND SPECIAL PRECAUTIONS FOR USE:** Because of the potential hazard of the ionizing radiation ¹¹¹In-pentetreotide should not be used in children under 18 years of age, unless the value of the expected clinical information is considered to outweigh the possible damage from radiation. Administration of a laxative is necessary in patients not suffering from diarrhoea, to differentiate stationary activity accumulations in lesions in, or adjacent to, the intestinal tract from moving accumulations in the bowel contents. In patients with significant renal failure administration of ¹¹¹In-pentetreotide is not advisable because the reduced or absent function of the principal route of excretion will lead to delivery of an increased radiation dose. Positive scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide reflects the presence of an increased density of tissue somatostatin receptors rather than a malignant disease. Furthermore positive uptake is not specific for GEP- and carcinoid-tumours. Positive scintigraphic results require evaluation of the possibility that another disease, characterised by high local somatostatin receptor concentrations, may be present. An increase in somatostatin receptor density can also occur in the following pathological conditions: tumours arising from tissue embryologically derived from the neural crest, (paragangliomas,

medullary thyroid carcinomas, neuroblastomas, pheochromocytomas), tumours of the pituitary gland, endocrine neoplasms of the lungs (small-cell carcinoma), meningiomas, mamma-carcinomas, lympho-proliferative disease (Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphomas), and the possibility of uptake in areas of lymphocyte concentrations (subacute inflammations) must be considered. Radiopharmaceutical agents should only be used by qualified personnel with the appropriate government authorization for the use and manipulation of radionuclides. **INTERACTION WITH OTHER MEDICAMENTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION:** No drug interactions have been reported to date. **EFFECTS ON THE ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES:** ¹¹¹In-pentetreotide does not affect the ability to drive or to use machines. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Adverse effects attributable to the administration of OctreoScan™ are uncommon. Specific effects have not been observed. The symptoms reported are suggestive of vasovagal reactions or of anaphylactoid drug effects.

MANUFACTURED AND RELEASED BY:
Mallinckrodt Medical B.V., Westerdunweg 3,
1755 LE Petten, The Netherlands

I N H O U D

V A N D E R E D A C T I E

**Kwaliteitscontrole en Klinische Fysica:
Bijdrage aan de nieuwe Aanbevelingen
Nucleaire Geneeskunde 2007** 4
Sara H Muller, NKI-AVL, Amsterdam

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007 7
Peter Barneveld

Preklinische PET: de fysische aspecten 8
A.T.M. Willemsen, J.R. de Jong, A.M.J. Paans

**Molecular imaging techniques for assessing
the lymph node status in prostate cancer patients:
Comparison between Ferumoxtran-10 enhanced
MR imaging and ¹¹C-Choline PET** 17
Satoru Takahashi, Jelle O Barentsz

V A N D E R E D A C T I E

Afscheid Peter van Urk, hoofdredacteur 3

O R A T I E

Translationele Fysica 23
Dr. A.M.J. Paans

P R O E F S C H R I F T E N

**In vivo PET assay of functional P-gp
in the blood-brain barrier** 27
G. Luurtsema

The Hearing Brain in Males and Females 32
L. Ruytjens

**Onderzoek naar de waarde van ¹⁸FDG-PET
in longkanker: Van theorie naar praktijk** 34
Harm van Tinteren

A B S T R A C T S

Symposium ter ere van de oratie van Prof. Paans 38
Afscheidssymposium Dr. H.Y. Oei 46

**Koninklijke onderscheiding en
bronzen Erasmus beeld voor Dr. H.Y. Oei** 45

E N V E R D E R

Boekbespreking 44
Moet je nou eens kijken?! 50
Dienst in de kijker 51
Aankondigingen 52
Mededelingen vanuit de verenigingen 53
Cursus- en congresagenda 54

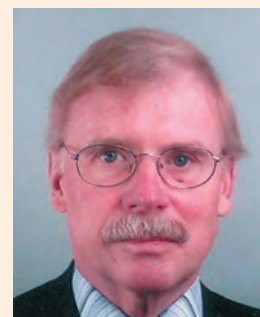
Het is mooi geweest

Wie 'op leeftijd' komt heeft veel om op terug te zien. Dat geldt ook voor uw hoofdredacteur, die -voor zover hij zich kan herinneren- in 1988 toetrad tot de redactie van dit Tijdschrift (of was het zelfs nog het Nucleair Geneeskundig Bulletin?) en in 2002 Hans van Isselt opvolgde als hoofdredacteur. En er valt een hoop terug te zien! Ellinor Sokole gaf ons een prachtig historisch overzicht van de meest in het oog vallende ontwikkelingen. Op zich al genoeg stof voor een heel nummer.

Nucleaire Geneeskunde mag terugkijkend gekenmerkt worden door fasen van hollen en stilstaan. Wat somber ingestelde mensen zagen een dreiging van achteruitgang maar zover is het nooit gekomen. We werden niet overgenomen door de radiologie, werden niet vervangen door CT noch ingehaald door MRI. Steeds opnieuw bleek weer dat Nucleaire Geneeskunde levensvatbaar en veerkrachtig was. Niet continu maar toch wel met regelmaat kwamen er nieuwe technieken en onderzoeksgebieden. Dat mag ook blijken uit de toename van oorspronkelijke artikelen die aan het Tijdschrift worden aangeboden en aan het aantal uitgekomen proefschriften met nucleaire onderwerpen. Omzien is eenvoudig; eenvoudiger dan vooruitzien. Tien jaar geleden kon al niet voorspeld worden hoe het vak er in 2007 uit zou zien; hoe het er uit zal zien in 2017 is nog moeilijker. De nucleair-geneeskundige wereld mag zich gelukkig prijzen dat in alle geledingen jonge en enthousiaste pratici, wetenschappers en nucleaire werkers te vinden zijn die hun schouders er onder willen zetten om Nucleaire Geneeskunde verder uit te bouwen.

Ook voor ons Tijdschrift geldt dit: van een eenvoudig periodiek is het uitgegroeid tot nog net geen glossy, maar wel een fraai ogend en goed leesbaar vaktijdschrift dat verspreid en gelezen wordt in het hele Nederlandstalige vakgebied. Vormgeving en afwerking zijn bij de uitgeverij Kloosterhof in goede handen en dit maakt werving van adverteerders ook weer eenvoudiger. Als hoofdredacteur heb ik dan ook geen zorgen voor de toekomst van het Tijdschrift. Ik geef het roer na 5 jaar met een gerust hart over omdat ik zeker weet dat we met Lioe-Fee de Geus-Oei als nieuwe hoofdredacteur een fantastisch goede stuurman hebben gevonden. Zij is al jaren lid van de redactie, heeft een paar jaar de voorpagina van het Tijdschrift kunstzinnig opgesierd en vele publicaties beoordeeld en afgehandeld. Met steun van de zittende redactieleden en de uitgever zal het haar zeker lukken om ons Tijdschrift nog verder uit te bouwen. Ze heeft ideeën genoeg!! Daarom kan ik u zeggen:

Het wordt steeds mooier!



Peter van Urk,
scheidend hoofdredacteur

O O R S P R O N K E L I J K A R T I K E L

Kwaliteitscontrole en Klinische Fysica: Bijdrage aan de nieuwe Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007



Sara H Muller, NKI-AVL, Amsterdam

Sara H Muller

Inleiding

Recente rapporten van de geneeskundig inspectie constateren tekortkomingen in de kwaliteitscontrole van apparatuur in ziekenhuizen, óók op afdelingen nucleaire geneeskunde. Op plekken waar wel kwaliteitscontroles uitgevoerd worden, worden mensen en middelen vaak niet optimaal benut, en is het resultaat niet altijd optimaal.

Bij kwaliteitscontrole zijn allerlei beroepsgroepen betrokken: medisch nucleair werkers, instrumentatie technici, nucleair geneeskundigen, en natuurlijk ook klinisch fysici.

Waar centrale sturing ontbreekt, zal de neiging groot zijn om wat eenvoudig uit te voeren is, vaak uit te voeren. Sterke schakels worden dan steeds sterker, maar aan de zwakke schakels wordt geen aandacht besteed.

De klinisch fysicus en de Klinische Fysica hebben in dit geheel een belangrijke taak. Niet alleen om mee te werken aan de uitvoering, maar ook om sturing te geven aan het proces van de kwaliteitscontrole. Landelijk heeft de Klinische Fysica meegewerkt aan de nieuwe editie van de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007 door het hoofdstuk kwaliteitscontrole grondig te herzien. Het resultaat is echter geen kookboek voor kwaliteitscontrole. Het biedt de lokale klinisch fysicus het gereedschap om samen met de andere beroepsgroepen een verantwoord kwaliteitscontrole programma op te zetten dat aangepast is aan de lokale situatie.

Kwaliteitscontrole begint al bij de selectie van de apparatuur, die geschikt dient te zijn voor de lokale vereisten. Ook dienen al vóór de aanschaf met de leverancier afspraken gemaakt te worden over specificaties, afnametest, onderhoud en kwaliteitscontrole. Gedurende de totale levensduur zal bewaakt moeten worden dat de apparatuur aan de vereisten blijft voldoen, en bij problemen of bij verandering van de vereisten zal ingeschat moeten worden of en hoe de apparatuur nog bruikbaar is. De klinisch fysicus zal dus in het hele traject vanaf selectie en aanschaf betrokken moeten zijn, tezamen met de andere betrokken beroepsgroepen.

Belangrijk is dat alle beroepsgroepen inzicht hebben in de wijze waarop een verantwoord kwaliteitscontrole programma opgezet wordt. Hieronder wordt de aanpak zoals in de nieuwe aanbevelingen gevolgd wordt toegelicht.

Optimaliseren van een kwaliteitscontrole programma

Uitgangspunt is de oplettende professionele gebruiker

Bij normaal gebruik van de apparatuur is het optreden van sommige (incidenteel voorkomende) problemen evident zichtbaar. Hoewel dit kan betekenen dat het onderzoek herhaald moet worden, is er geen risico op foute of gemiste diagnoses. Het kwaliteitscontroleprogramma is erop gericht om juist die veranderingen te detecteren die zo langzaam verlopen dat ze voor de oplettende gebruiker niet waarneembaar zijn vóórdat de kwaliteit van het onderzoek onaanvaardbaar afneemt. Alleen indien een probleem weliswaar direct zichtbaar is, maar ook frequent voorkomt kan het gerechtvaardigd zijn om hier specifiek op te testen.

Kwaliteitsborging stuurt op concrete testresultaten

Het resultaat van een controle moet met een specificatie, een uitgangswaarde, of met een klinisch vereiste waarde vergeleken kunnen worden. Bovendien moet een actie volgen als een

afwijking een onderbouwd criterium overschrijdt. Arbitraire grenzen of controles die geen concreter waarden leveren leiden tot overbodig werk en kunnen beter achterwege blijven. Belangrijk is dat in overleg met de nucleair geneeskundigen besloten wordt welke eisen aan de apparatuur gesteld worden voor de toepassingen waarvoor deze ingezet wordt.

Actiedrempels zijn slechts in uitzonderingsgevallen min of meer objectief vanuit "first principles" vast te stellen. Bij een correcte actiedrempel zullen klinisch de afwijkingen redelijkerwijs nog niet waarneembaar zijn, terwijl anderzijds de apparatuur niet onnodig buiten gebruik gesteld wordt (wat bijvoorbeeld wel kan gebeuren als uitsluitend gestreefd zou worden naar het technisch hoogst haalbare resultaat). Het bepalen van deze balans gebeurt op basis van ervaring en overleg. In sommige gevallen is het mogelijk om bij overschrijding van een actiedrempel de apparatuur nog wel beperkt te gebruiken (uitsluitend voor bepaalde toepassingen of met aangepaste protocollen).

Een uitzondering op de eis dat een controle een concreet

resultaat moet hebben zijn metingen die uitgevoerd worden om de gebruiker gevoel te geven voor de klinisch relevante eigenschappen. Een voorbeeld hiervan is het meten van het contrast in een SPECT meting met het Jaszczak fantoom.

Bewaak de “kosten-baten” verhouding: blijf redelijk

Bij “kosten” moet bijvoorbeeld gedacht worden aan: de tijd gedurende welke de apparatuur niet beschikbaar is; de inzet van personeel; de kosten van fantomen, bronnen en isotopen; en de stralenbelasting van het uitvoerend personeel. De baten worden onder andere bepaald door de kans dat met de test een bepaalde afwijking wordt gevonden, de kans dat die afwijking optreedt en de gevolgen van die afwijking indien deze niet (tijdig) opgespoord wordt (gemiste of foute diagnoses zijn een ernstig gevolg, overdoen van het onderzoek is een minder ernstig gevolg).

Maak optimaal gebruik van sensitieve en specifieke tests

Een sensitieve (gevoelige) test heeft een hoge NPV (negative predictive value): indien het test resultaat niet afwijkt is de kans klein dat er iets mis is. Bij een afwijkend resultaat wordt echter niet noodzakelijkerwijs meteen duidelijk wat de oorzaak van de afwijking is. Vaak worden alle of een groot gedeelte van de onderdelen waaruit het instrument bestaat in één keer getest. Een specifieke test daarentegen is waardevol bij het opsporen van de precieze oorzaak van afwijkingen; bij een niet afwijkend resultaat kan er nog van alles mis zijn met de apparatuur. In dit geval richt de test zich vaak juist op een specifiek onderdeel of deelaspect van het apparaat.

Frequente controles moeten dus bij voorkeur sensitief zijn, terwijl specifieke tests vervolgens het opsporen van de oorzaak van een probleem kunnen versnellen. Specifieke tests worden met name gedaan bij acceptatie zodat een uitgangswaarde beschikbaar is en de test bij problemen zonodig herhaald kan worden.

Optimaliseer de frequentie van uitvoering

Wanneer à priori een vaste frequentie gekozen wordt, leidt dit hetzij tot te weinig testen met een te grote kans op apparatuur die niet in de juiste conditie verkeert, hetzij tot onnodig werk en onttrekking van de apparatuur aan de patiëntenzorg indien de testfrequentie te hoog is.

De frequentie van testen moet worden aangepast aan de eigenschappen van de apparatuur en de gebruiksomstandigheden, terwijl daarnaast net als bij de selectie van de controles rekening gehouden wordt met de kosten baten aspecten.

Het komt voor dat een fabrikant een zeer frequente afregeling voorschrijft. Zonder inzicht in de tussentijdse stabiliteit kan dit aanleiding zijn voor een vals gevoel van veiligheid. Daarnaast is niet altijd duidelijk of de tijd (en eventueel ook stralenbelasting) die besteed wordt aan deze frequente afregelingen gerechtvaardigd is. In dit geval is niet alleen multidisciplinaire samenwerking nodig, maar ook overleg met de leverancier.

Resultaat: Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007

In de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007 zijn bovenstaande principes uitgewerkt voor de verschillende apparaten die op afdelingen Nucleaire Geneeskunde gebruikt worden.

Veel zaken zijn een logisch gevolg van de beschreven uitgangspunten, maar de geformuleerde actiedrempels zijn toch altijd nog enigszins arbitrair. Op basis van beschikbare literatuur en overleg tussen een aantal ervaren gebruikers van verschillende systemen is een inschatting gemaakt bij welke afwijkingen, en bij welke frequenties een niet meer verwaarloosbare kans op nadelige gevolgen voor de kliniek te verwachten is.

Het resultaat kan voor de meeste apparatuur als volgt worden samengevat:

In het algemeen zullen bij acceptatie minimaal de (klinisch relevante) specificaties gecontroleerd worden. Voor veel apparatuur die in de nucleaire geneeskunde gebruikt wordt zijn inmiddels door de NEMA (National Electrical Manufacturers Association) gestandaardiseerde methodes voor de bepaling van specificaties bepaald. Bij problemen kan zonodig deze NEMA controle herhaald worden, maar het uitvoeren van de volledige NEMA tests is in sommige gevallen erg tijdrovend. Het is verantwoord om versimpelde alternatieven te gebruiken, mits bij acceptatie (op het moment dat zeker is dat de apparatuur aan de volgens NEMA bepaalde specificaties voldoet) een uitgangswaarde bepaald wordt.

Gedurende de verdere levensduur is een beperkt aantal sensitieve controles voldoende.

Voor de gammacamera zijn dat bijvoorbeeld de controle van de uniformiteit (inclusief gevoeligheid) en van het COR (center of rotation), voor een PET camera de “daily QC” en voor de dosiscalibrator een simpele controle van gevoeligheid en lineariteit. Deze sensitieve controles zullen aanvankelijk zeer vaak herhaald moeten worden. Wanneer duidelijk is dat een systeem stabiel is, kan de frequentie verlaagd worden, waarbij de frequentie weer opgehoogd moet worden als wel een verloop zichtbaar wordt. In het algemeen blijkt de apparatuur zo stabiel te zijn dat de frequentie zeer ver verlaagd zou kunnen worden. Echter, de ervaring leert dat de controles dan verwateren, vooral indien er nooit een afwijking gevonden wordt en ook geen verloop zichtbaar is.

Controles dienen in multidisciplinair overleg dus verankerd te worden in de routine van de afdeling of het ziekenhuis. Dit kan tot gevolg hebben dat tests wat vaker uitgevoerd worden dan strikt noodzakelijk. Daar de sensitieve controles in het algemeen niet tijdrovend zijn, is dit geen overwegend bezwaar. Deze controles kunnen uitgevoerd worden door de medisch nucleair werkers of een instrumentele dienst, waarbij het belangrijk is dat een protocol beschikbaar is hoe te handelen bij het constateren van afwijkingen. Onderdeel daarvan moet zijn dat nucleair geneeskundige en klinisch fysicus zonodig gewaarschuwd worden. Ook moet helder zijn op welke wijze de apparatuur weer vrijgegeven wordt voor klinisch gebruik.

Wanneer de Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007 op de juiste wijze lokaal geïmplementeerd worden is het resultaat is een kwaliteitscontrole programma dat er voor zorgt dat klinisch relevante apparatuurafwijkingen tijdig wordenesignaleerd zodanig dat de apparatuur niet onnodig of onverantwoord lang aan de patiëntenzorg onttrokken wordt en dat dus op verantwoorde wijze patiëntenzorg verricht kan worden.



I.D.B. Holland B.V.
I.D.B. België B.V.B.A

Lu-177

P-32

Xe-133

Cr-51

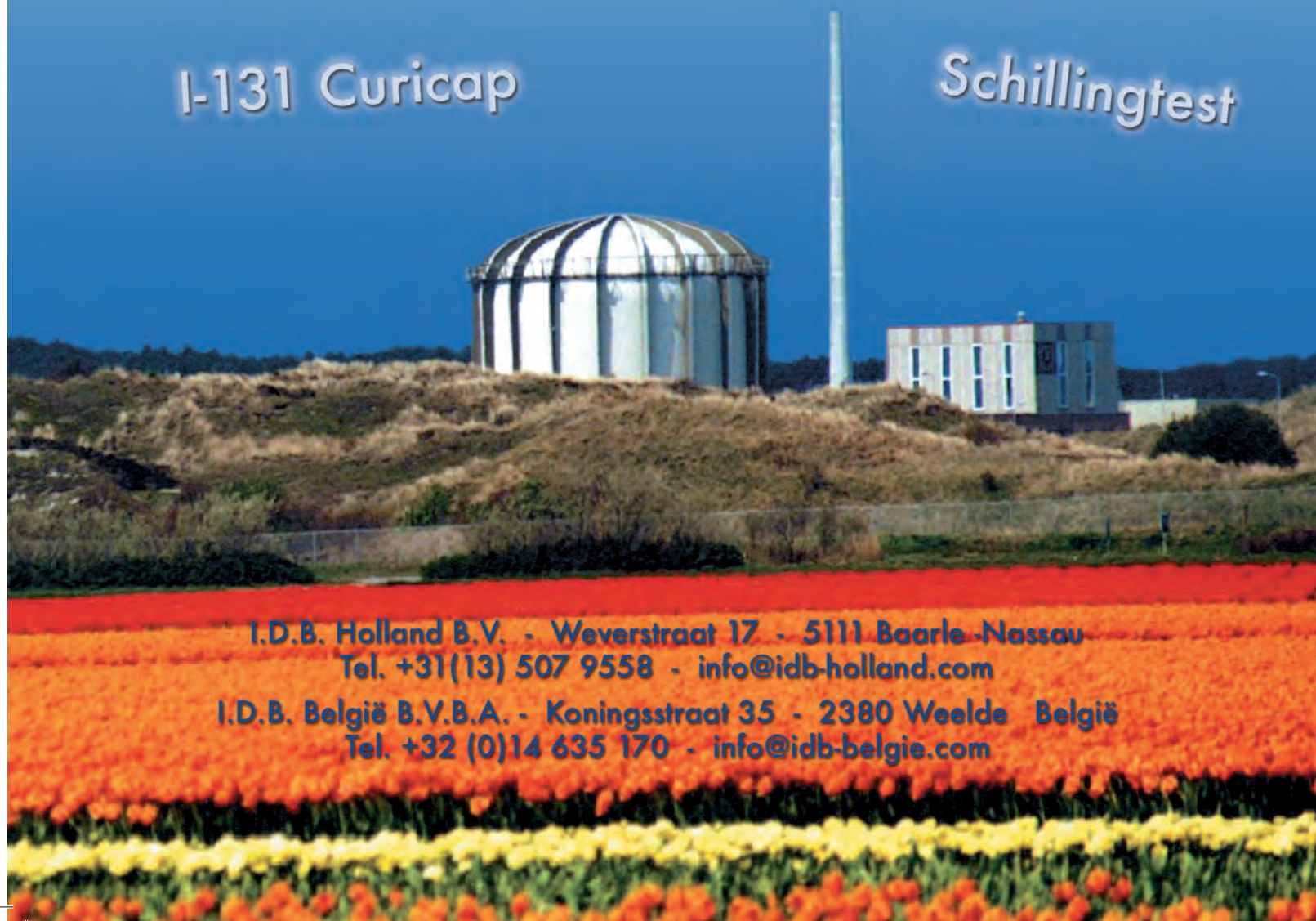
I-131 HSA

I-125

I-124

I-131 Curicap

Schillingtest



I.D.B. Holland B.V. - Weverstraat 17 - 5111 Baarle-Nassau
Tel. +31(13) 507 9558 - info@idb-holland.com

I.D.B. België B.V.B.A. - Koningsstraat 35 - 2380 Weelde België
Tel. +32 (0)14 635 170 - info@idb-belgie.com

O O R S P R O N K E L I J K A R T I K E L

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007

Peter Barneveld
januari 2007

Na een lange periode heeft nu weer een nieuwe versie van de Aanbevelingen voor Nucleaire Geneeskunde het licht gezien. Nadat in 1988 een eerste versie als losbladig geheel door de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde formeel de status van aanbevelingen werd toegekend, is de eerste versie in boekvorm in 1993 op het lustrumcongres van de vereniging uitgegeven. Het betreft een groot aantal aanbevelingen voor protocollen voor nucleaire onderzoeken en therapie, alsook een belangrijk fysisch deel en een hoofdstuk over de radiofarmaca. De toenmalige voorzitter van de commissie kwaliteitsbevordering van de NVNG dr HY Oei heeft hieraan in belangrijke mate bijgedragen.

Van oudsher werd gestreefd naar een zo breed mogelijk draagvlak onder de leden van de NVNG wat ook werd bereikt door de bijdragen aan protocollen door diverse leden te laten aanleveren. De auteursrechten werden door de NVNG beheerd.

Juist door de goedkeuring door de leden van de teksten mag dit werk ook worden gezien als een door de NVNG geaccepteerd en hanteerbaar werk op de afdelingen Nucleaire Geneeskunde.

Al snel werd dan ook door Europese collegae met enige jaloezie gekeken naar een dergelijke prestatie en, hoewel de EANM nu ook steeds meer internationaal gedragen protocollen publiceert, mogen wij daarop nog steeds erg trots zijn.

Na een mislukte 2^e herziene, een gelukte 3^e herziene in 1996 en een 4^e herziene versie in 2000 was het weer de hoogste tijd voor een nieuwe versie.

Daaraan werd enthousiast in 2004 begonnen. Opnieuw werden diverse leden benaderd voor een herziening van de bestaande teksten. Met name de toch al oudere literatuurverwijzingen werden bij alle paragrafen herzien. Aanbevelingen werden deels samengevoegd (bijv. cisternografie) of verwijderd (fleboscintigrafie). Het hoofdstuk 'Hart en Bloedvaten' en het deel 'Apparatuur' werden grondig herzien en uiteraard werd ook meer aandacht aan PET-onderzoek besteed. Ook verschillende nieuwe therapieën met radionucliden werden toegevoegd.

Omdat inmiddels landelijk ook steeds meer aandacht was voor (multidisciplinaire) richtlijnontwikkeling werd hier ook in de meeste protocollen wel aandacht aan besteed maar het bleek al snel vrijwel onmogelijk de nucleaire protocollen ook als 'Evidence Based' te kunnen gaan herschrijven.

Om toch zoveel mogelijk actuele informatie te kunnen verwerken, werd verschillende keren vertraging opgelopen teneinde de laatste gegevens uit richtlijnontwikkelingen mee te kunnen nemen maar op een gegeven moment moesten we accepteren dat ontwikkelingen doorgaan en een herziening dan ook steeds nodig blijft.

Hopelijk wordt het in de toekomst mogelijk om nieuwe zienswijzen sneller in een elektronische versie op de website van de NVNG te publiceren waarmee een gedrukte versie misschien wel helemaal overbodig wordt. Uiteraard is ook nu aandacht voor een versie die gebruikt kan worden op een personal digital assistant (PDA).

Deze Aanbevelingen zijn een gezamenlijke productie geworden met bijdragen vanuit NVNG, NVKF en NVZA. Daardoor werd ook een breed draagvlak bereikt binnen de nucleaire geneeskunde in Nederland.

Het boek blijft een belangrijke plaats houden op de afdelingen Nucleaire Geneeskunde als naslagwerk voor de verschillende onderzoeken. Het blijven protocollen waarvan door ontwikkelingen kan worden afgeweken, maar een leidraad blijft het ook bij visitaties door de vereniging.

Hierbij wil ik graag alle auteurs bedanken voor de door hen geleverde bijdragen, de NVNG-leden voor de ingebrachte reacties en wijzigingen die zeer nuttig bleken en mijn collegae van de commissie kwaliteitsbevordering van de NVNG die de laatste verfijningen aanbrachten.

Met name wil ik hierbij ook nog mijn dank uitspreken aan Peter van Urk, zonder wie het niet gelukt was de versie 2007 aan u te kunnen presenteren. 

O O R S P R O N K E L I J K A R T I K E L

Preklinische PET: de fysische aspecten

A.T.M. Willemsen, J.R. de Jong, A.M.J. Paans,
Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming
UMC Groningen



Willemsen



de Jong



Paans

Inleiding

De mogelijkheden van Positron Emissie Tomografie (PET) met behulp van het radiofarmacon ^{18}F FDG voor de diagnostiek, met name binnen de oncologie, hebben de laatste jaren zowel nationaal als internationaal geleid tot een sterke toename van het aantal PET systemen. Het aantal van 30 PET scanners in Nederland zal binnenkort overschreden worden en een verdere toename is niet ondenkbaar. Deze stormachtige ontwikkeling kan gezien worden als een succes van jarenlang preklinisch onderzoek naar de mogelijkheden van ^{18}F FDG-PET in diagnostiek en therapie evaluatie. Klinische PET richt zich op diagnostiek en op therapie evaluatie. Daarnaast wordt PET gebruikt voor basale research met name binnen de cardiologie, de neurologie en psychiatrie alsmede de oncologie. Tenslotte kan PET gebruikt worden binnen het geneesmiddelenonderzoek. De ontwikkeling van nieuwe PET methoden voor kliniek en research is grotendeels vergelijkbaar. Het verschil zit hem meer in de vraagstelling en uiteindelijk gebruik. Preklinisch onderzoek kan vanuit twee kanten geïnitieerd worden, te weten vanuit de klinische vraagstelling of vanuit de methodiek ontwikkeling. In het eerste geval wordt er gezocht naar een methode die aansluit bij een klinische vraagstelling. In het tweede geval wordt er gekeken of er binnen de kliniek belangstelling is voor een nieuwe methodiek. De rol van de klinisch fysicus binnen het preklinisch onderzoek richt zich op de technisch - fysische aspecten. Hieronder dient niet alleen verstaan te worden de rol op het gebied van de kwaliteitsbewaking en de stralingsveiligheid, inclusief de dosimetrie, maar belangrijker nog het ontwikkelen van een integraal beeld van alle aspecten van data acquisitie en data analyse en hun uitwerking op de kwaliteit van preklinisch onderzoek.

De ontwikkeling van nieuwe methodieken begint met een studie van de onderliggende biochemische processen. Ieder proces is een potentieel target voor de ontwikkeling van een nieuwe tracer. De verschillende processen kunnen we onderverdelen in:

- **Transport mechanismen.** Na injectie van een tracer zal deze door de bloedsomloop verdeeld worden door het lichaam. Afhankelijk van de eigenschappen van de tracer kan er transport plaatsvinden van bloed naar extra- en -intracellulaire vloeistof en vervolgens naar de kern of de mitochondria. Dit transport kan passief zijn (d.w.z. middels diffusie), gefaciliteerd (d.w.z. een passief transport m.b.v. specifieke eiwittransporters) en actief transport (d.w.z. een transport m.b.v. eiwittransporters dat energie kost maar daarmee ook tegen een gradiënt in kan werken). In bijzondere gevallen wordt dit transport gelimiteerd door de perfusie zodat de tracer gebruikt kan worden als perfusietracer.
- **Metabolisme.** Hieronder wordt verstaan iedere verandering van de tracer in conformatie of chemische samenstelling. Aangezien het metabolisme plaats vindt m.b.v. eiwitten biedt dit de mogelijkheid om eiwitactiviteit in kaart te brengen. Het bekendste en meest gebruikte voorbeeld hiervan is ^{18}F FDG d.w.z. het ^{18}F gelabelde deoxyglucose. Dit analogon voor glucose kan gebruikt worden om het glucosemetabolisme in kaart te brengen. Het gebruik van een deoxyglucose heeft als voordeel dat alleen de eerste stap in het glucosemetabolisme werkt zodat een ophoping van activiteit in de cel plaats vindt. Dit geeft een goede signaal ruis verhouding en een eenduidig mathematisch model.
- **Moleculaire interacties.** Hierbij denken we in het bijzonder aan receptorbinding. Receptoren spelen een grote rol in de normale fysiologische processen. Het is gebleken dat het aantal receptoren en de werking van receptoren sterk kunnen veranderen bij verschillende ziektebeelden. Hierbij dient niet alleen gedacht te worden aan neurologische en psychiatrische aandoeningen maar ook aan aandoeningen van ademhaling, hart en vaten alsmede kanker. M.b.v. specifieke receptor liganden kan in principe zowel het aantal receptoren alsmede de werking van deze receptoren in kaart worden gebracht.

Indien de biochemische processen voor een specifieke vraagstelling geïdentificeerd kunnen worden dan start een proces van selectie, ontwikkeling, evaluatie en validatie. Hierbij kunnen we verschillende stappen onderscheiden.

- Selecteren van biochemische target en bijbehorende tracer.
- Labellen van de nieuwe tracer met een radioactief isotoop.
- In-vitro onderzoek.
- Evaluatie in dierexperimenten.
- Preklinisch humaan onderzoek.

Selecteren van biochemische target en bijbehorende tracer

Een gedetailleerde kennis van boven genoemde processen biedt de mogelijkheid om tracers te vinden die een rol spelen in deze processen. Dit kunnen analoga zijn van endogene stoffen maar het kunnen ook stoffen zijn die een interactie hebben met een of meerdere van deze processen. In het laatste geval kunnen we veelal gebruik maken van de kennis die vergaard is bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. De selectie van een biochemische target en bijbehorende tracer wordt door vele factoren beïnvloed zoals:

- Hoe specifiek is het target voor de originele vraagstelling?
- Zijn er potentiële tracers beschikbaar en zijn deze te labellen?
- Wat zijn de verwachtingen rond distributie en metabolisme?
- Is het verwachte gedrag gunstig voor modellering?
- Zijn er belemmeringen te voorzien voor (pre)klinisch onderzoek?

Meestal is er slechts beperkte informatie aanwezig om in dit proces te sturen. De keuze wordt dan ook vaak bepaald door de ervaring op dit gebied. Tracers die het centraal zenuwstelsel moeten bereiken, moeten de bloed-hersenbarrière kunnen passeren en ze mogen geen substraat zijn voor efflux pompen. Voor tracers die een metabool proces in kaart moeten brengen is het gunstig indien de radioactiviteit na metabolisering in de cel getrapped wordt. Voor tracers die een interactie in kaart moeten brengen is het juist gunstig indien de opname reversibel is. Metabolisme in overige organen, b.v. de lever, en uitstoot van deze metabolieten in de bloedbaan hoeft geen probleem te zijn zolang deze metabolieten niet opgenomen worden in je target. Bij alle tracers dient gekeken te worden naar toxiciteit en mutageniteit alsmede naar de dosimetrie.

Labellen van de nieuwe tracer met een radioactief isotoop

Als een keuze gemaakt is kan begonnen worden met het labellen van de tracer. Een labelling met ^{11}C is biochemisch gezien ideaal omdat dit uitgevoerd kan worden zonder de eigenschappen van een molecuul te veranderen. De korte halfwaardetijd van 20 min is echter een nadeel. Indien een langere halfwaardetijd vereist is, dan is ^{18}F met een halfwaardetijd van 110 min vaak de eerste keus. Dit isotoop kan in principe op de plaats van een waterstofatoom ingebouwd worden en heeft gunstige imaging karakteristieken zoals de lage positronenergie. Langer levende positron emitters zijn mogelijk maar deze hebben slechtere imaging karakteristieken en geven een hogere stralingsbelasting. Bedacht dient te worden dat het radioactieve isotoop op een specifieke positie in het molecuul ingebouwd dient te worden. De optimale positie wordt bepaald

door de biochemische processen waaraan de tracer deel neemt en kan vanuit chemisch oogpunt de moeilijkste positie zijn. Een hoge specifieke activiteit, zie ook verderop, is belangrijk en dit stelt vaak specifieke eisen aan de synthesroute.

In-vitro onderzoek

Afhankelijk van de kennis die over een tracer bekend is en de aard van de vraagstelling kan in-vitro onderzoek overwogen worden. Het grote voordeel hiervan is dat direct op cel niveau metingen verricht kunnen worden. Bij in-vivo onderzoek heeft men altijd als nadeel dat het uiteindelijke signaal dat gemeten wordt bepaald wordt door vele factoren die men vaak niet alle in kaart kan brengen. Indien in een later stadium van het onderzoek gebruik wordt gemaakt van diermodellen waarbij specifieke cellen ingebracht worden dan kan in-vitro kennis van het gedrag van de tracer op cel niveau essentieel zijn voor de interpretatie van de in-vivo data. Om het gedrag van de tracer in detail te karakteriseren kan er bij in-vitro onderzoek handig gebruik worden gemaakt van een groot aantal modulatoren waarvan de invloed op de cel uit eerder onderzoek bekend is.

Evaluatie in dierexperimenten

Bij de ontwikkeling van nieuwe tracers is het in vrijwel alle gevallen mogelijk om, voordat tot humaan gebruik wordt overgegaan, een evaluatie en validatie m.b.v. dierexperimenten uit te voeren. Deze studies vinden normaal gesproken plaats in muizen en ratten alhoewel ook grotere proefdieren incidenteel ingezet worden. De principes voor de evaluatie van een nieuwe tracer in proefdieren en mensen zijn vergelijkbaar. Het grote voordeel van proefdieren is dat hier ook studies uitgevoerd kunnen worden die humaan (nog) niet mogelijk zijn. Op het gebied van de toxiciteit en mutageniteit van zowel een PET radiofarmacon als een te onderzoeken farmacon, zijn de eisen voor humaan gebruik uiteraard veel strenger. Ook kunnen bij proefdieren doseringen gebruikt worden die humaan niet acceptabel zijn. Daarnaast bieden PET proefdiervormingen de mogelijkheid om, na opofferen van de proefdieren, de PET data te vergelijken met ex-vivo biodistributie en autoradiografische metingen. Ook de aanwezigheid van verschillen diermodellen voor verschillende ziekten en de sterk toegenomen mogelijkheden om knock-out muizen te maken en zo de invloed van specifieke genen te onderzoeken bieden unieke mogelijkheden voor de ontwikkeling van nieuwe detectiemethoden en het gebruik van deze methoden in therapie evaluatie.

Preklinisch humaan onderzoek

Bij het preklinische humane onderzoek moeten we onderscheid maken tussen de farmacokinetische en de farmacodynamische benadering. Bij de farmacokinetische benadering ligt de interesse in de eerste plaats bij de distributie en kinetiek van een farmacon. Hiervoor moet dit farmacon natuurlijk eerst gelabeld worden en het moet goedgekeurd worden voor humaan gebruik. Hiervoor kunnen meerdere van de hierboven genoemde stappen vereist zijn. Deze benadering maakt het mogelijk om belangrijke parameters die het gedrag van het farmacon beschrijven te bepalen zoals piekconcentratie,

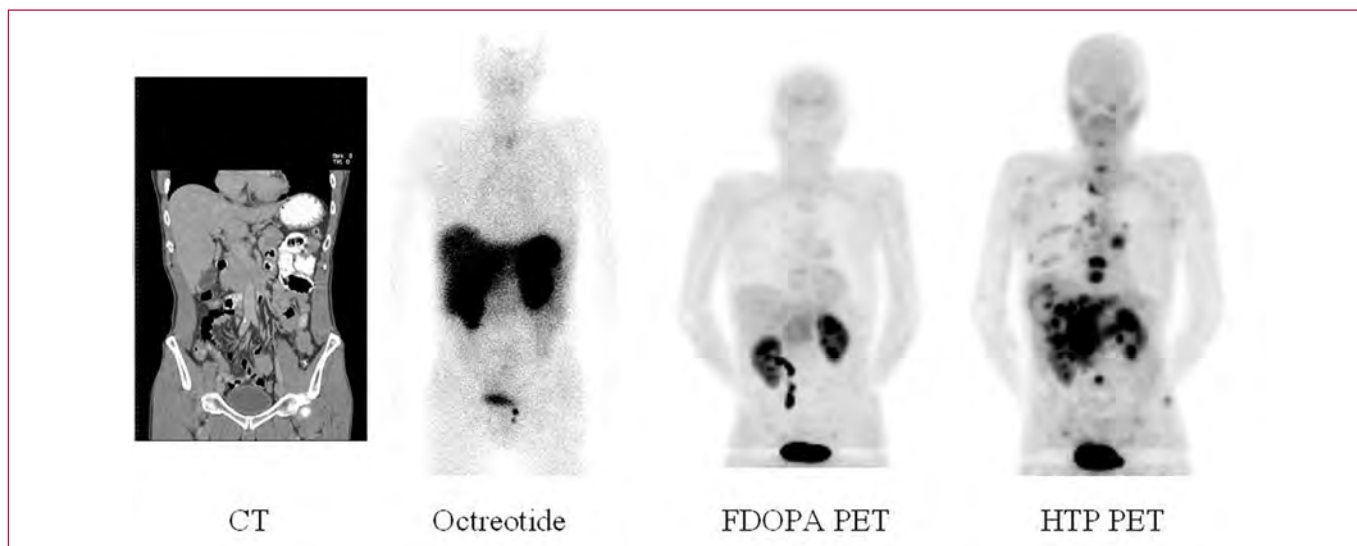
het tijdstip waarop deze piek wordt bereikt, weefsel/plasma ratio en biologische halfwaardetijd. Indien een mathematisch model beschikbaar is om het gemeten gedrag te beschrijven dan kunnen we ook gedetailleerdere informatie verkrijgen over het transport, metabolisme en de moleculaire interacties van het farmacon. Bij de farmacodynamische benadering ligt de interesse in de eerste plaats bij het effect van het te onderzoeken farmacon. PET wordt dan gebruikt om alle potentieel relevante parameters vast te leggen waarvoor een radiofarmacon en een gevalideerd model beschikbaar is.

Het is duidelijk dat de farmacokinetische benadering buitengewoon krachtig is echter indien deze benadering voor preklinisch drugonderzoek wordt ingezet dan dient wel de drug zelf gelabeld te worden en dat is niet altijd realistisch. Daarnaast moet afgewacht worden of een gelabelde drug wel gunstige eigenschappen heeft voor PET imaging. Ook is de relatie tussen de distributie en (potentiële) effecten in het algemeen niet bekend zodat men misschien ook nog farmacodynamische metingen moet uitvoeren. Het voordeel van deze farmacodynamische metingen is natuurlijk wel dat men hiervoor bekende, al eerder gevalideerde, radiofarmaca kan inzetten. Het nadeel hiervan is dan natuurlijk weer dat men wel inzicht krijgt in het effect van een drug maar niet in de lokale concentraties.

De ontwikkeling van nieuwe PET tracers valt altijd onder de farmacokinetische benadering. Een voorbeeld is de evaluatie van ^{18}F -FDOPA en ^{11}C -HTP als PET alternatief voor de somatostatine scans bij neuro-endocrine tumoren, zie fig. 1.

Figuur 1

Voorbeeld van preklinisch onderzoek naar de mogelijkheden van nieuwe tracers voor diagnostiek en therapie evaluatie. FDOPA en HTP als alternatieve tracers voor standaard CT en Octreotide onderzoek in een patient met "eilandjescel" tumor.



Het doel hierbij is om te kijken of een alternatieve tracer betere resultaten kan bepalen dan de op dit moment gangbare diagnostiek. Een ander voorbeeld van de farmacokinetische benadering is de bepaling van een dosis - response curve van een drug waarbij bijvoorbeeld gekeken wordt naar de receptor

bezetting als functie van de dosis. Door deze bezetting te combineren met kinetische informatie in weefsel en bloed kan ook simuleren wat het effect is van verschillende doseringstrategieën.

De farmacodynamische benadering is met name handig bij diagnostiek en therapie evaluatie. Het veelvuldig en breed gebruik van ^{18}F FDG op beide gebieden, met name binnen de oncologie, is genoegzaam bekend. Ook op het gebied van preventie kan PET van groot belang zijn. Zo lopen er wereldwijd verschillende studies naar de mogelijkheden van neuroprotectie bij M. Alzheimer en M. Parkinson waarbij de progressie van de aandoening met behulp van PET in kaart wordt gebracht. Het kwantitatieve karakter van PET is hierbij van essentieel belang.

Cyclotron productie en specifieke activiteit

In de nucleaire geneeskunde wordt meestal gesteld dat we uitgaan van het tracer principe. Dat wil zeggen dat we iets toevoegen aan een endogene pool maar waardoor omvang van de pool niet wordt verhoogd. Een hoeveelheid die niet leidt tot farmacologische effecten. Bij een technetium generator is dat ook duidelijk. Immers het molybdeen verval naar het metastabiele technetium en er is gaan natuurlijk technetium op deze wereld aanwezig, vandaar ook de naam technetium. Een radiofarmacon gelabeld met $^{99\text{m}}\text{Tc}$ zal dan ook voldoen aan het tracer principe.

Voor een aantal verbindingen, gelabeld met cyclotron geproduceerde radionucliden, is het geen probleem om aan het tracer principe te voldoen, denk bijvoorbeeld aan FDG en de endogene glucose hoeveelheid. Wanneer we echter naar receptor systemen gaan kijken willen we vaak een receptor bezetting hebben die niet hoger is dan 10% (minder dan 1% is ideaal) en dat betekent dan vaak dat we een verbinding met niet alleen een hoge affiniteit voor de receptor willen hebben maar

ook met een hoge specifieke activiteit (SA). Bij studies in kleine dieren als ratten en muizen geldt dit nog in versterkte mate. De specifieke activiteit is gedefinieerd als de radioactiviteit per gewichtseenheid of per mol. Bij cyclotron geproduceerde radionucliden kunnen vaak zeer hoge specifieke activiteiten

bereikt worden omdat het type kernreactie, de (p,n) of de (p,α) reactie, aanleiding geeft tot een verandering van element. Twee voorbeelden hiervan zijn de $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ en $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ reactie. We kunnen we de SA berekenen conform de formule:

$$SA(\text{Bq/mol}) = \frac{A}{M} = \frac{A}{N/N_A} = \frac{\lambda N}{N/N_A} = \lambda N_A$$

Waar A de activiteit in Bq is, M de massa in mol, N het aantal kernen nodig om A Bq te vormen, N_A het getal van Avogadro en λ de vervalconstante is s^{-1}

Wanneer we dit uitrekenen voor ^{11}C en ^{18}F komen we tot de volgende SA's:

^{11}C : 340 TBq/μmol

^{18}F : 63 TBq/μmol

Dit zijn dus theoretische, maximale, specifieke activiteiten voor deze twee radionucliden. De maximale SA is dus omgekeerd evenredig met de halveringstijd. Echter, deze maximale SA zal niet makkelijk bereikt worden. Bij de productie van ^{11}C wordt chemisch $^{11}\text{CO}_2$ geproduceerd door wat zuurstof aan het stikstof target gas toe te voegen en $^{12}\text{CO}_2$ is natuurlijk bijna overal aanwezig en er zal dus een omgeving moeten worden gecreëerd waar zo min mogelijk $^{12}\text{CO}_2$ aanwezig is om toch een zo hoog mogelijke SA te kunnen bereiken. Een verdunning met een factor van 10^3 zal zeer makkelijk het geval zijn. Bij de productie van ^{18}F ligt er ook een natuurlijke barrière. Wanneer men een analyse maakt van het H_2^{18}O dat gebruikt wordt voor de productie van $^{18}\text{F}^-$ dan blijkt dat natuurlijk fluor daarin ook aanwezig is en men geeft meestal aan dat dat maximaal 1 ppm zal zijn. Dit betekent dat in een target met 2 g water er circa 6×10^{16} fluor-19 atomen zullen zijn. Bij een productie van 100 GBq ^{18}F zijn er circa 10^{15} $^{18}\text{F}^-$ atomen in het target water. Dit betekent dus een verdunning met net een factor 60. Dit betekent dus ook dat wanneer men er voor kiest een kleinere hoeveelheid ^{18}F te maken men ook de specifieke activiteit verlaagd. Bij een productie van 100 MBq ^{18}F zal de specifieke activiteit naar maximaal 1 GBq/μmol zakken.

Wanneer we de praktijk van een koolstof-11 verbinding evalueren op zijn mogelijke specifieke activiteit komen we tot de volgende omstandigheden: productie van 50 GBq $^{11}\text{CO}_2$ een synthesesetijd van één uur (3 halveringstijden), een verdunning met $^{12}\text{CO}_2$ met een factor 10^3 . 50 GBq betekent 9×10^{13} radioactieve moleculen en dan ook 9×10^{16} niet radioactieve moleculen. Hier is het begrip verdunning genomen omdat CO_2 niet alleen in het targetgas kan zijn inbegrepen als verontreiniging maar ook op allerlei andere plaatsen zijn intrede kan doen (rubber O-ringen, lekken in het synthese systeem waardoor lucht wordt bijgemengd). Bij een synthesesetijd van 60 minuten en een chemische efficiency van 100% (dat is het natuurlijk niet maar dat maakt voor de specifieke activiteit niets uit) hebben we een eindproduct van $1.1 \times 10^{13} = 6.2$ GBq radioactieve en 9×10^{16} niet radioactieve moleculen. De dosis voor het proefdier stellen we op 200 MBq wat inhoudt dat er 2.7×10^{15} niet radioactieve moleculen worden toegediend.

De specifieke activiteit bedraagt dan op het moment van toediening 200 MBq per $0.0045 \mu\text{mol}$ oftewel 50 GBq/μmol. Dit praktisch getal van verdunning gebruikt hebbende kunnen we de zaak nu ook omdraaien en uitgaan van zeer zuiver stikstof gas (99.99% zuiver) en minder dan 5 ppm aan verontreinigen. Dit is een eis van de leverancier van cyclotron en targets. De inhoud van het target is ruwweg 7000 cm^3 stikstof met wat zuurstof bijgemengd. Wanneer er op één of andere manier 1 ppm CO_2 aan verontreiniging is dan is het aantal moleculen 2×10^{17} . Dit getal is niet essentieel verschillend van het getal 9×10^{16} , zijnde een verdunning met een factor 1000 zoals hierboven meegenomen in de berekening. Verontreinigingen van minder dan 1 ppm en daarmee specifieke activiteiten van ^{11}C -verbindingen hoger 50 GBq/μmol, zullen zeer moeilijk te realiseren zijn.

Uit bovenstaande voorbeelden blijkt dat het zeer moeilijk tot onmogelijk zal om een echte dragervrije productie te doen. Men spreekt dan vaak over een "non carrier added" productie in tegenstelling tot een "carrier added" productie. Een voorbeeld van een carrier added productie is de productie van $^{18}\text{F}_2$ via de $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ reactie. Doordat voor deze kernreactie een deuteronen bundel noodzakelijk is zal de totale opbrengst in het target minder zijn dan bij een proton geïnduceerde reactie door het verschil in dracht tussen de twee deeltjes (17 MeV protonen vs 8.5 MeV deuteronen). Het gevormde ^{18}F bij deze reactie zal zich aan de metalen wand van het target vastzetten en niet beschikbaar komen voor verdere chemie. Door nu eerst het neon gas met fluor bij te mengen, dit mengsel bestralen, krijgt men als het ware een bezetting van de target wand met ^{19}F waardoor de mogelijkheid om verder ^{18}F op te nemen wordt geïnhibeed. In de uiteindelijke productie bestraling wordt ook het mengsel van neon en fluor bestraald en komt het als $^{18}\text{F}_2$ beschikbaar. Van al het geproduceerde ^{18}F zal slechts een deel beschikbaar komen want een deel zal door de target wand geabsorbeerd worden. Hoeveel dat is hangt van de specifieke target condities af. Hiermee komt de weg van electrofiele chemische reacties beschikbaar naast de nucleofiele via de $^{18}\text{F}^-$ route. ^{18}F -DOPA bijvoorbeeld wordt via de electrofiele $^{18}\text{F}_2$ route geproduceerd. In dit fluor molecuul is er natuurlijk maar één radioactief en dat betekent dan tevens dat maximaal een chemische efficiency van 50% te bereiken valt. De specifieke activiteit is natuurlijk veel lager dan bij de non carrier added productie en de specifieke waarde wordt natuurlijk bepaald door de toegevoegde hoeveelheid F_2 .

Het belang van kwantitatieve studies in preklinische PET

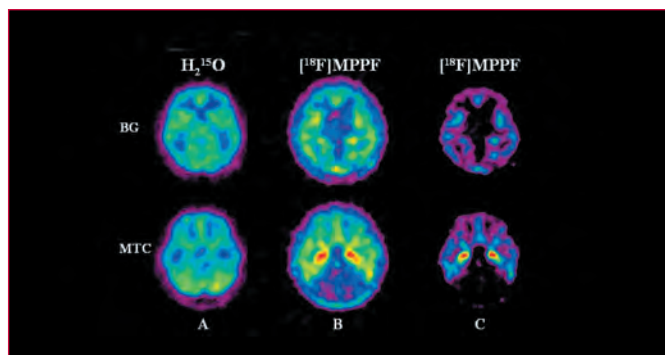
Diagnostiek en therapie-evaluatie binnen de Nucleaire Geneeskunde vinden vaak plaats op basis van een visuele beoordeling. Ook binnen de preklinische PET is de visuele beoordeling een essentieel onderdeel. Echter, het kwantitatieve karakter van PET biedt de mogelijkheid om, na normalisatie en kalibratie, de gemeten radioactiviteit weer te geven in Bq/ml. (Zie ook het verhaal van R. Boellaard in het vorige nummer) Indien de specifieke activiteit van het ingespoten radiofarmacon ook bekend is kan dit omgezet worden in een concentratie d.w.z. in nmol/ml. Alternatief kan op basis van de totale ingespoten dosis en het gewicht van de persoon een "Standard Uptake Value" (SUV) worden gegeven als

$(\text{Bq/ml})_{\text{gemeten}}/(\text{Bq/g})_{\text{ingespoten}}$. Deze kwantificatie heeft een aantal duidelijke voordelen. In de eerste plaats kan een dit leiden tot een objectieve, persoonsonafhankelijke, maat. Daarnaast kan kwantificatie leiden tot additionele informatie die visueel niet te verkrijgen is. Hierbij dient in het bijzonder gedacht te worden aan de mogelijkheden van kinetische modellering. Hierbij dient bedacht te worden dat er geen lineair verband bestaat tussen de totale hoeveelheid radioactiviteit in de cel en de parameter waarin we geïnteresseerd zijn. Ook geldt altijd dat de opname afhankelijk is van de activiteit in het plasma en deze zal per experiment veranderen. Doordat we m.b.v. kinetische modellering de gemeten weefselactiviteit relateren aan de gemeten plasma-activiteit kan de variatie in de laatste worden verwerkt. Tevens biedt dit ons de mogelijkheid om de weefselactiviteit te splitsen in de verschillende componenten, b.v. gemetaboliseerd - niet gemetaboliseerd of gebonden - niet gebonden, en daarmee de verschillende modelparameters te bepalen. Zo kunnen alle modellen het transport van plasma naar weefsel en omgekeerd bepalen. De overige modelparameters beschrijven de metabole processen en de moleculaire interacties. Zo kan binnen de cardiologie bijvoorbeeld de perfusie en daarmee ook de perfusie reserve kwantitatief in beeld worden gebracht. De perfusie is ook een belangrijke parameter bij hersenonderzoek en in de oncologie. Kwantificatie van metabole processen speelt een belangrijke rol binnen de oncologie en de neurologie. Kwantificering van receptorfunctie is van belang binnen alle disciplines met een nadruk op de neurologische en psychiatrische vraagstellingen. Behalve dat modellering een gedetailleerd en kwantitatief beeld geeft van de biochemische processen die we willen onderzoeken levert het ook een duidelijke verbetering van het contrast op tussen target en non-target gebieden, zie fig. 2. Het genereren van kwantitatieve kinetische beelden neemt daarom toe in belang.

Figuur 2

Demonstratie van verschillen in distributie bij het gebruik van tracers met verschillende karakteristieken en het effect van modellering op het contrast. Weergegeven zijn een H_2^{15}O scan waarvan de distributie een maat is van de perfusie en een ^{18}F -MPPF scan waarvan de distributie een maat is voor de 5HT-1A receptordichtheid. Weergegeven zijn 2 planes ter hoogte van de basale ganglia (BG) en de mediale temporaal cortex (MTC).

- A) Activiteit verdeling van de H_2^{15}O scan.
 B) Activiteit verdeling van de ^{18}F -MPPF scan.
 C) Bindingspotentiaal verdeling van de ^{18}F -MPPF scan.



Vereisten voor kwantitatieve studies

Om kwantitatieve studies uit te kunnen voeren dienen kwantitatieve en gekalibreerde metingen uitgevoerd te worden. Dit vereist dus dat de camera en bijbehorende randapparatuur genormaliseerd en gekalibreerd is. Indien gebruik gemaakt dient te worden van kinetische modellen dan dienen deze gevalideerd te zijn. Deze kinetische modellen zijn in feite de overdrachtsfuncties, oftewel de impulsrespons, van het gemeten systeem. Voor het oplossen van een gegeven model dienen dus de input en output gegeven te zijn. De output, d.w.z. de activiteit in weefsel als functie van de tijd, kan gemeten worden m.b.v. de PET camera. De inputcurve, d.w.z. de activiteit in bloed als functie van de tijd, kan op verschillende manieren gemeten worden. De meest gebruikte methoden zijn:

- **Arteriële sampling.** Dit is de gouden standaard. Op verschillende tijdstippen gedurende de meting worden arteriële monsters genomen en de radioactiviteit in ieder monster wordt gemeten. Deze sampling kan zowel handmatig worden uitgevoerd of met behulp van een automatische bloedsampler. Bijzonder aandachtspunt hierbij is dat we alleen geïnteresseerd zijn in de radioactiviteit van de ingespoten stof die beschikbaar is om een cel binnen te gaan. We moeten dus de activiteit in plasma hebben en daarbij corrigeren voor de radioactiviteit die gebonden is aan allerlei plasma eiwitten. Ook moeten we rekening houden met metabolisme. De ingespoten stof kan door het lichaam gemetaboliseerd worden en vervolgens weer in de bloedbaan terecht komen. Indien dit het geval is dan moeten deze metaboliet apart gemeten worden.
- **Image-derived input functie.** Alhoewel arteriële sampling de meest nauwkeurig inputfunctie levert, zou het mooi zijn indien men een methode kan gebruiken die minder invasief is. Bij de image-derived methode probeert men de inputcurve te bepalen op basis van de gemeten PET data. Bijvoorbeeld, indien het hart in het meetveld is kan men ervoor kiezen om de activiteit in het cavum van de linker of rechterventrikel te nemen als substituuut voor de inputcurve. Indien het hart niet in het beeldveld is kan men overwegen om de aorta te nemen of een van de andere grote (slag)aders. Deze methoden hebben echter verschillende nadelen. Zo is een bepaling van plasma-eiwitbinding en metabolieten niet mogelijk. Daarnaast hebben we het probleem dat de gemeten structuren niet veel groter en soms zelf duidelijk kleiner zijn dan de resolutie van de PET camera. Dit leidt tot twee gekoppelde problemen namelijk partial-volume effect en spill-over. Het eerste effect beschrijft de onderschatting van gemeten activiteit t.g.v. de slechte response van het systeem voor kleine structuren terwijl de tweede term het effect beschrijft van beïnvloeding van de gemeten activiteit t.g.v. activiteit direct buiten het doelgebied. Ook bewegingscorrectie is zeer belangrijk.
- **Reference tissue modellen.** Deze methoden kunnen bij verschillende receptor modellen ingezet worden. Hierbij maakt men gebruik van een referentiegebied waarvan bekend is dat het geen receptoren bezit. Door het model van dit referentiegebied te koppelen met het model voor het doelgebied blijkt het mogelijk te zijn om voor het model voor het doelgebied zo om te schrijven dat de plas-

macurve vervangen kan worden door de weefselcurve van het referentiegebied. Omdat beide gebieden dezelfde plasma input hebben vervallen met deze benadering de nadelen van zowel de eerste als de tweede aanpak. Uiteraard dient wel eerst aangetoond te worden dat aan de randvoorwaarden van deze methoden voldaan wordt.

Specifieke problemen van kwantificatie bij dierstudies

Proefdiermetingen brengen specifieke (technische) problemen met zich mee. Op de eerste plaats is dit beperkte resolutie van PET systemen. Qua gewicht kunnen ratten en met name muizen tot een factor 1000 lichter zijn dan mensen. Indien we er voor het gemak even van uit gaan dat de organen waarin we geïnteresseerd zijn een vergelijkbaar verschil in volume hebben dan moeten we een factor 5 tot 10 winnen in (lineaire) resolutie om een resultaat te krijgen dat vergelijkbaar is met die van humane studies. Indien we ook een vergelijkbare signaal ruis verhouding wensen dan moet het aantal counts per orgaan vergelijkbaar blijven. Dit betekent dat de gevoeligheid van de systemen flink omhoog moet en dat we aanzienlijk meer activiteit per kilogram moeten injecteren. Nadeel hiervan is weer dat totale massa die we injecteren ook meestijgt. Het gevolg hiervan kan zijn dat we farmacologische effecten krijgen en we dus geen zuivere meting meer kunnen verrichten. Om dit op te lossen moeten we de in te spuiten activiteit verlagen (maar dan gaat de signaal ruis verhouding weer omlaag) of door de specifieke activiteit te verhogen maar zoals we hierboven al hebben laten zien is dat zeer lastig. Als laatste moeten we ons realiseren dat het bepalen van de inputcurve bij proefdieren aanzienlijk lastiger is. Arteriële sampling is uiterst moeizaam in verband met het kleine bloedvolume van proefdieren en een mogelijkheden van een image-derived input functie of een reference-tissue methode worden ernstig beperkt door de resolutie van de PET systemen. Volledige kwantificatie m.b.v. kinetische modellen is dan ook in de praktijk slechts mogelijk voor ratten en grotere proefdieren.

Dosimetrie

Voor humaan gebruik van nieuwe tracers is de dosimetrie belangrijk. Over het algemeen is dit voor nieuwe tracers niet bekend en dient dus onderdeel te zijn van het preklinisch onderzoek. Voor de berekening van de dosis wordt meestal gebruik gemaakt van het MIRD model. Dit model bestaat uit drie onderdelen te weten:

- De cumulatieve activiteit in een orgaan. Dit is de integraal van de radioactiviteit over de tijd en geeft dus het totale aantal desintegraties in een orgaan.
- De totale hoeveelheid energie die uitgezonden wordt bij verval. Hierbij worden alle emissies meegenomen. Indien het vervalproduct zelf ook radioactief is moet ook het verval van de dochter meegenomen worden. Merk op dat de aard van de emissie niet van belang is. Dit wordt meegenomen in de derde term namelijk:
- De fractie van de energie uitgezonden door een source orgaan die geabsorbeerd wordt door een target orgaan. Dit is uiteraard afhankelijk van de aard en energie van de verschillende emissies en de afstand tussen source en target en de geometrie van beide.

Het product van deze drie termen geeft de whole-body dosis. Door weegfactoren voor verschillende organen te gebruiken kan de effectieve dosis bepaald worden. Merk op dat voor de gebruikelijke isotopen alleen de cumulatieve activiteit bepaald dient te worden aangezien de overige 2 termen voor verschillende 'standaardmensen' beschikbaar zijn. De cumulatieve activiteit kan goed bepaald worden door op verschillende tijdstippen na injectie een whole-body te scan te maken. Indien dit bij een aantal vrijwilligers wordt uitgevoerd kan men een goede schatting maken van de gemiddelde cumulatieve activiteit per orgaan.

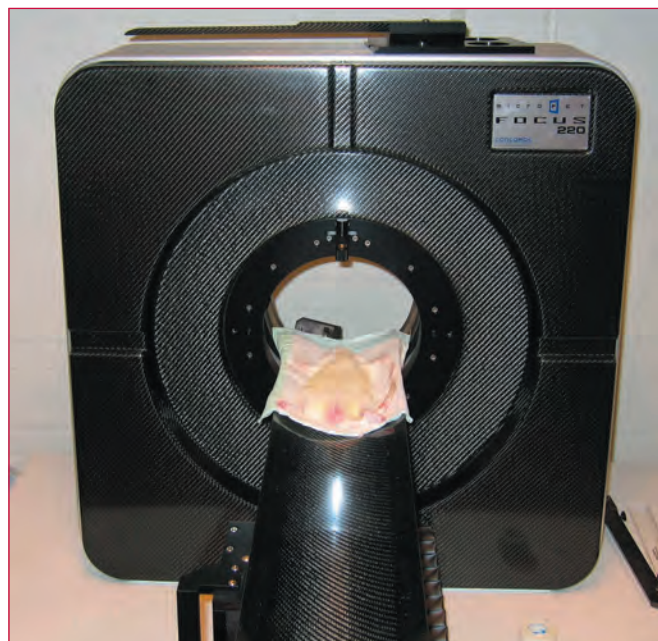
Zolang een effectieve dosisebepaling volgens het MIRD model nog niet beschikbaar is moet men een eerste schatting maken op basis van de op dat moment beschikbare dosis. Bij de simpelste benadering kun je aannemen dat de tracer homogeen verdeelt en dat alle energie in het lichaam geabsorbeerd wordt. Realistischer is het om aan te nemen dat 100% van de gemiddelde positron energie en slechts 50% van de fotonenergie geabsorbeerd wordt aangezien in de praktijk de absorptie van 511 keV fotonen duidelijk onder de 100% ligt en omdat vaak een substantieel gedeelte renaal geklaard wordt en vervolgens uitgeplast. De zo gevonden waarde kun je proberen te verfijnen door gebruik te maken van biodistributie gegevens van proefdieren. De soms grote verschillen tussen proefdieren en mensen zorgen er echter voor dat dit vaak leidt tot een schijnnaauwkeurigheid.

Gespecialiseerde dierscanners

Voor het verrichten van preklinisch dierenonderzoek middels PET en CT zijn in het verleden gespecialiseerde systemen ontwikkeld die inmiddels via commerciële kanalen verkrijgbaar zijn, zie fig. 3.

Figuur 3

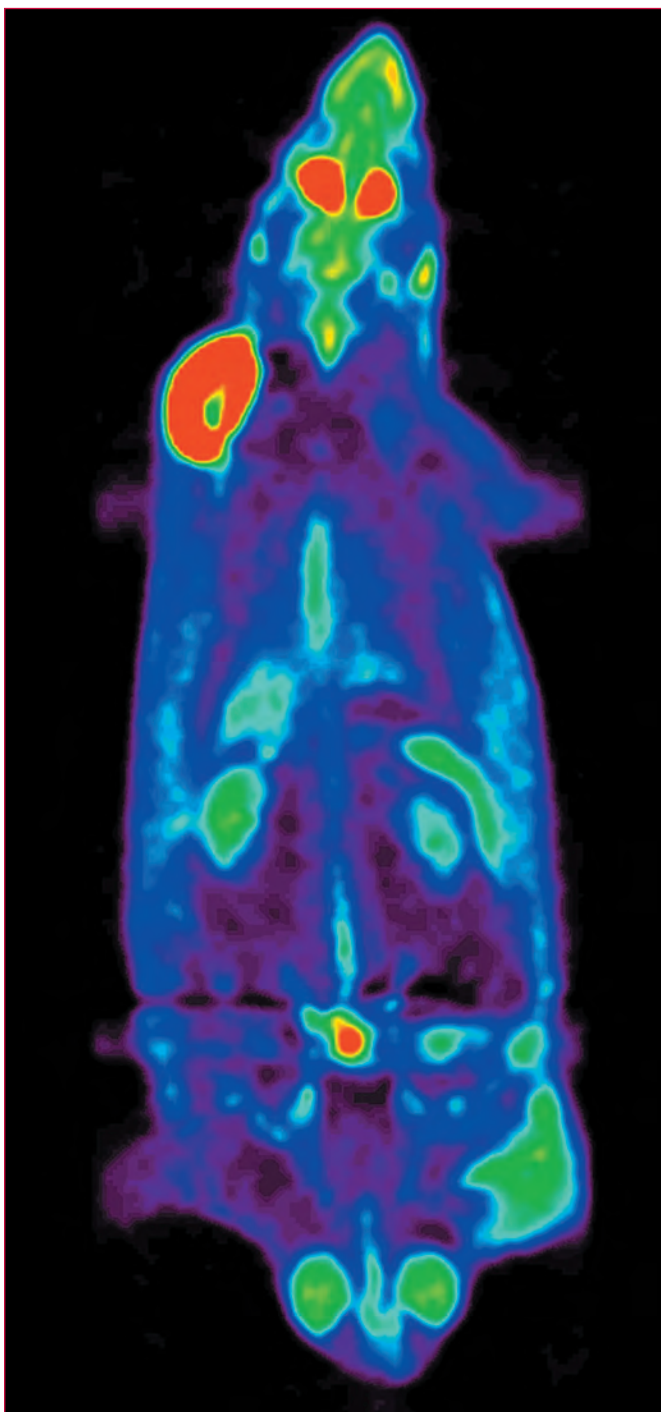
De Siemens microPET Focus 220, FOV = 19 cm, axiale lengte = 7.6 cm, 24.192 LSO detector elementen met een afmeting van $1.5 \times 1.5 \times 10 \text{ mm}^3$.



Hierbij geldt vaak dat deze systemen miniatuur versies zijn van de klinische camera's. Dit vertaalt zich in een veel kleiner field of view (FOV) en een betere resolutie. Voor klinische PET camera's is een resolutie van 5 mm gangbaar, terwijl voor preklinische camera's de 1 mm in zicht komt door een verfijning in de detector structuur. Voor de klinische CT is een resolutie van 400 μm gangbaar en kan een resolutie van 100 μm gehaald worden voor preklinische CT systemen. Voor enkele voorbeelden van μPET studies zie de figuren 4 t/m 6.

Figuur 4

FDG whole body scan van rat met tumor in linker schouder en een steriele ontsteking in rechter achterpoot.



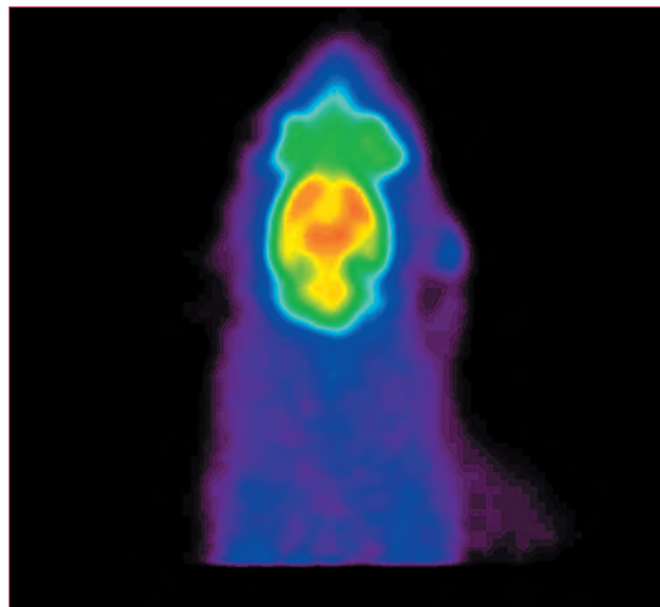
Figuur 5

^{11}C -Verapamil hersenscan van rat zonder behandeling. Alleen opname in de (traan)klieren van Harder.



Figuur 6

^{11}C -Verapamil hersenscan van rat na behandeling met cyclosporine waardoor de P-gp pomp in de bloed-hersen-barriere is uitgeschakeld.

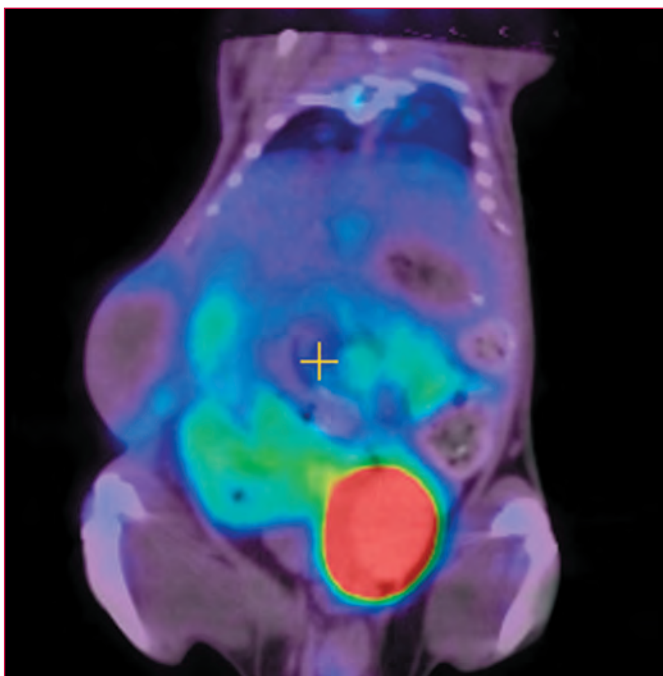


Een preklinische CT zoals de Siemens MicroCAT is gebaseerd op een andere technologie dan wat voor klinische scanners wordt gebruikt. Een CCD camera en een cone-beam röntgenbron draaien samen op een as. Het target ligt hier tussen in op een bed. Een CT scan wordt gemaakt door een halve of hele cirkel te verdelen in een gegeven aantal projecties en op elk van deze posities een opname te maken met een gegeven sluitertijd. De beelden worden gereconstrueerd met een aangepast Feldkamp algoritme: Een op filtered backprojection gebaseerd algoritme voor fan-beam reconstructies.

Zolang de tophoek van de cone-beam niet al te groot is kan deze worden gezien als een serie van fan-beams. Voor een gecombineerde μ PET en μ CT opname zie fig 7.

Figuur 7

FDG scan van muis met tumor in flank en gecoregistreerd met microCT opname



Resolutie dierenscanners

Er zijn een aantal factoren die vanuit technologisch standpunt, maar ook op een meer fundamenteel niveau, het verbeteren van de resolutie beperken. Voor de microPET systemen zijn de factoren die een rol spelen onder andere:

De kristal grootte

De resolutie van een PET systeem is van dezelfde orde van grootte als de omvang van de kristallen in de detector matrix. Het verkleinen van de kristallen heeft tot gevolg dat de hoeveelheid lines of response (LORs) zal toenemen. Hierdoor worden hogere eisen gesteld aan computer technologie. Verder zal scatter tussen kristallen een grotere rol gaan spelen, waardoor de positiebepaling wordt bemoeilijkt.

De kristal dikte

Om een voldoende hoge sensitiviteit te behalen is een bepaalde minimale kristal dikte vereist. Echter, het vergroten van de kristal dikte zal ook meer depth of interaction (DOI) effecten met zich meebrengen. Hierdoor zal het resolutie verloop naar de randen van het FOV in het transaxiale vlak sterk toenemen.

Positron dracht/annihilatie

De radioactiviteitsdistributie wordt geconvolveerd met de effectieve positrondracht, zodat er ook voor de ideale PET camera een 'blurring' optreedt. Door dit effect mee te nemen in een iteratieve reconstructie kan hiervoor deels worden gecorrigeerd. Voor veel PET nucliden gaat de positrondracht

bij sub-milimeter resoluties een aanzienlijke rol spelen. Daarnaast vertaalt het feit dat het positronium (het electron-positron 'atoom' voor annihilatie) soms een rest impuls heeft zich in een spreiding van 0.5° om de 180° van de annihilatie. Hierdoor liggen beide gamma quanta niet exact op een lijn en ontstaat er een mismatch in positie bepaling van het oorspronkelijke annihilatie event.

Specifieke activiteit en dosis in μ PET en μ CT

Het verbeteren van de resolutie brengt met zich mee dat de sampling van de data ook moet worden verfijnd. Dit betekent dat de voxel grootte zal moeten afnemen. Om een voldoende hoge SNR te verkrijgen zal het aantal counts per LOR vergelijkbaar moeten blijven. Dit betekent op zijn beurt een vergelijkbaar aantal counts per voxel en dus een hogere activiteit per volume. Dit laatste wordt beperkt door het maximaal in te spuiten volume, limieten aan de hoeveelheid radiofarmacon (farmacologische effecten), de specifieke activiteit van het radiofarmacon en de maximale acceptabele stralingsdosis. Dit laatste kan van belang zijn bij longitudinale studies, teneinde therapeutische effecten te voorkomen.

Voor microCT is op dit moment de stralingsdosis de belangrijkste beperkende factor voor de resolutie. Daarnaast speelt de grootte van de pixels bij CCD-based camera's een rol, alsmede de focal spotsize. In de praktijk wordt de resolutie echter bepaald door de stralingsdosis, zodat in CCD-based systemen vaak voor een binning wordt gekozen. Hierbij worden groepen pixels op een sensor samengetrokken tot een pixel, zodat het aantal vereiste counts dat nodig is om het volledige dynamische bereik van de CCD te gebruiken (contrast en SNR) veel sneller wordt bewerkstelligd. Uiteraard gaat dit ten koste van de resolutie.

Gevoeligheid dierenscanners

De gevoeligheid van een PET camera hangt af van verschillende factoren. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen intrinsieke factoren en de geometrische efficiëntie. Deze laatste is in feite een maat voor welke fractie van de uitgezonden gamma kwanta daadwerkelijk het detectoroppervlak raken. Dit hangt niet alleen af van de geometrie van het detector-systeem, maar ook van de geometrie en distributie van de activiteit in het FOV. Om deze reden wordt de gevoeligheid van een PET camera vaak vermeld voor een puntbron in het midden van het FOV. De geometrische component wordt dan alleen nog bepaald door de totale ruimtehoek die opgespannen wordt door de detector oppervlakken. Dit betekent dat de gevoeligheid bij benadering evenredig is aan de lengte van het FOV en omgekeerd evenredig is met de diameter van de detector ringen.

Intrinsieke factoren die een rol spelen zijn de dikte en soort materiaal van de detector blokken (absorptie in het kristal) en, voor 3D PET modus, de maximale ring-difference die door de camera wordt aangehouden. In theorie zou een systeem met N kristallen $N(N-1)/2$ verschillende LORs kunnen hebben, echter kristalparen die dicht bij elkaar in de buurt zitten geven geen zinvolle contributie, hoewel ze wel bijdragen aan de grootte van het sinogram. Daarom wordt een minimum aangehouden voor de afstand tussen twee kristallen op een detector ring;

vaak staat een detector in coïncidentie met de helft van de detectoren op dezelfde ring. De gevoeligheid wordt tevens beïnvloed door de energie resolutie en het ingestelde energie window van de camera. Bij een verbetering van de energie resolutie zal een grotere fractie van de fotopiek in het energie window worden gevonden en zal er, bij een verkleining van het energie window, minder scatter worden meegenomen.

Voor de huidige klinische camera's ligt de gevoeligheid rond de 1%, terwijl voor een microPET de gevoeligheid varieert tussen 3-6%. Stel nu dat we een hersenscan van een rat willen maken. Het verschil in hersenvolume stellen we voor het gemak op een factor 1000. Indien we een zelfde signaal ruis verhouding als bij een humane scan met een vergelijkbare hoeveelheid details willen dan moeten we evenveel counts meten. Stel dat het verschil in cameragevoeligheid een (zeer gunstige) factor 5 is. Dan moeten we dan moet dus 20% van de activiteit in een 1000 keer kleiner volume hebben, dat wil zeggen dat we, per volume, nog steeds 200 keer zo veel activiteit moeten toedienen als bij de mens. In werkelijkheid is de verbetering in resolutie minder, zeg een factor 6 hetgeen betekent dat we rond de 40 keer meer activiteit per massa eenheid moeten toedienen. In de praktijk betekent dit bijvoorbeeld dat een rat van 250 gr rond de 40 MBq (200 MBq/kg) krijgt terwijl we voor humane FDG wholebody scans normaal 5 MBq/kg geven. Zoals al eerder aangegeven vereist deze benadering, met name bij receptorstudies, ook een 40 maal hogere specifieke activiteit.

Correcties en kwantitatieve resultaten van PET

De verschillende correcties voor de verkrijging van kwantitatief accurate PET resultaten zijn analoog aan de klinische situatie. Hierbij is het wel zo dat verzwakking en scatter een minder grote rol spelen omdat het te scannen object veel kleiner is. In het geval dat een muis wordt gescand worden deze correcties soms achterwege gelaten. Dit spaart een transmissie scan uit en vereenvoudigt het uitwerken van de data. Er moet dan wel een aparte kalibratiefactor voor worden bepaald.

Voor een transmissie scan wordt door ruimtegebrek wel gebruik gemaakt van een verwijderbare Co-57 puntbron i.p.v. permanente Ge-68 lijnbronnen. De transmissiescan wordt dan gemaakt op basis van singles en de dichtheids-map dient van 122 keV waarden naar 511 keV waarden te worden getransponeerd. Voor een optimaal resultaat kan dan het beste met de hand worden gesegmenteerd. In het geval van bijvoorbeeld een MicroPET Focus wordt de scatter correctie geïmplementeerd door het berekenen van een scatter distributie sinogram op basis van zowel het transmissie als het emissie sinogram. Eventueel zou het scatter sinogram kunnen worden gereconstrueerd om de berekende scatter zichtbaar te maken.

Mogelijke toekomstige ontwikkelingen

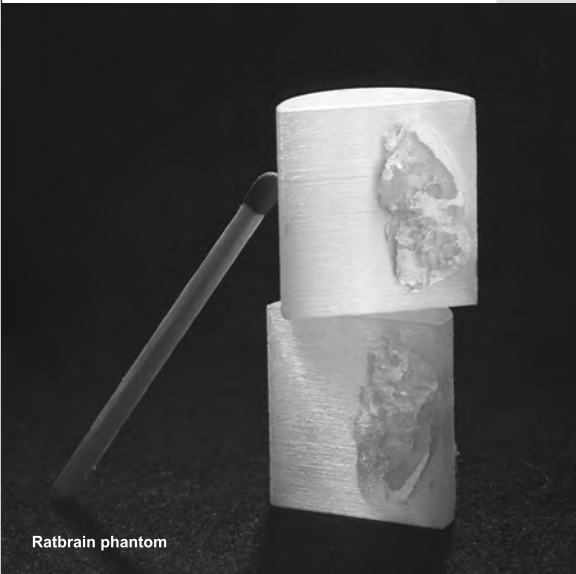
Inmiddels zijn er gecombineerde PET/CT en SPECT/CT machines verkrijgbaar. Terwijl de CT in eerste instantie was toegevoegd om een zeer snelle verzwakkingscorrectie uit te kunnen voeren en tegelijkertijd algemene structurele informatie te verkrijgen zien we nu in de praktijk dat steeds vaker een volledig klinische CT met contrastmiddelen wordt uitgevoerd. Hierdoor stijgt de hoeveelheid informatie die

verkregen kan worden aanzienlijk. Aan te nemen is dat ook in het preklinisch onderzoek dit gebruikelijk zal worden. Na de combinatie met CT valt te verwachten dat in de komende jaren ook een gecombineerde PET/MRI verschijnt. Een PET/MRI voor humaan gebruik zal in eerste instantie waarschijnlijk bestaan uit een PET insert die in een MRI geschoven kan worden. Het is aan te nemen dat deze in eerste instantie alleen geschikt zal zijn voor hersenscans. Op wat langere termijn zullen wholebody PET/MRI ongetwijfeld volgen. Ook voor dierexperimenteel werk zet deze tendens zich voort met als grootste verschil dat veel grotere veldsterkten worden ingezet (bv 7T of meer). Het gevolg van deze ontwikkelingen is dat steeds meer informatie verkregen wordt uit een enkel proefdier dan wel vrijwilliger. Alhoewel de onderzoekskosten per eenheid hierdoor ongetwijfeld zullen toenemen is aan te nemen dat de kosteneffectiviteit hierdoor zal stijgen.

Het belang van de nucleaire geneeskunde voor preklinisch onderzoek zal door al deze facetten de komende jaren verder toenemen. Dit wordt ook zichtbaar in de versterkte belangstelling vanuit de farmaceutische industrie voor de mogelijkheden die de nucleaire geneeskunde biedt voor preklinisch onderzoek en die er onder anderen toe geleid heeft dat verschillende bedrijven hun eigen imaging centra aan het opbouwen zijn.

VANDERWILT

t e c h n i q u e s



Ratbrain phantom

VANDERWILT techniques is gespecialiseerd in het ontwikkelen en produceren van producten voor nucleaire geneeskunde zoals patiëntkussens, phantomen en shielding producten

T 0411 68 60 19 | www.for-med.nl

FOR MED

O O R S P R O N K E L I J K A R T I K E L

Molecular imaging techniques for assessing the lymph node status in prostate cancer patients: Comparison between Ferumoxtran-10 enhanced MR imaging and ¹¹C-Choline PET

Satoru Takahashi MD, PhD
Jelle O Barentsz MD, PhD

Department of Radiology, UMC St Radboud Nijmegen, the Netherlands



Satoru Takahashi



Jelle O Barentsz

Abstract:

Ferumoxtran-10 enhanced MR imaging (MR lymphography: MRL), which can visualize distribution of the macrophage, has shown to be extremely accurate for assessing the lymph node status in patients with prostate cancer. ¹¹C-Choline PET/CT (Choline PET), which is based on the pathophysiological metabolism in malignant prostate tissue, is also a useful tool in preoperative staging as well as detecting recurrent diseases. Aim of this study is to compare the clinical values of these two novel molecular imaging techniques for assessing the lymph node status in patients with prostate cancer.

17 patients with prostate cancer underwent both MRL and Choline PET. Results for assessing the lymph node status from both modalities were compared. Additional findings on the Choline PET and MRL were also determined. 86 positive lymph nodes (mean diameter of 5.4mm, ranged 2-20mm) were detected in 14 patients with MRL, while 12 nodes in 5 patients with Choline PET. All lymph nodes detected with Choline PET were greater than 4mm (range 4-14mm). Choline PET detected local viable lesion in 9 patients and bone metastases in one patient. MRL could find small positive lymph nodes in patients with negative Choline PET.

Key words:

¹¹C-Choline PET/CT, ultrasmall superparamagnetic iron-oxide nanoparticle (USPIO), MRI, prostate cancer, lymph node

Introduction:

Prostate cancer is one of the most common male malignancies in Europe and USA. Radical prostatectomy is the only treatment for localized prostate cancer that has shown a cancer-specific survival benefit comparing to conservative treatment. The indication for radical prostatectomy, however, considers the absence of nodal involvement, because lymph node metastases will mostly be followed by systemic disease progression. Accordingly, in pretreatment prostate cancer one positive (metastatic) lymph node can prompt a change in the classifica-

tion of the prostate cancer from local disease to systemic disease that may be resistance to curative treatment.

Prostate specific antigen (PSA) progression following definitive local treatment of prostate cancer (ie, biochemical recurrence) is also a frequent problem for both the patient and the clinician. It is reported that 30 to 50% of patients after radical prostatectomy experience PSA progression, while up to 80% in patients treated with external beam radiotherapy. A local recurrence would be amenable to additional local therapy, whereas metastatic disease would require palliative systemic therapy. It is, therefore, very important to differentiate metastasis from local recurrence.

Thus, detection of lymph nodes metastases is crucial for optimal management of the prostate cancer both in pre- and post-treated patients. Conventional anatomic imaging techniques, such as MRI or CT, are not sensitive in the detection of lymph node metastases, as they rely on the size criteria for differentiating benign from metastatic nodes. Small non-enlarged lymph node can contain metastasis, and, on the contrary, node enlargement is not always due to metastasis. Novel techniques that can visualize specific cell or tissue function using molecular imaging techniques are expected to improve the accuracy for assessing the lymph node status.

Ferumoxtran-10 is an ultrasmall superparamagnetic iron-oxide nanoparticle (USPIO) MR contrast agent, which targets a reticuloendothelial system. The agent consists of an iron-oxide crystalline core (measuring 4.3 - 6.0 nm) covered with a coating of low-molecular weight dextran. After intravenous drip infusion, USPIO is transported into the interstitial space and delivered to the lymph nodes via the lymphatic vessels. Then, USPIO is internalized by macrophage and the intracellular USPIO works as a negative contrast agent on T2- or T2*-weighted MR imagings. In normal and reactive lymph nodes macrophages phagocytose USPIO, leading to a loss of signal intensity for these nodes, whereas metastatic lymph nodes contain tumor cells that displace macrophages causing lack of USPIO. Several reports show that MR lymphography (MRL)

using USPIO is extremely accurate for assessing the lymph nodes status in patients with prostate cancer.

^{11}C -Choline is a positron emission tomography (PET) agent that is incorporated into tumor cells by conversion into ^{11}C -phosphorlycholine, which is trapped inside the cell. In tumor cells the biosynthesis of cell membranes is very rapid leading increased uptake of choline and upregulation of the enzyme choline kinase. As ^{11}C -Choline have a rapid clearance from the blood pool and rapid uptake in prostate, optimal tumor-to-background contrast is reached within 5 to 7 minutes. Furthermore, ^{11}C -choline has very little urinary excretion and the activity in the bladder. Because of these advantages several investigators reported that ^{11}C -Choline PET is accurate and sensitive in preoperative detection and localization of prostate cancer, as well as in staging of pelvic lymph nodes.

There are, to our best knowledge, no reports that compare MRL and ^{11}C -Choline PET in evaluation of lymph nodes metastasis in prostate cancer. The aim of this retrospective analysis was to compare the clinical values of these two novel molecular imaging techniques for assessing the lymph node status in patients with prostate cancer.

Material and Methods

Patients

Among patients who underwent ferumoxytran-10 enhanced MRI (MRL) in our institution, 17 prostate cancer patients (mean, 63 ± 9 years; ranged, 48 - 79 years) also underwent ^{11}C -Choline PET/CT at their referring institutions. This retrospective analysis was conducted with comparing the official radiological reports of MRL and ^{11}C -Choline PET/CT.

Four of 17 patients were pre-treatment, whereas 11 of them had underwent radical prostatectomy. Six of 11 patients who underwent radical prostatectomy were received hormonal and/or radiation therapy for their recurrence. One patient underwent a focal ultrasound therapy combined with hormonal therapy, and another patient was treated with hormonal therapy alone. Mean PSA value at the time of diagnosis and MRL was 16.0 ± 12.5 ng/mL (ranged, 4.7 - 42) and 4.6 ± 6.3 (0.1 - 26.3), respectively. Median Gleason sum score was 8 (ranged, 5 - 9).

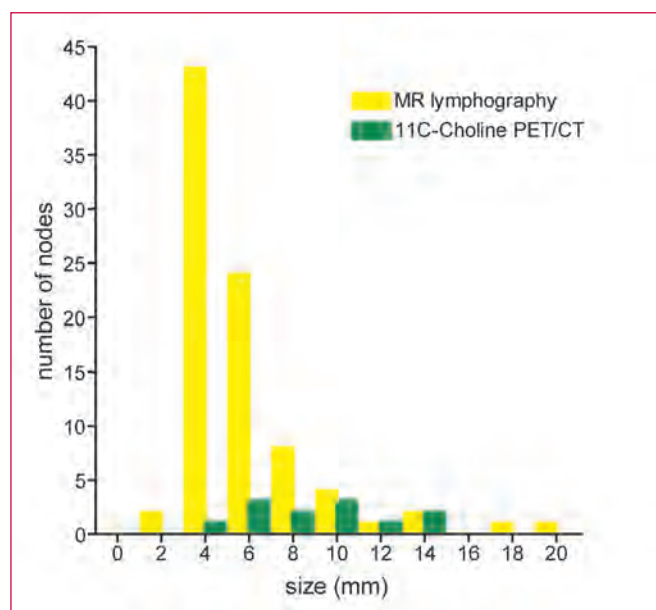
MRL

Nineteen MR lymphographies were performed for these 17 patients, as two of them had follow-up studies. Twenty-four hours after the intravenous drip infusion of ferumoxytran-10 (2.6 mg/ KgBW) diluted in 100 mL of normal saline MRL was performed by using 1.5T (N=2) or 3.0T (N=17) MR units. Transverse and oblique sagittal T2*-weighted gradient echo images (MEDIC) and T1-weighted 3D- gradient echo images (MP-RAGE or VIBE) were obtained in all patients.

All of the MRL images were evaluated by single experienced radiologist (JOB), who has broad knowledge and experience of MRL. Since the indication of MRL in our institution was assessed by the same experienced radiologist with reviewing patients' records including reports for previous radiological studies, the observers could not be free from the results of ^{11}C -Choline PET/CT performed prior to MRL.

Figure 1

Size of detected positive lymph nodes on MR lymphography and ^{11}C -Choline PET/CT.



MRL detected more and smaller lymph nodes than ^{11}C -Choline PET/CT. All lymph nodes detected by ^{11}C -Choline PET/CT were larger than 4mm in short diameter.

^{11}C -Choline PET/CT

Seventeen ^{11}C -Choline PET/CT exams were performed at four different institutions. As imaging protocols varied in institutions and precise protocols were not always available for reference, only the official reports by each institution were evaluated. Interval between ^{11}C -Choline PET/CT and MRL was 36 ± 52 days (mean $\pm$ SD).

Data Analysis

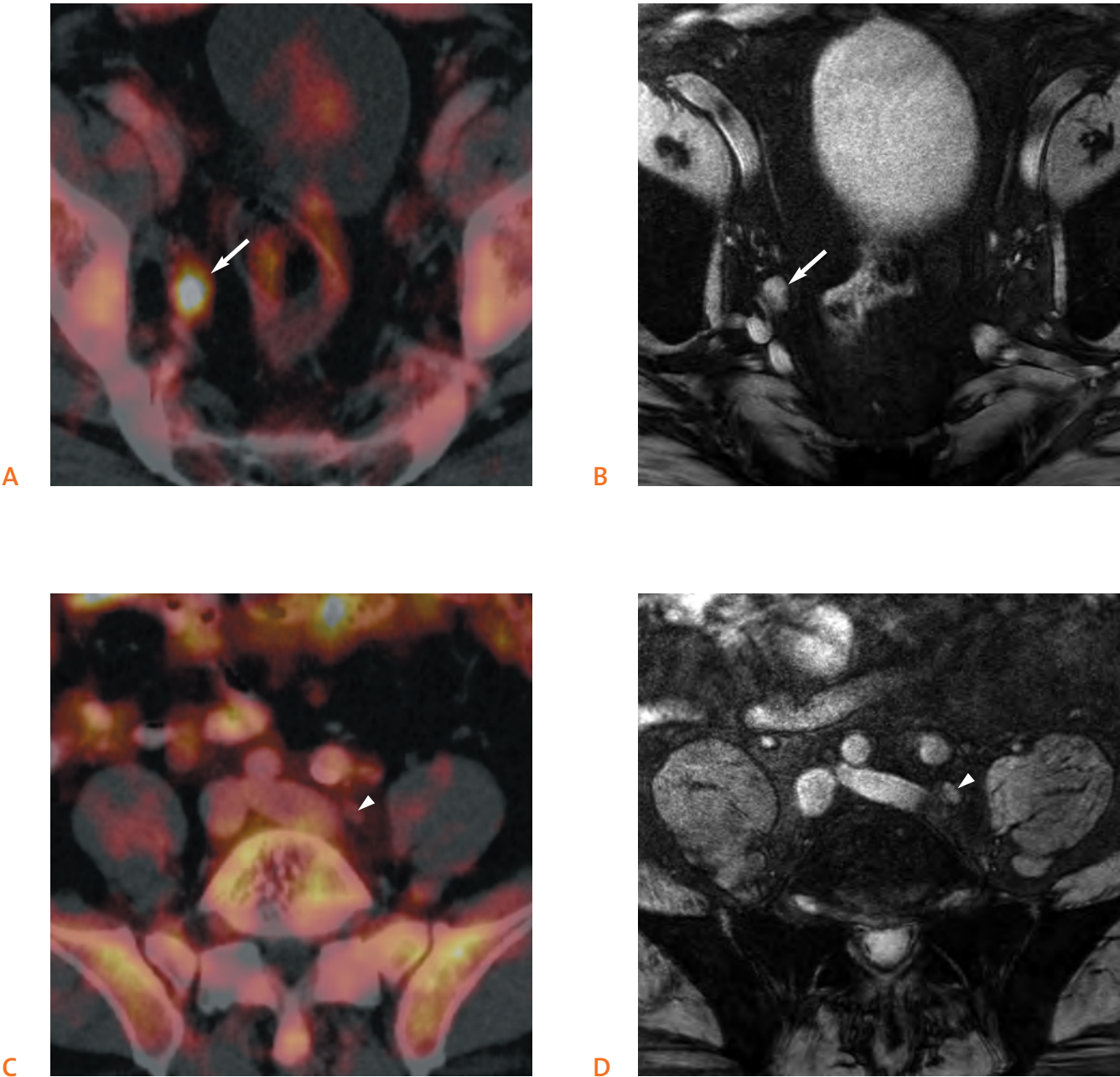
Number, size, location of positive nodes as well as extra nodal abnormalities described in the radiological reports of ^{11}C -Choline PET/CT and MRL were compared by a radiologist (ST). Four of 17 patients underwent salvage lymphadenectomy and one patient underwent follow up MRL. Thus, the results of these five cases were compared to the standard of references.

Results

MRL showed 86 positive nodes in 14 cases, whereas ^{11}C -Choline PET/CT showed 12 positive nodes in five cases (Figure 1). Mean short diameter and SD of detected positive lymph nodes on MRL and ^{11}C -Choline PET/CT were 5.4 ± 3.2 mm and 8.6 ± 3.4 mm, respectively. Detected nodes by MRL were statistically significantly smaller than those by ^{11}C -Choline PET/CT ($p = .002$, unpaired t-test) (Figure 2).

In five patients who have standard of reference, 26 positive nodes shown on MRL were confirmed metastatic by surgery or follow up MRL. Among them only 4 nodes larger than 7mm in diameter were documented in the report of ^{11}C -Choline

Figure 2. 72-year-old patient after radical prostatectomy and hormonal therapy (current PSA of 0.49 ng/mL).



9-mm-right internal iliac node (arrow) showed strong uptake on ¹¹C-Choline PET/CT (A) and high signal on MR lymphography (B). Both ¹¹C-Choline PET/CT and MRL assessed the node positive. MR lymphography demonstrated a high-signal left common iliac node (arrowhead) of 4mm in diameter, indicating positive lymph node (D), while ¹¹C-Choline PET/CT showed no significant uptake in the node (C).

		MR lymphography	
		Positive	Negative
¹¹ C-Choline	Positive	4	1 *
PET/CT	Negative	20	0

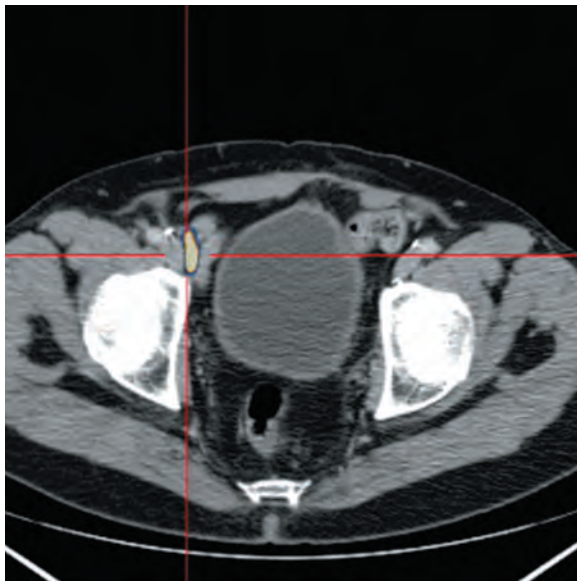
Table
MR lymphography and ¹¹C-Choline PET/CT vs. standard of reference

Note. *: 10-mm-node detected by ¹¹C-Choline PET/CT was confirmed as a part of the small bowel by surgery.

PET/CT (Table). A 10-mm-oval structure that showed positive uptake on ^{11}C -Choline PET/CT was confirmed a part of the bowel loop by surgery (Figure 3).

Figure 3

57-year-old patient after radical prostatectomy and radiation therapy with increasing PSA (13.4 ng/mL).



^{11}C -Choline PET/CT showed a positive uptake in the right inguinal region, although MR lymphography demonstrated no lymph node in the area. No lymph node was found in the surgery. The uptake shown on ^{11}C -Choline PET/CT was a part of the small bowel loop, which caused false positive finding.

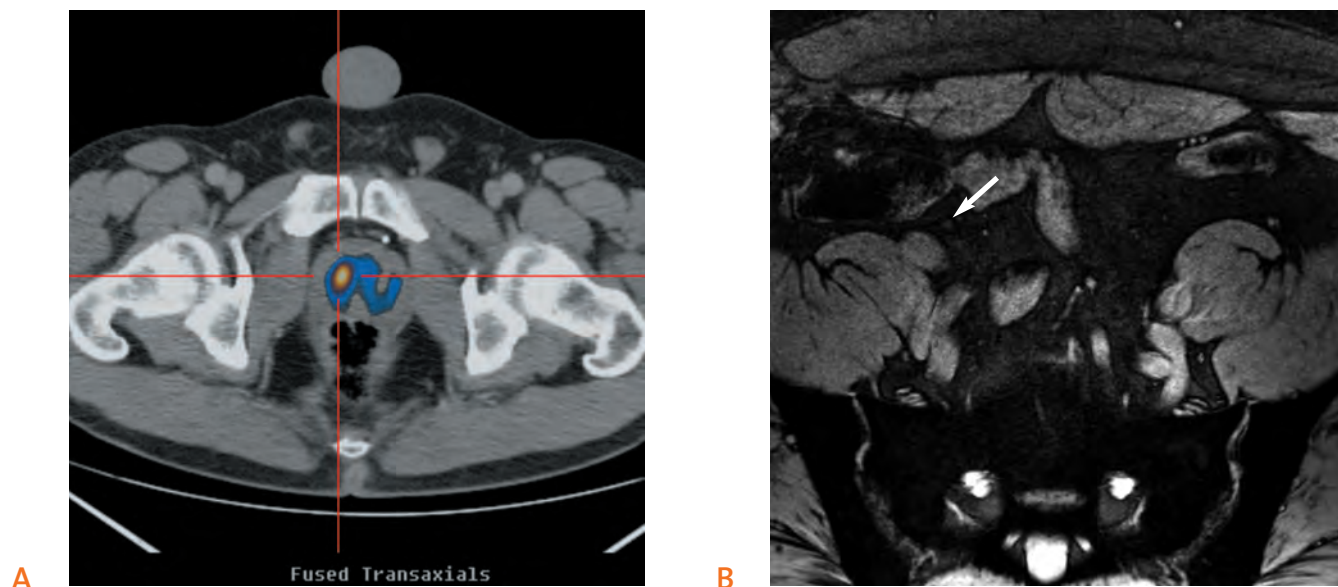
MRL visualized no bone metastasis or other abnormality in the pelvis. ^{11}C -Choline PET/CT demonstrated a local uptake in the prostate in three pre-treatment patients (Figure 4) and six patients after radical prostatectomy. Bone metastases were visualized in one patient.

Discussions

Our study demonstrated that MRL could detect smaller positive nodes than ^{11}C -Choline PET/CT. PET/CT visualizes pathophysiological metabolism in tissue, requiring higher uptake of targeted area (ie, contrast) than surrounding background activity. As the limitation of the resolution of the present generation of PET cameras is around 5 mm, it is not surprising that positive lymph nodes detected by ^{11}C -Choline PET/CT were larger than 4mm in our evaluation. MRL, on the other hand, utilizes intracellular USPIO in normal lymph nodes as a negative contrast agent. Visualization of tiny or partial metastases is, therefore, simply depends on the spatial resolution of images under optimal imaging parameters. In our institution, we have applied a very high spatial in-plane resolution of 0.5x0.5mm for T2*-weighted image, which successfully enabled to detect the small lymph nodes of 2mm in diameter.

MRL in our evaluation visualized four times more positive nodes than ^{11}C -Choline PET/CT. As single metastatic lymph node potentially changes a management of prostate cancer, patient basis evaluation would be more practical than nodal-to-node comparison. MRL detected positive nodes in 11 patients in whom ^{11}C -Choline PET/CT showed no positive node. In cases of pre-treatment evaluation, a failure of detecting metastatic lymph nodes causes unnecessary surgical intervention.

Figure 4. Preoperative prostate cancer patient (cT2a, Gleason score of 4+4, PSA of 5.5 ng/mL).



A). ^{11}C -Choline PET/CT clearly demonstrated the local prostate cancer in the right inner gland of the prostate. As ^{11}C -Choline PET/CT showed no further uptake, the patient was diagnosed as a localized prostate cancer. B). MR lymphography, however, showed a positive node in the right external iliac region (arrow), which was not revealed on ^{11}C -Choline PET/CT.

Two third of our study population consisted of post-treated patients with elevating serum PSA value. Biochemical recurrence is a clinical endpoint for identification of treatment failure. Local recurrences, which are potentially treatable with additional local treatments, are challenging to be identified with TRUS, CT, PET, and DRE. Thus, it is important and practical to identify if patients with biochemical recurrence have bone or nodal metastases, which decline an indication of local treatments. As metastatic diseases are usually treated with systemic hormonal therapy, surgical explorations are seldom performed to these patients, leading to lack of confirmation. A few of our patients, fortunately, underwent an aggressive salvage lymphadenectomy, which confirm the results of MRL, although the number of patients is limited.

¹¹C-Choline PET/CT can evaluate the status of entire body in single session of examination, enabling simultaneous assessment of both local prostate and distant metastases, whereas MRL provides the information of lymph node status alone. Several reports described that dynamic contrast enhanced MRI or MR spectroscopy can provide accurate evaluation of local status of prostate cancer, while whole-body MR imaging has been reported sensitive in the detection of bone metastases. It is, however, clinically impossible to perform MRL, MRI for local region, and whole-body MRI in the same single session of examination, as they require at least two hours or more in total. As ¹¹C-Choline PET/CT is sensitive for the detection of local recurrence and MRL is highly specific for detection of metastatic lymph nodes, a sole local uptake in ¹¹C-Choline PET/CT in combination with negative result of MRL would be a good indicator of additional local therapy in patients with biochemical recurrence.

There are several limitations in our evaluation. First of all our evaluation was based on the radiological reports from different institutions, leading to inhomogeneous patients population. Furthermore the observer of MRL was not blinded from the results of ¹¹C-Choline PET/CT, potentially leading to a biased evaluation. These non-optimal evaluations are inevitable, at this moment, due to limited availability of both ¹¹C-Choline PET/CT and USPIO agent. Prospective comparison with blinded environment is essential.

In conclusion, ferumoxtran-10 enhanced MRL could find small positive lymph nodes in patients with negative ¹¹C-Choline PET-CT.

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.
2. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 48:546-551.
3. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163:1632-1642.
4. Stets C, Brandt S, Wallis F, Buchmann J, Gilbert FJ, Heywang-Kobrunner SH. Axillary lymph node metastases: a statistical analysis of various parameters in MRI with USPIO. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16:60-68.
5. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2491-2499.
6. Will O, Purkayastha S, Chan C, et al. Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7:52-60.
7. Reske SN, Blumstein NM, Neumaier B, et al. Imaging prostate cancer with ¹¹C-choline PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:1249-1254.
8. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-choline PET. *J Nucl Med* 2003; 44:331-335.
9. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med* 2005; 46:1642-1649.
10. Size of detected positive lymph nodes on MR lymphography and ¹¹C-Coline PET/CT. In.
11. Saokar A, Braschi M, Harisinghani MG. Lymphotropic nanoparticle enhanced MR imaging (LNMRI) for lymph node imaging. *Abdom Imaging* 2006.
12. Swindle PW, Kattan MW, Scardino PT. Markers and meaning of primary treatment failure. *Urol Clin North Am* 2003; 30:377-401.
13. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241:449-458.
14. Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. *Radiology* 2004; 233:139-148.
15. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. ¹¹C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44:32-38; discussion 38-39.

Translationele Fysica



Oratie Dr. A.M.J. Paans uitgesproken op 17 oktober 2006

Uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar Biomedische Technologie, in het bijzonder de Nucleaire Geneeskunde/PET aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 17 oktober 2006

Inleiding

Met translationeel fysisch onderzoek wordt het ontwikkelen van wetenschappelijke fysische vindingen naar toepassingen in de diverse velden van de geneeskunde bedoeld, de vaak complexe stap van principe naar praktische toepassing. Het translationele proces is zeer breed: van het ontwikkelen van apparatuur en instrumenten voor een eerste meting tot het industriële product dat klaar is voor de verkoop.

Een mens van deze tijd kan deze betekenis snel vinden, immers hij begint bij Google en hij eindigt bij Wikipedia. In dit nazoek proces komt u de traditionele translaties uit de mechanica tegen maar ook komt u translationeel onderzoek zoals hierboven geformuleerd tegen.

In de mij toegemeten tijd wil ik met een aantal met elkaar verweven onderwerpen aangeven hoe dergelijke processen in het verleden zijn verlopen en zullen evolueren in de nabije toekomst. Tenslotte wil ik enige woorden wijden aan ontwikkelingen in het onderwijs die van belang kunnen zijn bij deze translationele processen.

Translationele ontwikkelingen

Het eerste translationele proces dat ik u zou willen noemen is het cyclotron. In de twintiger jaren van de vorige eeuw werd het nut van het tracer principe, door gebruik te maken van natuurlijk radioactief lood en bismut, in experimenten met planten en dieren door De Hevesy reeds aangetoond en hij ontving hiervoor de Nobelprijs in 1943. Met het beschikbaar komen van versnellers en met name cyclotrons in de dertiger jaren kunnen er ook kunstmatige radioactieve isotopen voor medische toepassingen gemaakt worden. Voor de uitvinding van het cyclotron ontving Lawrence de Nobelprijs in 1939. Radionucliden als koolstof-11 en stikstof-13 gaven onmiddellijk

aanleiding tot het concept van in-vivo biochemie door bijvoorbeeld een koolstof-12 atoom in biologisch belangrijk molecuul te vervangen door een koolstof-11. De chemische en biochemische identiteit is behouden maar het molecuul heeft een vlag waarmee het in-vivo gevolgd kan worden. Het concept van Positron Emissie Tomografie, afgekort PET, lag zeventig-tachtig jaar geleden al op tafel. Een andere toepassing waar men aan dacht was neutronen therapie. Immers, zodra de bundel in het cyclotron materiaal treft zullen er snelle neutronen gegenereerd worden die voor therapie gebruikt kunnen worden.

In zijn algemeenheid probeerde men inzicht in de elementen te krijgen door te kijken naar de energie van de karakteristieke Röntgenstraling als functie van het atoomnummer. De energie van de Röntgenstraling werd gemeten met een speciale spectrometer die gebaseerd was op de reflectiewet van Bragg. Zo ontdekten Perrier en Segré in 1937 ook het missende element met atoomnummer 43 in het afschraapsel van de van molybdeen gemaakte deflector van het 37 inch cyclotron in Berkeley. ^{99}Mo , met een halveringstijd van 66 uur, vervalt naar dit element dat nergens anders bekend was en het kreeg de naam Technetium. Een jaar later ontdekten Seaborg en Segré dat er ook een Technetium-99m bestond, een metastabiel niveau in Technetium-99 met een halveringstijd van 6 uur en een gamma quant van 140 keV. Echter, beeldvorming was niet mogelijk immers de eerste scintillatie detector komt pas na de tweede wereld oorlog beschikbaar en in 1956 komt Anger met het concept van de gamma camera, een NaI scintillatie kristal uitgelezen door een plaatsgevoelig netwerk van fotomultipliator buizen. Deze gamma camera is nog steeds het werkpaard van de Nucleaire Geneeskunde.

In 1958 presenteren Tucker en Richards een generator systeem voor $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Door ^{99}Mo op een kolom te brengen en deze te elueren komt alleen het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ beschikbaar. Het originele productie proces in een cyclotron wordt vervangen door een productie in een kernreactor waar ^{99}Mo als splijtings product met een hoge opbrengst en hoge specifieke activiteit te produceren is. Door de halveringstijd van 66 uur van ^{99}Mo kan deze generator de hele wereld worden overgevoerd en is $^{99\text{m}}\text{Tc}$ overall beschikbaar. De gamma camera werkt optimaal bij een gamma energie van 100 tot 200 keV en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ met een gamma energie van 140 keV past daar dus perfect in. De ontwikkelingen in de chemie hebben geleid tot een breed scala van technetium gemerkte radiofarmaca. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is "het" werkpaard van de conventionele nucleaire geneeskunde. In Groningen kreeg Woldring in 1956 de opdracht te kijken wat er mogelijk was met radionucliden in de geneeskunde, zowel voor in vitro als in vivo toepassingen. In Groningen komen dan in 1966 zowel de eerste gamma camera als de eerste Technetium generator beschikbaar voor de geneeskunde.

Als dan in de loop van de zestiger jaren ook de computer beschikbaar komt is de tijd rijp voor digitale data acquisitie en beeldreconstructie van gamma straling en met name positron emitters. De wiskunde voor de reconstructie van tomografische beelden aan de hand van gemeten projecties was reeds in 1917 gepubliceerd door Radon, een Duits wiskundige. Deze reconstructie techniek wordt dan ook toegepast in de reconstructie van CT, MRI, SPET, PET en radioastronomische beelden. Immers al deze afbeeldingstechnieken zijn gebaseerd op het meten van projecties.

In de zeventiger jaren wordt op een aantal universiteiten gewerkt aan het ontwikkelen van PET camera's en PET radiofarmaca. Vaalburg startte hiemee in Groningen in 1972. Het meten in coïncidentie van de annihilatie straling is het basis principe van de PET camera. In Groningen komen de eerste PET beelden beschikbaar in 1977. Vandaar dat er in 2007 een symposium zal worden georganiseerd met als werktitel: 30 jaar PET in Groningen.

Na een eerste commerciële scanner in 1978 komen in de

tachtiger jaren veel complexere scanners beschikbaar met BGO als detector materiaal en door de blokstructuur van deze detectoren is de "multi-slice" scanner mogelijk.

In de beschikbaarheid van PET radiofarmaca wordt in de zeventiger jaren een belangrijke ontwikkeling in gang gezet door Sokoloff die koolstof-14 desoxyglucose gebruikte om de glucose consumptie in de ratten hersenen te meten via autoradiografie. Desoxyglucose is een glucose analagon dat na de fosforilase niet verder deelneemt aan het glucose metabolisme. Juist dit omzetten naar desoxyglucose-6-fosfaat maakt een mathematische beschrijving niet alleen relatief simpel maar ook oplosbaar uit de meetgegevens via autoradiografie met behulp van een compartimenten model. Dit koolstof-14 gemerkt desoxyglucose is de inspiratiebron om ook fluor-18 desoxyglucose of ^{18}FDG te ontwikkelen. Het lukt Ido in 1976, als post doc vanuit Japan werkzaam op het Brookhaven National Laboratory, om ^{18}FDG te synthetiseren. Fluor-18 werd geproduceerd met een cyclotron en kwam in moleculaire vorm (F_2) beschikbaar voor de synthese van ^{18}FDG . Het ^{18}FDG werd overgevoerd naar Philadelphia om voor de eerste humane onderzoeken, met name hersen onderzoek, gebruikt te worden. In de universitaire wereld werd met de toenmalige scanners zeer veel hersenonderzoek gedaan. Echter de hoeveelheid ^{18}FDG was beperkt o.a. door de synthese route via de moleculaire vorm. Omstreeks 1983 vindt Hamacher op de Kernforschungs Anlage in Jülich een nieuwe synthese route via het $^{18}\text{F}^-$ ion. Dit is veel makkelijker in grote hoeveelheden te maken en bovendien chemisch veel efficiënter. Deze productie methode wordt wereldwijd ingevoerd en met de inmiddels ontwikkelde multi-slice scanner kan het brein in zijn geheel in beeld gebracht worden. Maar naast het brein kan natuurlijk ook het hart en andere organen in beeld gebracht worden. Steeds meer met koolstof-11, stikstof-13, zuurstof-15 en fluor-18 gemerkte radiofarmaca komen beschikbaar. Er zijn natuurlijk nog vele andere positron emitters maar deze vier vormen de basis in de dan bestaande PET centra. Door middel van dynamische scans, het meten van de concentratie in het bloed en het meten van eventuele metabolieten is het mogelijk genoeg meetbare gegevens te krijgen om het stelsel van differentiaal vergelijkingen die het compartimenten model beschrijft op te lossen. Het berekenen van functionele parameters als energie consumptie, doorbloeding, bloedvolume, eiwit synthese snelheid, receptor bezetting is mogelijk geworden.

Inmiddels zijn de cyclotrons ook verder ontwikkeld. In de tachtiger jaren komen medische cyclotrons op de markt, speciaal om de vier belangrijkste PET radionucliden te produceren. Deze machines zijn niet meer de kernfysische cyclotrons waarmee in de begintijd werd gewerkt maar speciaal ontworpen voor de radionucliden productie. Verdere ontwikkelingen met negatieve ionen bronnen hebben geleid tot de huidige generatie van compacte cyclotrons met een dubbele bundel extractie en een formidabele productie van radionucliden.

De vraag naar PET was relatief laag en bleef dat ook tot omstreeks 1995. Dan vinden er twee ontwikkelingen plaats van groot belang voor de invoering van de klinische toepassing van PET. De eerste ontwikkeling is de zogenaamde whole body scan. Door de patiënt eerst ^{18}FDG toe te dienen en deze,

na een inwerk periode van 60 tot 90 minuten, in stapjes door de PET scanner te halen is het mogelijk een totaal lichaamsbeeld op te bouwen en dan het hele lichaam te beoordelen op verhoogde opname van ^{18}F FDG. De tijd voor een whole body PET scan bedraagt ruwweg een uur. De tweede ontwikkeling is dat na een jarenlange strijd in de Verenigde Staten besloten wordt de oncologische ^{18}F FDG scan in het ziekenfonds pakket op te nemen. Dit resulteert wereldwijd in een snelle stijging van het aantal ^{18}F FDG whole body scans. Dit geldt ook voor Groningen, de 50 whole body ^{18}F FDG scans in 1995 stijgen naar 1600 scans in 2005. Wereldwijd neemt de installatie van PET scanners snel toe vanwege deze oncologische toepassing.

Omstreeks de eeuwwisseling komen Townsend en Nutt met het idee een PET en een CT te gaan combineren. De CT, in 1972 bedacht door Hounsfield en Cormac en beloond met de Nobelprijs in 1979, geeft de anatomie als een dichtheidsverdeling in het lichaam weer. Door deze twee te combineren wordt anatomie en functie over elkaar gelegd. Deze fusie van beelden kan men natuurlijk ook achteraf proberen maar door weinige rigiditeit van het lichaam zal dit zeer moeilijk zijn. Het oorspronkelijke idee om de PET en de CT in hetzelfde vlak simultaan uit te voeren kon technisch niet gerealiseerd worden en de PET/CT wordt als een gecombineerde machine op de markt gebracht. De populariteit van deze hybride scanner is zodanig gestegen dat er nu bijna alleen PET/CT verkocht wordt en een PET scanner sec een zeldzaamheid is.

De situatie anno 2006

Waar staan we nu anno 2006 met de nucleaire beeldvormende technieken? Met open bronnen wordt in de nucleaire geneeskunde allerlei functies van het menselijk lichaam gemeten gebruikmakend van de gamma camera als beeldvormend instrument, al dan niet in tomografische vorm (SPET) bedreven, en PET camera's. Voor de conventionele nucleaire geneeskunde zijn $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gemerkte radiofarmaca het meest in gebruik terwijl bij de PET camera's ^{18}F FDG het meest gebruikte radiofarmacon is. Daarnaast zijn er hybride instrumenten als de PET/CT en sinds kort ook SPET/CT waar functie en anatomie worden gecombineerd.

De eerste PET beelden in Nederland werden anno 1977 in Groningen gemaakt maar de eerste PET camera voor regulier patiënten onderzoek werd in 1991 met de opening van het PET-centrum in Groningen in gebruik genomen. Via drie PET camera's in 1997 zijn er aan het eind van 2006 zo'n 25 PET of PET/CT camera's in Nederland in gebruik terwijl er nog zo'n 10 te verwachten zijn in de nabije toekomst. Het aantal instituten dat zelf beschikt over een cyclotron voor de productie van radionucliden en de synthese van radiofarmaca is tot heden beperkt gebleven tot twee maar een uitbreiding is binnen een paar jaar te verwachten.

Toekomstige ontwikkelingen

Voor de toekomst van de conventionele nucleaire geneeskunde wordt veel verwacht van vaste stof detectoren voor gamma camera's. Dit heeft echter nog niet geresulteerd in een systeem met hetzelfde oppervlak als de huidige NaI gamma camera's. Het grote voordeel van de vaste stof detec-

tor is de veel betere energie resolutie waardoor er veel verstrooide straling buiten de beeldvorming wordt gehouden terwijl "dual isotope" beeldvorming veel beter mogelijk wordt. Voor de ruimtelijke resolutie heeft dit geen gevolgen want deze blijft bepaald worden door de collimator. Er zijn mathematische ontwikkelingen gaande waarin het "blurring" effect van de collimator deels wordt gecorrigeerd waardoor er een hogere ruimtelijke resolutie kan worden bereikt in de SPET reconstructie.

In navolging van de PET/CT zijn er ook SPET/CT systemen op de markt gekomen. Met de toenemende vraag uit de cardiologie zullen er geavanceerde CT systemen moeten worden gebruikt, net als bij de PET/CT, maar de vraag is dan of het niet beter is PET radiofarmaca te gebruiken in combinatie met een PET/CT. De SPET/CT zal ook zijn waarde gaan bewijzen op het gebied beeld geleide therapie.

Op het gebied van μSPET voor muis en rat is een ontwikkeling gaande naar systemen met een resolutie van 300 μm en zelfs beter. Hierbij moet wel bedacht worden dat het bij μSPET gaat om een vergrotingstechniek, in principe een camera obscura, waardoor de omvang van het gebied en de hoeveelheid radiofarmacon in dat gebied een probleem kunnen worden.

In de ontwikkeling van de PET camera's moet men bedenken dat alle PET systemen tegenwoordig zijn uitgerust met LSO of LYSO als detector materiaal, een detector materiaal dat snelle timing mogelijk maakt en waarmee de gedachte om "Time Of Flight" te gaan incorporeren in de beeldreconstructie weer opduikt. Immers door het tijdsverschil tussen twee detectoren te meten wordt de plaats van annihilatie in één keer bepaald en men hoeft dan niet meer projecties te meten en vanuit deze het beeld te reconstrueren zoals nu.

Te verwachten is ook dat axiale lengte van de PET camera zal toenemen waardoor er een hogere patiënten throughput mogelijk wordt. Bovendien is dit ook patiënt vriendelijker, immers de totale scan tijd zal beduidend korter kunnen worden. Door gebruik te maken van een veel kleinere detector structuur is het mogelijk met μPET systemen in rat en muis een veel betere ruimtelijk resolutie te verkrijgen. Dit zal ook zijn invloed hebben op humane systemen. Om deze resolutie dan ook op een grotere radius efficiënt mogelijk te maken zullen detector systemen met "Depth Of Interaction" weer in de belangstelling komen.

Een fundamentele beperking in ruimtelijke resolutie is de dracht van het positron. Voor koolstof-11 en fluor-18 is dit beperkt tot maximaal 1 mm maar voor andere radionucliden is dit groter. Door de gemiddelde dracht als een ruimtelijk invariante "blurring" functie in de reconstructie mee te nemen is het mogelijk hiervoor deels te compenseren.

De populariteit van de klinische PET in de laatste jaren was bijna volledig gelegen in de oncologie terwijl oorspronkelijk gedacht werd dat PET een grote rol zou spelen in de cardiologie. Deze oorspronkelijke gedachte ziet men nu weer terugkomen met het beschikbaar komen van een PET/CT waarbij de CT aan de cardiologische eisen moet voldoen. Met name in de Verenigde Staten is een stijging in de cardiologische PET/CT waarneembaar. Ook in Nederland ziet men deze gedachte veld winnen. Daarnaast is de verwachting dat er toch meer PET radiofarmaca dan ^{18}F FDG alleen op de

commerciële markt zullen komen. Hierdoor zal de diagnostiek gebaseerd op PET een steeds belangrijker plaats gaan innemen in de nucleaire diagnostiek.

In een land als Japan is het gebruik van een ^{18}F FDG whole body PET scan als screenings scan niet ongebruikelijk. Dit begint nu ook in de Verenigde Staten ingang te vinden en zal ongetwijfeld ook in Europa opkomen, zie ook het gebruik van de CT en MRI als screenings scan bijvoorbeeld in de advertenties in de landelijke pers.

De PET/CT zal een grote rol gaan spelen in beeld geleide radiotherapie zowel voor tumor volume bepaling als voor de evaluatie van het effect van een therapie al gedurende de therapeutische sessies. Een adaptatie van de therapie is dan mogelijk. Radiotherapie is dan soms ook een belangrijke ondersteuner in de aanschaf van PET/CT systemen.

In het geval van proton of zware ionen therapie is het zelfs mogelijk de baan van de bundel en de energie depositie met een PET scanner vlak na de bestraling te bepalen. Met de laatste experimenten met het Philips cyclotron van het Kernfysisch Versneller Instituut in 1991 is dit in kunststoffen reeds aangetoond. En men kan nog een stap verder: voor de in vivo bepaling van de bundel positie heeft men op het Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt een speciaal PET systeem ontwikkeld.

Het gebruik van hybride systemen zal zich uitbreiden. Dat wil zeggen dat naast een PET/CT er een PET/MRI zal komen. In 1946 wordt Nuclear Magnetic Resonance, NMR, voor het eerst beschreven door Bloch en Purcell en zij krijgen hiervoor de Nobelprijs in 1952. Dankzij de intrinsieke spin van een aantal isotopen is het mogelijk in een magneetveld moleculaire structuren te bestuderen. Omstreeks 1970 komt het idee om, met behulp van magnetische gradienten en een frequentie gecodeerde uitlezing, de proton dichtheid in-vivo te gaan afbeelden. Lauterbur en Manfield krijgen hiervoor de Nobelprijs in 2003. Deze afbeeldingstechniek is nu onder de naam Magnetic Resonance Imaging, MRI, in bijna alle ziekenhuizen aanwezig. De uitlezing van de PET-detectoren met fotomultiplicator buizen kan niet in een magneetveld en zal dan gedaan worden door fotodioden die niet door het magneetveld beïnvloed worden. Te verwachten valt dat in 2007/2008 de eerste PET/MRI systemen beschikbaar zullen zijn. Hierbij moet aan een hersen PET systeem gedacht worden dat in een bestaande MRI geschoven kan worden. In een volgend stadium kan dan gedacht worden aan een whole body PET/MRI systeem.

Dit betekent dan ook dat de klinisch fysici, nu gespecialiseerd in de richtingen nucleaire geneeskunde, radiologie en radiotherapie, zich nadrukkelijker met elkaars specialisaties moeten gaan bemoeien, kortom er zal een kruisbestuiving moeten plaats vinden. Dit zal ongetwijfeld ook gelden voor de betrokken medische specialismen.

U begrijpt natuurlijk dat deze translationele processen uitstekend beschreven kunnen worden met: Biomedische Technologie, in het bijzonder Nucleaire Geneeskunde en PET.

Onderwijs en opleiding

In de ziekenhuizen in Nederland zijn omstreeks 250 fysici werkzaam als klinisch fysicus. Deze fysici hebben een post

initiele opleiding van vier jaar gevolgd conform de eisen van de in 1973 opgerichte Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysica. Inmiddels is deze beroepsgroep binnen de BIG gebracht. Kijkend naar de omvang en leeftijdsopbouw van deze beroepsgroep en de toenemende vraag, zoals onder andere verwoord in de eindrapportage "Techniek met Zorg" van de commissie Technologie, Zorg en Opleidingen, valt er een tekort aan klinisch fysici te verwachten. Op de universiteiten is er al een aantal jaren aandacht voor de Biomedische Technologie. In Groningen was het binnen de opleiding Technische Natuurkunde mogelijk BMT colleges te volgen en een aantal klinisch fysici gaven in dit kader colleges aan studenten Technische Natuurkunde. Door hun keuze van colleges, stages en afstudeeronderzoek kunnen deze studenten zelfs in aanmerking komen voor een korting in hun opleidingsduur in de klinische fysica. Dit is ook conform de wensen van de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra die in het algemeen een verkorting van post initiele opleidingen in de beta-vakken in de geneeskunde nastreeft. De Faculteit van Wiskunde en Natuurwetenschappen heeft in zijn reorganisatie de mogelijkheden van de BMT colleges laten vervallen. Binnen de Levenswetenschappen is echter een BMT variant met voldoende aandacht voor de wiskunde en natuurwetenschappen ingericht zodat de weg via de Biomedische Technologie naar de klinische fysica naar verwachting open blijft. Ik verwacht dat deze variant, in 2006 van start gegaan, in de komende jaren verder zal opbloeien.

Dankwoord

Tenslotte, een kort dankwoord is hier op zijn plaats. Ik wil graag het College van Bestuur van deze universiteit, de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Groningen en het bestuur van de Jan Kornelis de Cock Stichting danken voor het in mij gestelde vertrouwen, blijkend uit mijn benoeming. Tevens wil ik de directie van het Kernfysisch Versneller Instituut, met name de Hoogleraar Siemssen, en de medewerkers van het KVI danken voor de gastvrije inwoning en de facilitaire mogelijkheden in de periode van 1974 tot 1991 om Positron Emissie Tomografie in Groningen en daarmee ook in Nederland mede op te bouwen. Ik heb gezegd.

Afkortingen

BGO	Bismutgermanaat, detector materiaal
BMT	Biomedische Technologie
CT	Computer Tomografie, Tomografische Röntgen techniek
^{18}F FDG	^{18}F -fluoro-desoxyglucose
LSO	Lutetium-orthosilicaat, detector materiaal
LYSO	Lutetium-Yttrium-orthosilicaat, detector materiaal
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NaI	Natrium-Iodide, detector materiaal
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PET	Positron Emissie Tomografie
SPET	Single Photon Emissie Tomografie

Zie ook de abstracts op pagina 38 - 44.

PROEFSCHRIFT

In vivo PET assay of functional P-gp in the blood-brain barrier

G. Luurtsema
26 juni 2006
Vrije Universiteit van Amsterdam

Promotor
Prof. dr. A.A. Lammertsma

Co-promotores
dr. E.J.F. Franssen
dr. A.D. Windhorst

Key words: P-glycoprotein, drug efflux pumps, blood brain barrier, imaging, positron emission tomography.

Introduction

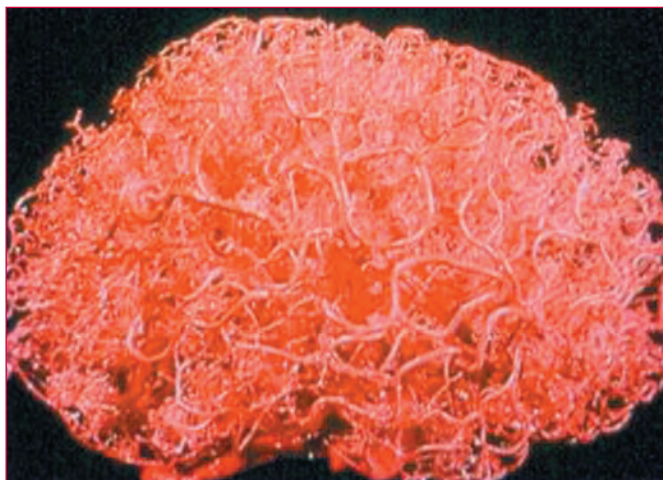
P-glycoprotein and the blood-brain barrier

The blood-brain barrier (BBB) is the main barrier between blood and brain. Its purpose is to maintain homeostasis in the central nervous system (CNS). Furthermore, it protects the CNS from endo- and exogenous toxins that are circulating in blood (1;2).

The BBB consists of a monolayer of brain capillary endothelial cells, joined together by tight junctions. Under normal physiological conditions the BBB is almost impermeable. Only small lipophilic compounds can enter the brain by passive diffusion via the cell membrane. In addition, very small hydrophilic molecules can penetrate the brain via tight junctions between the cells (3). All other molecules have to pass the BBB via active transport systems. In the endothelial cells that line the brain capillary, different active influx and efflux transporters have been identified. The most important influx transporters are hexose, amino acid and monocarboxylic acid transporters (4). In addition, efflux transporters, such as P-glycoprotein (P-gp) and multi-drug resistance-associated proteins (MRP), exist (5). The estimated total length of brain capillaries in humans is approximately 640 km with a total surface area of 9.3 m². The brain capillaries are separated from each other by a distance of approximately 40 µm (6) (see figure 1). In the late 1980's expression of P-gp in the endothelial cells of the BBB was demonstrated (7). Most likely, the physiological role of P-gp in the BBB is to protect the brain from uptake of a variety of harmful and toxic compounds that circulate in the blood (8).

Figure 1

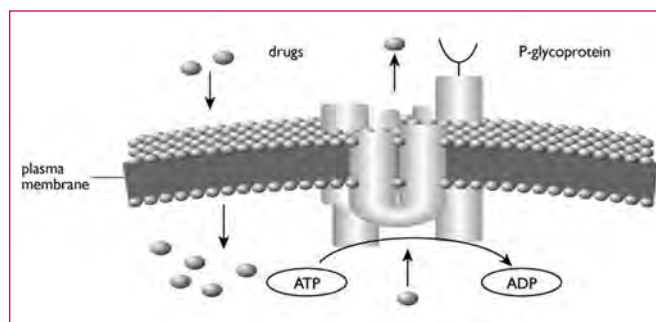
A representation of the human brain microvasculature. The estimated total length of brain capillaries in the human head is approximately 640 km with a total surface area of 9.3 m². The brain capillaries are separated from each other by a distance of approximately 40 µm.



P-gp is present at the blood side of the brain capillary endothelial cells. A lipophilic compound is able to penetrate across the lipid bilayer. When the compound is a transport substrate for P-gp it will immediately be pumped out of the brain into the blood. Because P-gp is an ATP dependent efflux pump, ATP energy is required for substrate transport (9). For a schematic presentation of P-gp, see figure 2.

Figure 2

A schematic representation of the efflux function of P-gp in endothelial cells.



Functional P-gp measurements with PET

Positron emission tomography (PET), a non invasive quantitative imaging technique, can provide information about physiological and pharmacokinetic processes *in vivo*. These processes can be measured by intravenous injection of a radiotracer labelled with a positron emitter, such as ^{15}O ($t_{1/2}=2$ min), ^{13}N ($t_{1/2}=10$ min), ^{11}C ($t_{1/2}=20$ min), and ^{18}F ($t_{1/2}=110$ min).

PET has proven to be an important tool in the non-invasive diagnosis of human diseases (10;11). In addition, as it measures function, it can also provide information about effectiveness of therapy (12).

For quantification of functional P-gp in the blood-brain barrier, the volume of distribution (V_d) of verapamil is a robust parameter. V_d is independent of inter-individual differences in tracer bioavailability and cerebral blood flow.

Previously, V_d as determined by Logan graphical analysis (13) and the ratio of areas under the tissue and plasma curves (14) have been used as measures for P-gp mediated transport of verapamil.

Recently, a mathematical model was developed that best describes tracer kinetics for quantification of BBB P-gp (15).

P-gp and brain pathology

Neurodegenerative brain disorders, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, have great impact on patient, family, health care system and society. The causes of these diseases are largely unknown, although genetic susceptibility and exposure to neurotoxins have been proposed as potential contributors toward brain tissue malfunction and neuronal cell loss (16). Gradual loss of the integrity of the BBB has also been postulated to be a factor in the development of these diseases. Furthermore, it could be hypothesized that the BBB function deteriorates with age and that based on genetic susceptibility individuals may show loss of specific BBB transport functions, such as P-gp function. This may allow the entry of neurotoxic substances into the brain. Subsequently, these substances may accumulate to such an extent that they result in neuronal damage.

In a study in a group of Parkinson's disease patients, the entry of neurotoxic compounds was investigated (17). Many pesticides from different chemical classes are neurotoxic and can be transported by human P-gp (18). As not everyone who is exposed to pesticides develops Parkinson's disease, the possible link between environmental and genetic factors was studied. No significant association between patients with Parkinson's disease and polymorphism was found (19). Nevertheless, it was found that the homozygous T3435T genotype, previously associated with a relatively lower P-gp activity, had the highest frequency in the early-onset Parkinson's disease group. Furthermore, in a recent PET study decreased P-gp function in the midbrain in patients with Parkinson's disease was observed. In this study, it was hypothesized that in patients with Parkinson's disease P-gp function in the blood brain barrier was reduced (13).

More evidence for the importance of P-gp in the BBB was found in a study with patients in Alzheimer's disease, in

whom the deposition of β -amyloid ($\text{A}\beta$) in senile plaques is a key pathological feature (20;21). It is of interest that $\text{A}\beta$ is a substrate for the P-gp efflux pump (22;23). In post-mortem brain tissue samples, taken from elderly humans, an inverse correlation between P-gp expression and the deposition of both $\text{A}\beta_{40}$ and $\text{A}\beta_{42}$ in the medial temporal lobe was found (24). This indicates a possible protective role of P-gp in the development of amyloid plaques.

Furthermore, in a recent study, labelled ^{125}I -amyloid peptides ($\text{A}\beta_{40}$ and $\text{A}\beta_{42}$) were evaluated in P-gp knockout mice and results were compared with those obtained in wild type mice (WT) (25). The investigators showed that, after microinjection of [^{125}I] $\text{A}\beta_{40}$ and [^{125}I] $\text{A}\beta_{42}$ into the CNS, clearance of these amyloid peptides from the brain in P-gp knockout mice was at half the rate as that measured in WT mice. These data establish a direct link between P-gp and $\text{A}\beta$ metabolism *in vivo* and suggest that P-gp activity at the BBB could affect risk for developing AD.

P-gp, drug availability and pharmacoresistance

Often, the administration of drugs for the treatment of diseases of the CNS is not effective. One possible reason for this is that an insufficient amount of drug enters the brain, due to BBB restrictions. Most drugs, however, are lipophilic and can enter the brain by passive diffusion. Despite their lipophilicity, administration of various drugs results in relatively low brain concentrations because they are substrates for efflux transporters, such as P-gp. It is clear that this effect leads to ineffective treatment with these drugs (26-28). Some examples of drugs that are subject to P-gp mediated efflux at the BBB are antidepressants (amitriptyline, nortriptyline) (29;30), chemotherapeutics (paclitaxel, vinblastine) (31;32) and steroids (aldosterone, cortisol, and progesterone) (30). Higher brain uptake of these compounds with affinity for P-gp can be achieved by co-administration of another P-gp substrate or a P-gp inhibitor, so called modulators. For example, in a study in rats pre-treated with the P-gp inhibitor cyclosporine A, a higher concentration of nortriptyline in brain tissue was found (33).

In a recent study in human volunteers, (R,S)-[^{11}C]verapamil was administered after a one hour infusion of cyclosporine A to investigate the inhibition of P-gp in the BBB. The brain to plasma ratio of the (R,S)-[^{11}C]verapamil activity increased by 88%, demonstrating that inhibition of human functional P-gp by cyclosporine A can be measured with PET (34).

Furthermore, in a PET study in lung transplant recipients who were treated with cyclosporine A and tacrolimus, both substrates for P-gp, increased brain uptake of (R,S)-[^{11}C]verapamil was shown. This study confirmed that P-gp in the brain plays a role in drug availability in patients. It was concluded that (R,S)-[^{11}C]verapamil and PET could be of value in the improvement of drug delivery to the brain (35).

Besides drug delivery to the brain, also pharmacoresistance is a problem in the treatment of patients. For example, pharmacoresistance is a major problem in the treatment of patients with epilepsy. To date, approximately one third of epilepsy patients cannot be treated satisfactory with any of the commonly available drugs (36). *In vitro* studies have shown that the

multi drug transporters, like P-gp, are over-expressed in endothelial cells of the BBB. It has been hypothesized that this overexpression may be a major mechanism of pharmacoresistance in patients with epilepsy (27).

Aim of the thesis

The goal of the research described in this thesis is to develop an assay for the quantification of P-glycoprotein (P-gp) function in the blood brain barrier (BBB) in men. This assay may allow the study of drug transport into the brain and the study of the (patho)physiological role of P-gp in the human brain. To this end, enantiomerically pure [^{11}C]verapamil and PET were examined.

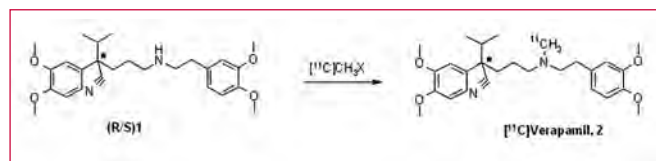
Summary of the thesis

The thesis of Luurtsema describes the development and first application of an assay for quantifying P-glycoprotein (P-gp) function in the blood brain barrier (BBB) using enantiomerically pure [^{11}C]verapamil and positron emission tomography (PET). This assay is now available for studying P-gp functionality in the human brain *in vivo* and in a non-invasive manner. The physiological role of P-gp in the BBB is to protect the brain from toxic compounds circulating in the blood. In addition, evidence is emerging that P-gp expression in the BBB may play a role in the aetiology of several neurodegenerative brain disorders. Using this functional PET assay, it will be possible to study the role of P-gp in brain pathology more directly. In addition, because uptake of several new drugs in the brain is low, it is of interest to study the role of P-gp in relation to drug delivery. For example, this assay may be useful to assess the affinity for P-gp of these new drugs *in vivo* using (R)-[^{11}C]verapamil as tracer. The BBB is located at the cerebral endothelial capillaries and contains several different influx and efflux transport systems. In **chapter 2**, the literature on stereoisomeric aspects of PET tracers, their transport mechanism across the BBB, especially the efflux transport, brain uptake and binding, is reviewed. BBB transport systems are able to transport endogenous and exogenous compounds from blood into brain, and vice versa. A clear difference exists in BBB transport of the enantiomers of several tracers. In addition, in most cases, binding of these labelled enantiomers to receptors and transporters is also stereoselective. Given the differences in transport and binding properties, it is concluded that quantitative PET studies should be performed using enantiomerically pure radiotracers.

In **chapter 3**, the radiosynthesis of the enantiomers of [^{11}C]verapamil is described. For the evaluation of these enantiomers, in order to select the most appropriate candidate for clinical studies, a reliable high yield, fully automated, GMP compliant synthesis was developed. (R)- and (S)-[^{11}C]verapamil were prepared from (R)- and (S)-desmethyl-verapamil, respectively, by methylation with no-carrier added [^{11}C]methyl iodide or [^{11}C]methyltriflate. Different conditions of the methylation reaction were studied: reaction time, temperature, base and solvent, and the chemical form (salt or free base). The synthesis was fully automated using home-made modules and implemented according to GMP guidelines (see figure 3).

Figure 3

Synthesis of the enantiomers of [^{11}C]verapamil. Using the free base of (R)- or (S)- desmethyl-verapamil. X = I or triflate.

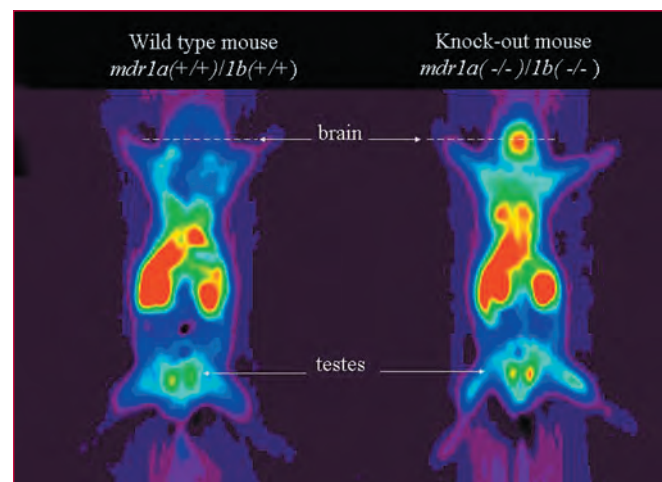


Optimal yields of 60-70% for the methylation reaction were obtained using 1.5 mg of the free base of (R)- or (S)-desmethyl-verapamil in 0.5 millilitre of acetonitrile at 50 °C for 5 minutes with [^{11}C]methyltriflate as methylating agent. Under the same reaction conditions, but with a reaction temperature of 100 °C, the radiochemical yield starting with [^{11}C]methyl iodide as methylation reagent was 40%. The specific activity of (R)- and (S)-[^{11}C]verapamil was >20 GBq/ μmol and the radiochemical purity was > 99% for both methods. The total synthesis time was 45 minutes.

In **chapter 4**, evaluation of both (R)- and (S)-[^{11}C]verapamil is described in *in vitro* and *in vivo* animal models. The aim of these studies was to select the most appropriate enantiomer for *in vivo* quantification of P-gp expression at the BBB using PET. The uptake of the [^{11}C] labelled enantiomers of verapamil was measured in *mdr*-double gene knock-out (dKO) mice and in wild type (WT) mice *in vivo* (see figure 4).

Figure 4

PET image of (R)-[^{11}C]verapamil. At the left a wild-type mouse and at the right a double knockout (dKO) mouse is shown. Arrows indicates brain and testes with increased uptake in the double knockout (dKO) mouse.

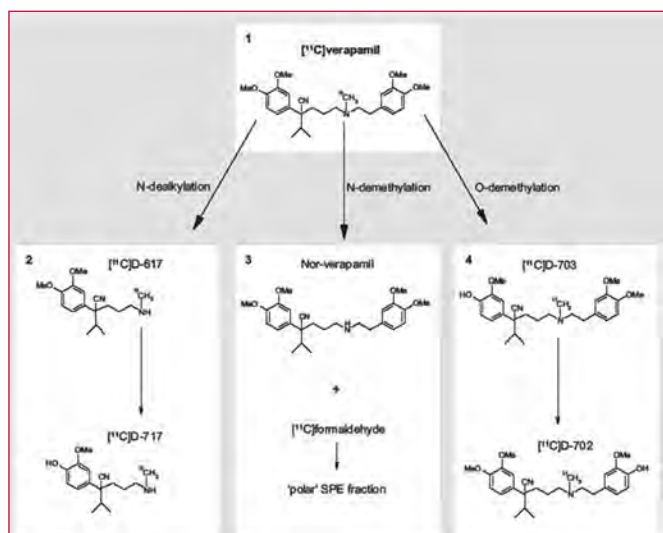


In the *in vitro* study P-gp mediated transport of both enantiomers of verapamil was determined in cell lines. The biodistribution of (R)- and (S)-[^{11}C]verapamil in dKO and WT mice demonstrated no stereoselectivity of verapamil for P-gp in the blood-brain barrier and in the testes. In addition, no significant differences in P-gp mediated transport of both enantiomers were observed in the *in vitro* experiments.

Previous studies had shown that (R)-verapamil is metabolised to a lesser extent in man and that it has lower affinity for calcium channels. Since (R)- and (S)-verapamil are equally potent transport substrates of P-gp, the (R)-enantiomer was selected as the best and safest (pharmacologically less active) candidate as PET tracer for measuring P-gp function *in vivo*.

In **chapter 5**, metabolism of (R)-[¹¹C]verapamil in rats is described. For quantification of P-gp function *in vivo*, (R)-[¹¹C]verapamil can be used as a PET tracer, provided that a mathematical model describing kinetics of uptake and clearance of verapamil is available. To develop and validate a tracer kinetic model, the precise pharmacokinetic properties of (R)-[¹¹C]verapamil have to be known. The aim of this study was to investigate the presence of labelled metabolites of [¹¹C]verapamil in plasma and brain in Wistar rats. For this purpose, a bioanalytical method was developed. The radioactive metabolites of (R)-[¹¹C]verapamil in liver were N-dealkylated compounds, O-demethylated compounds and a polar fraction formed by N-demethylation products (see figure 5).

Figure 5
Metabolic pathways of [¹¹C]verapamil.



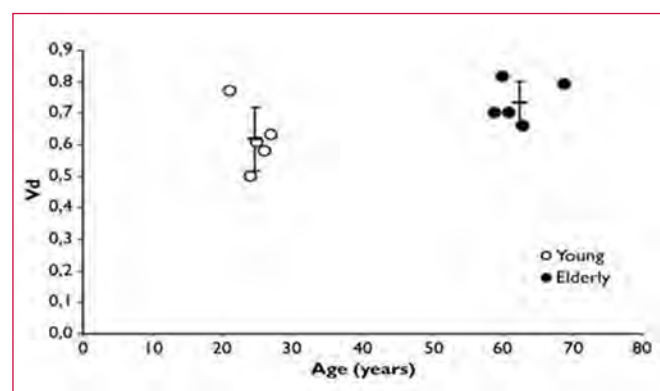
Apart from this [¹¹C]polar fraction, other radioactive metabolites of [¹¹C]verapamil were not detected in brain tissue. Thirty minutes after injection, unmetabolised (R)-[¹¹C]verapamil accounted for 47 % of radioactivity in plasma, and 69% in brain. Sixty minutes after injection, 27 and 48% was unmetabolised (R)-[¹¹C]verapamil in plasma and brain, respectively. The formation of [¹¹C]polar metabolites may result in non-P-gp mediated [¹¹C]levels in the brain. This may obscure BBB P-gp quantification. It was concluded, that further studies in men were needed to assess whether this phenomenon would affect quantification of P-gp in humans.

Chapter 6 describes the evaluation of (R)-[¹¹C]verapamil in healthy volunteers using a test-retest study. The objectives were to study the plasma and brain pharmacokinetics of (R)-[¹¹C]verapamil in men and to develop a mathematical

model that best describes tracer kinetics for BBB P-gp quantification. The volume of distribution (V_d) of (R)-[¹¹C]verapamil was used as the parameter that reflects functional P-gp. The plasma kinetics of (R)-[¹¹C]verapamil in humans appeared to be different from those in rats. One hour after injection, 49 % of the total plasma radioactivity was still parent compound. In addition, 30% of the plasma activity consisted of metabolites formed from N-dealkylation ([¹¹C]D-617/D-717) and only 20 % were more polar metabolites formed from N-demethylation of (R)-[¹¹C]verapamil. This confirms previous results that N-demethylation of verapamil is more dominant in rats than in humans. In comparison with the results in Wistar rats, a significant smaller N-demethylation fraction in plasma (20% in men versus 70% in rat after 1 hour) was found. Part of this N-demethylation fraction in human plasma can result in non P-gp mediated ¹¹C uptake in human brain. However, due to the very small N-demethylation fraction in human plasma, the contribution to the PET signal is probably very small. Therefore, it is assumed that this fraction does not provide a major contribution to tissue measurements with PET. Based on excellent V_d test-retest results, Akaike weights, fit accuracy, precision and biological likelihood, it was concluded that a one tissue model with an arterial input function that represents the sum of [¹¹C]verapamil and HPLC metabolites was the best model for quantification in further studies with (R)-[¹¹C]verapamil.

Chapter 7 describes a pilot PET study in volunteers to investigate whether P-gp transport function alters during ageing. In addition, an *in vitro* test to assess P-gp functionality in lymphocytes was performed. Mean ($\pm$ SD) V_d of (R)-[¹¹C]verapamil in young and elderly healthy subjects was 0.62 ($\pm$ 0.10) and 0.73 ($\pm$ 0.07), respectively (see figure 6).

Figure 6
Volume of distribution (V_d) of (R)-[¹¹C]verapamil in the brain in young and elderly volunteers as function of age ($p = 0.03$).



The difference between these groups was significant ($p=0.03$) and suggests some loss of blood-brain barrier integrity during aging. Pharmacogenetic differences between both groups may also have contributed to this difference. However, due to the low numbers of subject in this pilot study, the effect of genotyping remains inconclusive. Therefore, further studies are required to investigate the role of genotype and the impact of ageing on BBB P-gp function in more detail.

Conclusion

The studies presented in this thesis describe the development and first human application of a quantitative *in vivo* assay for measuring regional P-gp function in the BBB using (R)-[¹¹C]verapamil and PET. Although there is some concern about its metabolic profile, (R)-[¹¹C]verapamil has promise, given its very good test-retest variability and its ability to measure changes during normal aging.

Reference List

- (1) de Lange EC, Danhof M. Considerations in the use of cerebrospinal fluid pharmacokinetics to predict brain target concentrations in the clinical setting: implications of the barriers between blood and brain. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(10):691-703.
- (2) Gloor SM, Wachtel M, Bolliger MF, Ishihara H, Landmann R, Frei K. Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 36(2-3):258-264.
- (3) Pardridge WM. CNS drug design based on principles of blood-brain barrier transport. *J Neurochem* 1998; 70(5):1781-1792.
- (4) Tsuji A, Tamai I, I. Carrier-mediated or specialized transport of drugs across the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 36(2-3):277-290.
- (5) Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(2):81-92.
- (6) Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967; 34(1):207-217.
- (7) Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86(2):695-698.
- (8) Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1999; 36(2-3):179-194.
- (9) Eytan GD, Kuchel PW. Mechanism of action of P-glycoprotein in relation to passive membrane permeation. *Int Rev Cytol* 1999; 190:175-250.
- (10) Anderson H, Price P. What does positron emission tomography offer oncology? *Eur J Cancer* 2000; 36(16):2028-2035.
- (11) Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994; 344(8932):1265-1266.
- (12) Lammertsma AA. Role of human and animal PET studies in drug development. *International. Congress Series* 2004; 1265:3-11.
- (13) Kortekaas R, Leenders KL, van Oostrom JC, Vaalburg W, Bart J, Willemsen AT et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol* 2005; 57(2):176-179.
- (14) Sasongko L, Link JM, Muzi M, Mankoff DA, Yang X, Collier AC et al. Imaging P-glycoprotein transport activity at the human blood-brain barrier with positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(6):503-514.
- (15) Lubberink M, Luurtsema G, van Berckel BN, Boellaard R, Toornvliet JR, Lammertsma AA et al. Development of a tracer kinetic model for the analysis of (R)-[¹¹C]verapamil PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25:S608.
- (16) Langston JW. Parkinson's disease: current and future challenges. *Neurotoxicology* 2002; 23(4-5):443-450.
- (17) Drozdziak M, Bialecka M, Mysliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2003; 13(5):259-263.
- (18) Bain LJ, LeBlanc GA. Interaction of structurally diverse pesticides with the human MDR1 gene product P-glycoprotein. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 141(1):288-298.
- (19) Furuno T, Landi MT, Ceroni M, Caporaso N, Bernucci I, Nappi G et al. Expression polymorphism of the blood-brain barrier component P-glycoprotein (MDR1) in relation to Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2002; 12(7):529-534.
- (20) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297(5580):353-356.
- (21) Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004; 430(7000):631-639.
- (22) Selkoe DJ. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999; 399(6738 Suppl):A23-A31.
- (23) Lam FC, Liu R, Lu P, Shapiro AB, Renoir JM, Sharom FJ et al. beta-Amyloid efflux mediated by p-glycoprotein. *J Neurochem* 2001; 76(4):1121-1128.
- (24) Vogelgesang S, Cascorbi I, Schroeder E, Pahnke J, Kroemer HK, Siegmund W et al. Deposition of Alzheimer's beta-amyloid is inversely correlated with P-glycoprotein expression in the brains of elderly non-demented humans. *Pharmacogenetics* 2002; 12(7):535-541.
- (25) Cirrito JR, Deane R, Fagan AM, Spinner ML, Parsadanian M, Finn MB et al. P-glycoprotein deficiency at the blood-brain barrier increases amyloid-beta deposition in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* 2005; 115(11):3285-3290.
- (26) Fellner S, Bauer B, Miller DS, Schaffrik M, Fankhanel M, Spruss T et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood-brain barrier in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2002; 110(9):1309-1318.
- (27) Marchi N, Hallene KL, Kight KM, Cucullo L, Moddel G, Bingaman W et al. Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med* 2004; 2(1):37.
- (28) Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97(11):2517-2524.
- (29) Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J* 2002; 2(3):191-196.
- (30) Uhr M, Holsboer F, Muller MB. Penetration of endogenous steroid hormones corticosterone, cortisol, aldosterone and progesterone into the brain is enhanced in mice deficient for both mdra1 and mdrlb P-glycoproteins. *J Neuroendocrinol* 2002; 14(9):753-759.
- (31) Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, van Deemter L et al. Disruption of the mouse mdra1 P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 1994; 77(4):491-502.
- (32) Rice A, Michaelis ML, Georg G, Liu Y, Turunen B, Audus KL. Overcoming the blood-brain barrier to taxane delivery for neurodegenerative diseases and brain tumors. *J Mol Neurosci* 2003; 20(3):339-343.
- (33) Ejsing TB, Linnet K. Influence of P-glycoprotein inhibition on the distribution of the tricyclic antidepressant nortriptyline over the blood-brain barrier. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20(2):149-153.
- (34) Sasongko L, Link JM, Muzi M, Mankoff DA, Yang X, Collier AC et al. Imaging P-glycoprotein transport activity at the human blood-brain barrier with positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(6):503-514.
- (35) Bart J. [C-11]verapamil PET reveals modulation of P-gp in the BBB by calcineurin blockers in lung transplant recipients. Thesis, 2003.
- (36) Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348(15):1442-1448.

The Hearing Brain in Males and Females

L. Ruytjens
4 oktober 2006
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores
Prof.dr. F.W.J. Albers
Prof.dr.ir. H.P. Wit

Co-promotor
Dr.ir. A.T.M. Willemsen

Nederlandse samenvatting

Tien procent van de Westerse bevolking lijdt aan een gehoorstoornis. Om de stoornissen beter te begrijpen, behandelen of genezen, moeten we achterhalen hoe het auditieve systeem functioneert bij gezonde mensen. Geluiden die we opvangen in ons oor worden in het perifere gehoororgaan omgezet in een elektrisch signaal dat verder verwerkt wordt in het centrale auditieve systeem. Het signaal wordt via de gehoorzenuw naar kernen in de hersenstam gestuurd en daarvandaan naar de auditieve gebieden in de hersenen. De informatie komt eerst aan in de primaire auditieve cortex, waar basiskensmerken van het geluid verwerkt worden, zoals frequentie en intensiteit. Deze primaire cortex is omringd door secundaire en associatieve auditieve gebieden. In de secundaire gebieden worden de complexere aspecten van geluid verwerkt, zoals het ritme in muziek. In de associatieve gebieden wordt informatie afkomstig van verschillende zintuigen samengevoegd. Vergeleken met andere zintuigsystemen, bijvoorbeeld het visuele systeem, is er over de functie en anatomie van het menselijke centrale auditieve systeem nog weinig bekend. Een van de manieren om de functie van het centrale auditieve systeem te onderzoeken is functionele beeldvorming. Hiermee kunnen we in levende proefpersonen nagaan welke hersengebieden betrokken zijn bij een bepaald proces, zoals het luisteren naar geluiden. Deze betrokken gebieden worden 'actieve' gebieden genoemd.

Een van de beeldvormende technieken is positron emissie tomografie (PET). Met PET worden veranderingen in de doorbloeding van de hersenen gemeten. In een actief gebied neemt het energieverbruik toe. Om aan deze energietoename te voldoen, neemt de doorbloeding toe. Bij PET wordt een geringe hoeveelheid radioactieve stof geïnjecteerd, welke zich via de bloedbaan verspreidt in het lichaam. Het verval van deze radioactieve stof leidt tot straling, die gedetecteerd wordt door de PET-camera. Op plaatsen waar de doorbloeding hoger is, meten we dus ook een hogere signaalsterkte. Omgekeerd, kan ook een lagere doorbloeding gemeten worden, dit wordt een deactief gebied genoemd. Aangezien we veranderingen in doorbloeding tengevolge van een aangeboden stimulus meten, moeten we ook een referentie doorbloeding kennen. We scannen daarom de proefpersonen vaak in twee of meer-

dere condities, een basisconditie en een stimulus conditie. Door deze scans met elkaar te vergelijken, kunnen we achterhalen welke stimulatie welke gebieden activeert. Een geheel van geactiveerde gebieden wordt ook een activatiepatroon genoemd.

In dit proefschrift worden een aantal PET-experimenten besproken, die de functie van de auditieve hersengebieden bij normaalhorende personen onderzoeken. Ter inleiding van de verschillende experimenten, wordt in hoofdstuk 2 een overzicht gegeven van de stand van zaken betreffende de kennis van anatomie en functie van het centrale auditieve systeem en de bijdrage van functionele beeldvorming aan deze kennis. De mogelijkheden en beperkingen van deze technieken, met de nadruk op PET, worden toegelicht.

Hoofdstuk 3 bespreekt een eenvoudig PET-experiment waarbij het activatiepatroon tijdens luisteren naar muziek, ruis of stilte werd onderzocht. Opmerkelijk zijn de verschillen die gevonden werden tussen mannen en vrouwen in de manier waarop hun hersenen de geluiden verwerken. Ruis activeerde sterker de auditieve gebieden bij vrouwen dan bij mannen en gaf een deactivatie bij mannen in frontale aandachtsgebieden. De resultaten wijzen op een sekseverschil in het auditieve aandachtsnetwerk, namelijk dat mannen en vrouwen verschillend omgaan met een betekenisloze stimulus zoals ruis. Dit is de eerste keer dat sekseverschil met betrekking tot activatie van de primaire auditieve cortex werd aangetoond. Gezien deze verschillen tussen mannen en vrouwen vroegen we ons af of ook seksuele geaardheid een invloed kan hebben op geluidsverwerking in de auditieve hersengebieden. Dit werd onderzocht in hoofdstuk 4, waarin het eerdere experiment werd uitgevoerd bij een groep homoseksuele mannen en een groep homoseksuele vrouwen. Hieruit bleek dat mogelijke sekseverschillen in activatiepatroon afhankelijk zijn van de geaardheid van de groepen: de grootste sekseverschillen werden gevonden bij de heteroseksuelen. Ook waren verschillen tussen hetero- en homoseksuelen afhankelijk van de onderzochte sekse. Deze resultaten geven duidelijk aan dat geluidsverwerking in de hersenen afhankelijk is van beide variabelen (seks en geaardheid). Het is dus belangrijk om bij experimenten die gebruik maken van (auditieve) functionele beeldvorming deze variabelen te onderzoeken en de onderzoeksgroepen

duidelijk te beschrijven. Dit is de eerste keer dat de invloed van sekse en seksuele geaardheid op geluidsverwerking in de hersenen werd aangetoond. De studie nodigt uit om verder onderzoek te verrichten naar de invloed van deze variabelen op overige aspecten van het auditieve systeem.

In hoofdstukken 5 en 6 werd de functie van het centrale auditieve systeem als onderdeel van een groter netwerk onderzocht. We onderzochten hoe de hersenen van normaalhorende personen visuele beelden verwerken die gewoonlijk vergezeld worden door klanken, namelijk liplezen in stilte (mondbewegingen zonder bijhorende spraakklanken). In hoofdstuk 5 gingen we na of visuele spraakbeelden ook de primaire auditieve cortex activeren, een vraag waarop de literatuur inconsistente antwoorden geeft. Dit zou opmerkelijk zijn, aangezien traditioneel gedacht wordt dat deze primaire gebieden enkel geactiveerd worden door geluiden. Het zijn de secundaire en associatieve gebieden die informatie van verschillende zintuigen samenvoegt. Het activeren van primair auditieve gebieden door visuele beelden zou deze theorie deels weerleggen. De resultaten van hoofdstuk 5 geven aan dat alleen vrouwen de primaire auditieve cortex activeerden. Aangezien eerdere studies geen differentiatie maakten voor geslacht, verklaren onze resultaten waarom sommigen wel en anderen geen activatie van dit gebied vonden. Onze resultaten geven aan dat, in vrouwen, de primaire auditieve cortex ook niet-auditieve stimuli verwerkt. Omdat de lipbeelden bij normaalhorenden (bijna) altijd samengaan met de klank, maken de hersenen een koppeling tussen het aangeboden beeld en de weggelaten klank. Deze koppeling is sterker in vrouwen dan in mannen. Deze verschillende neurale strategieën van mannen en vrouwen zijn gelijkwaardig aangezien beide groepen vergelijkbaar scoorden op het liplezen.

In hoofdstuk 6 wordt verder ingegaan op de verschillende activatiepatronen tussen mannen en vrouwen tijdens liplezen. In dit hoofdstuk kijken we niet alleen naar de auditieve gebieden, maar naar activiteit in de gehele hersenen. De waargenomen verschillen bevonden zich met name in corticale gebieden waar informatie van verschillende gebieden geïntegreerd wordt. Deze resultaten bevestigen onze eerdere hypothese dat vrouwen een sterkere associatie maken tussen het auditieve en visuele beeld, terwijl mannen meer focussen op het visuele beeld alleen. De hersenen van mannen en vrouwen kunnen dus op verschillende manieren dezelfde stimuli verwerken om tot eenzelfde resultaat te komen.

Ten slotte worden in hoofdstuk 7 de resultaten van de experimenten geïntegreerd en worden de gegevens in een breder perspectief geplaatst. De invloed van geslacht op de auditieve hersenactiviteit is een rode draad in het proefschrift. Tot op heden werd ten onrechte weinig aandacht besteed aan de invloed van geslacht op de werking van primaire gebieden in beeldvormingstudies. De resultaten van dit proefschrift geven aan dat de hersenwerking kan variëren bij gezonde mannen en vrouwen. Het is belangrijk deze variaties in kaart te brengen opdat we stoornissen die vaker voorkomen bij mannen dan bij vrouwen (of vice versa) beter kunnen begrijpen. Dit proefschrift draagt bij aan de kennis over de normale functie van het centrale auditieve systeem en hoe deze functie kan worden beïnvloed.

Hoe groot zijn uw dromen?

Leidinggevend medisch-nucleair werker m/v

In deze baan krijgt u alle gelegenheid uw ambities waar te maken. Niet alleen vanwege het werk zelf, maar ook door de moderne afdeling Nucleaire Geneeskunde. Dit betreft onder meer vijf gamma-camera's en een densitometer, met de komst van een vaste PET-CT in het verschiet. Interessant is ook het vele wetenschappelijk onderzoek dat de afdeling verricht, naast het klinische werk. U gaat leidinggeven aan circa 15 MNW's, doktersassistenten en medewerkers van de medische administratie. Dat betekent dat u verantwoordelijk bent voor de dagelijkse organisatie en kwaliteit van de te verrichten onderzoeken. Hiervoor hebt u een diploma MNW of MBRT met ruime klinische ervaring. Daarnaast zijn leidinggevende en organisatorische kwaliteiten een absolute voorwaarde.

Groot denken. Durven dromen. Internationaal samenwerken. En u nooit laten beperken door 'kan niet' of 'lukt toch niet'. Dat maakt het AMC zo bijzonder als werkomgeving. Voor meer informatie over deze vacature en de sollicitatieprocedure bezoekt u www.amc.nl/werken.



UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM

Het is jouw wereld

PROEFSCHRIFT

Onderzoek naar de waarde van ¹⁸FDG-PET in longkanker: Van theorie naar praktijk

Harm van Tinteren
13 december 2006,
Vrije Universiteit Amsterdam

promotoren:
Prof.dr. M. Boers
Prof.dr. G.J.J. Teule

copromotor:
Prof.dr. O.S. Hoekstra

Samenvatting

Positron Emissie Tomografie (PET) is een betrekkelijk nieuwe nucleair geneeskundige beeldvormende techniek die het mogelijk maakt om biochemische processen in weefsels zichtbaar te maken. Om die reden kan PET een complementaire rol spelen bij traditionele beeldvormende technieken zoals 'computed tomography' (CT) en 'magnetic resonance imaging' (MRI) die anatomische informatie opleveren. Toen het VU Medisch Centrum in 1996 overging tot de aanschaf van een PET-scanner werd besloten de klinische wetenschappelijk aandacht te richten op het identificeren van kosteneffectieve toepassingen in de klinische praktijk. Dit proefschrift biedt de theoretische ondersteuning voor dit proces en beschrijft haar toepassing bij niet-klein-cellige longkanker.

In *hoofdstuk 1* wordt een inleiding gegeven over de complexiteit van diagnosticeren en stadiëren in het algemeen en bij niet-klein-cellige longkanker (NSCLC) in het bijzonder. In een recent cohort onderzoek, uitgevoerd in twee ziekenhuizen in de relevante geografische regio, werden tekortkomingen gevonden in de routinematige diagnostiek bij longkanker.¹ In bijna 50% van de geopereerde patiënten bleek de chirurgische interventie niet geslaagd vanwege niet-verwijderbaar tumorweefsel, goedaardige aandoeningen of omdat de ziekte binnen een jaar terug kwam of de patiënt overleed in die periode. Tegelijkertijd lieten studies naar PET met ¹⁸F-fluorodexyglucose als 'tracer' (FDG-PET), veelbelovende resultaten zien wat betreft de accuratesse voor verschillende aspecten van NSCLC-stadierung.² Echter, betere accuratesse betekent niet automatisch dat het klinisch bruikbaar is, dat wil zeggen dat het leidt tot betere diagnostiek en behandeling van patiënten en uiteindelijk tot betere uitkomsten.³

Het evalueren van de waarde van een diagnostische test kan over het algemeen het best geschieden volgens een gefaseerd hiërarchisch proces, zoals in de literatuur beschreven door Fryback en anderen.⁴ Een dergelijk proces omvat een vijftal niveaus: technische aspecten, zoals kwaliteit van de beelden en reproduceerbaarheid, meerwaarde op het diagnostisch inzicht, invloed op behandelingsbeslissingen, uitkomsten voor patiënten en als hoogste niveau geldt een kosten-batenanalyse bij introductie van de nieuwe test. Het aantonen van effectiviteit op een bepaald niveau is een voorwaarde, maar is op zichzelf geen garantie voor effectiviteit op een hoger niveau.

Gegeven de veelbelovende resultaten van de accuratesse studies en geleid door het resultaat van een modelmatige studie

naar de kosteneffectieve toepassing van de nieuwe test,⁵ waren wij van mening dat de toegevoegde waarde van FDG-PET het best kon worden bestudeerd door gelijktijdig het huidige diagnostische beleid te vergelijken met hetzelfde beleid maar waar dan FDG-PET aan toegevoegd zou zijn. Om mogelijke verstoringen door verschillen in patiënt- of tumorkarakteristieken zo klein mogelijk te maken leek een gerandomiseerde studie (RCT) de meest geschikte studieopzet (zoals ook gebruikelijk bij studies naar nieuwe geneesmiddelen).

Om het begrip ten aanzien van de potentiële invloed van PET op diagnostisch handelen en op behandelingsbeleid in de pre-operatieve situatie van NSCLC te vergroten hebben een we eerst een 'clinical value' of 'voor – na' studie uitgevoerd (*hoofdstuk 2*).⁶ Met behulp van vragenlijsten werden artsen – gaande het diagnostische proces – verzocht aan te geven wat hun diagnostische begrip was en welke behandelingsstrategie ze zouden volgen net voor, meteen na en 3 maanden na het verkrijgen van de resultaten van de PET-scan. Patiënten, verdacht van NSCLC, werden naar het PET centrum verwezen indien niet-invasieve testen een bepaald diagnostisch probleem, meestal van radiologische aard, niet hadden kunnen oplossen. Op basis van 164 patiënten liet de studie zien dat PET een gunstige invloed had op het diagnostische begrip in 84% van de patiënten en dat, volgens de clinici, PET het behandelingsbeleid in 50% in positieve zin had bepaald. Afstel van chirurgie op basis van PET werd het meest frequent gerapporteerd. PET bleek een sleutelrol te hebben gespeeld bij 1 op de 4 patiënten in de studie.

Ten behoeve van het ontwerp van de diagnostische RCT voerden we een literatuuranalyse uit (in 1996 en herhaald in 2005) om andere diagnostische RCTs te vinden. In *hoofdstuk 3* wor-

den de resultaten van die zoekactie gepresenteerd. We ontwikkelden een taxonomie van diagnostische RCTs op basis van de vergelijking binnen studies en de uitkomstmaten. De taxonomie maakte het mogelijke om eventuele veranderingen in de tijd, in uitkomstmaten in relatie tot de beeldvormende testen, te onderzoeken. De eerste zoekactie omvatte 3 verschillende jaren over een tijdspanne van 1990 tot 2002. De tweede zoekactie was volledig gericht op studies waarbij MRI als diagnostisch instrument onderwerp van studie was, en omvatte in de gehele periode van 1990 tot en met 2005. MRI kan worden beschouwd als de meest recente tomografische beeldvormende techniek vóór de komst van PET en we verwachtten overeenkomsten in de evaluatiemethoden. Uit de specifieke zoekactie bleek dat het grootste deel van de gevonden studies betrekking had op het vergelijken van 'tracers' of technische uitvoeringskenmerken behorende bij een enkel diagnostisch instrument. Uiteindelijk konden we slechts 15 RCTs vinden waarin patiëntuitkomsten werden bestudeerd. De ziekte-indicaties varieerden van cardiovasculaire en gewricht- en spierproblemen tot kanker. In de tweede zoekactie, die in totaal 16 jaar omvatte, vonden we 13 unieke RCTs waarin de waarde van MRI werd onderzocht. Vier van deze studies werden gepubliceerd in 2005 en 4 in de periode van 2000 tot 2005. In 3 van de 13 studies werden twee onderzoekstechnieken in dezelfde patiënt toegepast. In de overige 10 studies werden de patiënten willekeurig verdeeld over de beide strategieën. Op basis van de resultaten concluderen we onder andere dat, hoewel in veel literatuur aangehaald als optimale methode voor de evaluatie van diagnostische technieken, RCTs niet met regelmaat worden uitgevoerd. Daardoor ontbreekt in het algemeen het bewijs voor een (kosten-)effectieve toepassing van beeldvormende technieken.

Omdat het literatuuronderzoek liet zien dat D-RCTs schaars zijn en zeker op het gebied van PET nog niet was uitgevoerd, achtten we het van belang om het ontwerp en de logistiek van de studie te publiceren (*hoofdstuk 4*).⁷ De studie kreeg als acroniem de naam PLUS mee (PET in LUNg cancer Staging). Om aan de studie deel te nemen moesten de patiënten aan een aantal criteria voldoen: zo moest onder andere sprake zijn van een verdenking op, of bewezen NSCLC op basis van klinische stadiering (klinisch stadium I-III) en de patiënten moesten medisch operabel en potentieel resectabel zijn naar het oordeel van de plaatselijk behandelend longarts. Net voordat een invasieve ingreep (diagnostisch of therapeutisch) aan de orde kwam werden de patiënten willekeurig ingedeeld in de groep 'conventionele strategie' of 'conventionele strategie met PET-scan'. Veel aandacht werd besteed aan de definitie van het eindpunt. Als primair eindpunt werd gekozen voor het verschil in aantal 'onnodige of onterechte' chirurgische ingrepen (thoracotomieën) tussen beide groepen. Een thoracotomie werd onnodig of onterecht geacht indien er sprake was van: goedaardige aandoeningen, pathologisch bewezen mediastinale lymfeklieren (stadium IIIA-N2), stadium IIIB of hoger, exploratieve chirurgie of terugkerende ziekte of sterfte binnen één jaar na randomisatie. Het protocol vereiste pathologische bevestiging van beleidsbepalende PET-positieve verdachte laesies. Naast secundaire eindpunten als morbiditeit en duur van het diagnostische proces werd een kostenanalyse

gepland. De studie werd zodanig ontworpen dat met 95% zekerheid een absoluut verschil van 25% in het aantal thoracotomieën zou kunnen worden vastgesteld (met onderscheidend vermogen van 90%), uitgaande van 45% onterechte thoracotomieën in de huidige situatie (zoals uit het vooronderzoek was gebleken). Analyses zouden worden uitgevoerd volgens het 'intention-to-diagnose' principe (patiënten worden in de analyses meegenomen bij de groep waar ze volgens randomisatie aan toe behoren).

In één enkel jaar werden 188 patiënten uit 9 verschillende ziekenhuizen in de studie opgenomen.⁸ Gegevens uit de kankerregistratie van de IKA-regio suggereren dat dit aantal overeenkomt met 65% van de potentieel beschikbare populatie in dat jaar. 96 patiënten werden ingedeeld in de 'conventionele strategie'-groep (CWU) en 92 in de 'conventionele + PET'-groep (*hoofdstuk 5*). In beide groepen had 70% van de patiënten een stadium I of II ziekte. Een significant kleiner deel van de patiënten in de CWU+PET-groep onderging een onterechte thoracotomie in vergelijking met de CWU-groep. De relatieve afname bedroeg 51% ($p=0.003$) en de absolute afname 20% (41% van de thoracotomieën in de CWU-groep bleek onterecht). Dit resultaat betekent dat op elke 5 patiënten die een PET-scan ondergaan één onterechte thoracotomie wordt voorkomen. In 81% van de gevallen suggereerde PET terecht het doen van een thoracotomie en in 71% om er terecht van af te zien. Het belangrijkste effect van PET was het tonen van meer ziekte-last, ofwel een hoger stadium.

Tegelijkertijd met de medische gegevens werden gegevens over kosten verzameld. Onder kosten werden gerekend, alle invasieve en niet-invasieve testen (inclusief PET), longoperaties en het aantal dagen ziekenhuisverblijf. De kosten werden berekend op individuele basis en op ziekenhuisniveau. De kosten met betrekking tot PET omvatte personele kosten, afschrijving- en onderhoudskosten, materiaal (FDG) en overhead. De kostprijs van een PET-scan varieerde van € 736 and € 1.588, afhankelijk van het type ziekenhuis en de FDG-beschikbaarheid (*hoofdstuk 6*).⁹ In de 'CWU' groep bedroegen de gemiddelde kosten per patiënt € 9.573 en in de CWU+PET groep € 8.284. De belangrijkste kostenpost bleek het aantal hersteldagen in het ziekenhuis na chirurgie. Uit sensitiviteitsanalyses, op basis van variaties in de effectiviteit van PET (betrouwbaarheidsintervallen uit de PLUS studie), bleek dat de resultaten van de kostenanalyse robuust zijn in het voordeel van PET. In aanvulling op de kostenanalyse van de PLUS-studie onderzochten we drie scenario's waarbij verschillende parameters van PET en de ziekenhuissituatie werden gevarieerd. In een 'dure' variant werd uitgegaan van PET in een universitaire setting, met FDG-productie ter plekke en PET-scans voor zowel klinische- als onderzoeksdoeleinden. Als een 'goedkope' variant werd de situatie gekozen van een algemeen ziekenhuis waar 12 klinische PET-scans per dag kunnen worden gemaakt en de FDG van elders wordt betrokken. De 'tussen-in' variant vertegenwoordigde een groot regionaal ziekenhuis waar FDG ter plekke beschikbaar is, 8 PET-scans per dag worden gemaakt en slechts beperkt onderzoek wordt verricht. Alle scenario's, uitgaande van de puntschatting van de effectiviteit van PET, vielen gunstig uit voor PET. Alleen bij de minste effectiviteit van PET (1 onterechte operatie voorkomen

tegen 14 PET-scans) in de duurste variant (universiteit) bleek de conventionele aanpak goedkoper (namelijk € 542).

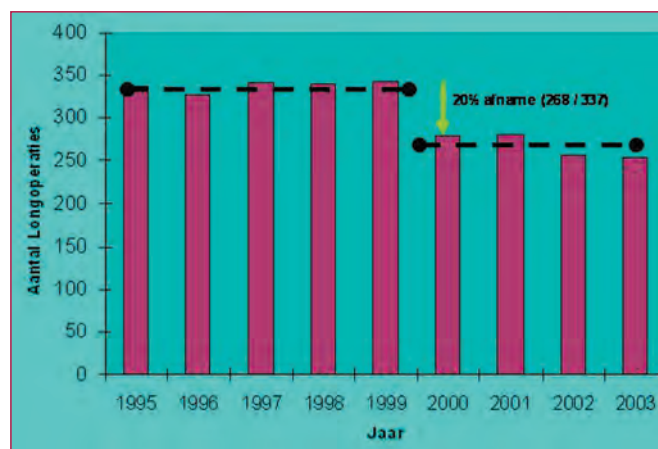
Niet alle experts onderschrijven de noodzaak voor randomisatie bij diagnostische studies.¹⁰ Onnodig gebruik van middelen en ethische bezwaren worden zelfs gebruikt als argumenten tegen het doen van RCTs. Dit zette ons ertoe aan om onze ideeën over het nut en de noodzaak van gerandomiseerd diagnostisch onderzoek uiteen te zetten (*hoofdstuk 7*).¹¹ Samenvattend stellen wij dat de mate waarin een patiënt uiteindelijk voordeel heeft bij het toepassen van een diagnostisch instrument (in termen van iatrogene toxiciteit of verbetering in overleving) het best kan worden onderzocht door gelijktijdige vergelijking met de bestaande klinische praktijk zonder dat daar onrealistische of niet-verifieerbare aannames voor hoeven te worden gemaakt. De meest efficiënte strategie daartoe is, om de patiënten willekeurig te verdelen over de conventionele strategie met of zonder de nieuwe diagnostiek, waardoor bekende en deels onbekende maar bepalende factoren evenwichtig worden verdeeld en de test als enige variabele overblijft. Daarnaast is het van belang om voldoende patiënten in de studie op te nemen. Het opzetten van gerandomiseerde studies brengt bovendien andere voordelen met zich mee die niet zozeer met het randomiseren zelf te maken hebben, maar met intrinsieke factoren als transparantie, doordat een duidelijk protocol aan de studie ten grondslag ligt en het opstellen van hypothesen met bijbehorende berekeningen voor de steekproefgrootte.

De twee gerandomiseerde studies met FDG-PET bij longkanker laten zien dat dergelijke pragmatische RCTs uitvoerbaar zijn. In de PLUS studie werden 188 patiënten, met stadium I-III, in één jaar geïncludeerd. De POORT studie, waarbij de rol van FDG-PET vroeg in het diagnostische traject werd gepositioneerd ter mogelijke vervanging van andere testen, werden in minder dan twee jaar tijd 465 patiënten aangemeld.¹² Het feit dat FDG-PET in die tijd nog weinig beschikbaar was heeft mogelijk wel bijgedragen aan dit succes.

Hoofdstuk 8 is een omvattend geheel van onze ervaring ten aanzien van de evaluatie van de kosteneffectiviteit van FDG-PET voor verschillende indicaties. Het vormt een raamwerk, wat in grote lijnen de hiërarchische aanpak voor de waardebeoordeling van diagnostische studies zoals eerder hierboven beschreven is, volgt. Het startpunt van onze studies was de geconstateerde inefficiëntie bij conventionele diagnostiek waarbij de betere accuratesse van FDG-PET, zoals gesuggereerd, mogelijk winst zou kunnen opleveren. Het retrospectieve cohortonderzoek toonde de aard van de problematiek en betekende een belangrijke motivering voor de klinici om aan verder onderzoek mee te werken. De 'aanloop'-studie naar de klinische waarde van PET vormde de leercurve voor diagnostici en behandelaars. Uiteindelijk droeg de opeenvolging en samenhang van de studies bij aan een vruchtbare samenwerking wat naar onze mening de RCTs en het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen in de regio ten goede kwam. Uit gegevens van de IKA-regio blijkt dat met de komst van de PET-scanner in de regio het absolute aantal longresecties met 20% is afgenomen (figuur 1)²⁸. Dit is geheel overeenkomstig met de resultaten uit de PLUS-studie.

Figuur 1

Aantal longresecties voor en na implementatie van richtlijnen met betrekking tot het gebruik van Positron Emission Tomography bij niet-klein-cellige longkanker in 2000. De regio van het Integraal Kankercentrum Amsterdam waar de richtlijn werd geïntroduceerd bestrijkt 2,6 miljoen inwoners (Bron: Kanker registratie IKA, Visser O. Aantal longresecties in de IKA regio, maart 2005).



Referenties

- Herder, GJ, Verboom, P., Smit, E. F. et al. Practice, efficacy and cost of staging suspected non-small cell lung cancer: a retrospective study in two Dutch hospitals. *Thorax*, 2002; 57: 11-14.
- Flynn, K and Adams, E. Technology Assessment: Positron Emission Tomography. Original Report, 1996. 1996;
- Freedman, LS. Evaluating and comparing imaging techniques: a review and classification of study designs. *Br J Radiol*, 1987; 60: 1071-1081.
- Fryback, DG and Thornbury, J. R. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making*, 1991; 11: 88-94.
- Verboom, P, Herder, G. J., Hoekstra, O. S. et al. Staging of non-small-cell lung cancer and application of FDG-PET. A cost modeling approach. *Int J Technol Assess Health Care*, 2002; 18: 576-585.
- Herder, GJ, van Tinteren, H., Comans, E. F. et al. Prospective use of serial questionnaires to evaluate the therapeutic efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in suspected lung cancer. *Thorax*, 2003; 58: 47-51.
- van Tinteren, H, Hoekstra, O. S., Smit, E. F. et al. Toward less futile surgery in non-small cell lung cancer? A randomized clinical trial to evaluate the cost-effectiveness of positron emission tomography. *Control Clin Trials*, 2001; 22: 89-98.
- van Tinteren, H, Hoekstra, O. S., Smit, E. F. et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 359: 1388-1393.
- Verboom, P, van Tinteren, H., Hoekstra, O. S. et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003; 30: 1444-1449.
- Valk, PE. Do we need randomised trials to evaluate diagnostic procedures? Against. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004; 31: 132-135.
- van Tinteren, H, Hoekstra, O. S., and Boers, M. Do we need randomised trials to evaluate diagnostic procedures? For. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004; 31: 129-131.
- Herder, GJ, Kramer, H., Hoekstra, O. S. et al. Traditional Versus

- Up-Front [18F] Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Dutch Cooperative Randomized Study. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1800-1806.
13. van Meerbeeck, JP, Koning, C. C., Tjan-Heijnen, V. C. et al. [Guideline on 'non-small cell lung carcinoma; staging and treatment']. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2005; 149: 72-77.
 14. van Tinteren, H, Smit, E. F., and Hoekstra, O. S. FDG-PET in addition to conventional work-up in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1591-1592.
 15. Beyer, T, Townsend, D. W., Brun, T. et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*, 2000; 41: 1369-1379.
 16. Vogel, WV, Oyen, W. J., Barentsz, J. O. et al. PET/CT: panacea, redundancy, or something in between? *J Nucl Med*, 2004; 45 Suppl 1:15S-24S.: 15S-24S.
 17. Townsend, DW, Carney, J. P., Yap, J. T. et al. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med*, 2004; 45 Suppl 1:4S-14S.: 4S-14S.
 18. Halpern, BS, Schiepers, C., Weber, W. A. et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer: positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest*, 2005; 128: 2289-2297.
 19. Cerfolio, RJ, Ojha, B., Bryant, A. S. et al. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated pet alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 1017-1023.
 20. Lardinois, D, Weder, W., Hany, T. F. et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*, 2003; 348: 2500-2507.
 21. Antoch, G, Stattaus, J., Nemat, A. T. et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology*, 2003; 229: 526-533.
 22. Keidar, Z, Haim, N., Guralnik, L. et al. PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med*, 2004; 45: 1640-1646.
 23. Allen-Auerbach, M, Yeom, K., Park, J. et al. Standard PET/CT of the Chest During Shallow Breathing Is Inadequate for Comprehensive Staging of Lung Cancer. *J Nucl Med*, 2006; 47: 298-301.
 24. Annema, JT, Hoekstra, O. S., Smit, E. F. et al. Towards a minimally invasive staging strategy in NSCLC: analysis of PET positive mediastinal lesions by EUS-FNA. *Lung Cancer*, 2004; 44: 53-60.
 25. Vansteenkiste, J, Fischer, B. M., Doooms, C. et al. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol*, 2004; 5: 531-540.
 26. Hoekstra, CJ, Stroobants, S. G., Smit, E. F. et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 8362-8370.
 27. Cerfolio, RJ, Bryant, A. S., Winokur, T. S. et al. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 1903-1909.
 28. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Boers M. The implementation of PET in non-small-cell lung cancer in the Netherlands. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(2):156-7.

i Scan ... The smart instrument for Thin-Layer Chromatography

Featuring:

- ✓ Fully software-controlled TLC scanner
- ✓ Compact, small footprint scanner includes data acquisition electronics
- ✓ Thin-Layer Chromatography using high-resolution NaI detector
- ✓ **Performs both Chromatographic and Energy spectrum (PHA) analysis**
- ✓ Protocol-driven measurements with database storage of the results
- ✓ Complete and comprehensive software package, including QC/QA data review



For more information,
please contact us



Canberra nv/sa
Z1 Researchpark 80
B1731 Zellik
Tel: +32 2 481 85 30
Fax: +32 2 481 85 50
e-mail: info.be@canberra.com
www.canberra.com/be

The Pinhole: Gateway to Ultra-high Resolution SPECT

F. Beekman

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Thanks to the development of advanced multi-pinhole collimation technologies, SPECT imaging of small experimental animals is rapidly gaining in popularity. Whereas resolutions in routine clinical SPECT are typically larger than one cm (corresponding to >1000 m-litre), it has recently proved possible to obtain spatial resolutions of about 0.35 mm (≈ 0.04 m-litre) in the mouse. These new SPECT systems are able to monitor functions in even smaller structures of the mouse than was possible with dedicated small-animal Positron Emission Tomography (≈ 1 mm resolution corresponding to one m-litre). This lecture provides a brief history of image formation with pinholes and explains the principles of pinhole imaging, pinhole tomography and the basics of modern image reconstruction methods required for such systems. Some recently introduced ultra-high resolution small animal SPECT instruments will be discussed and new avenues for improving system performance will be explored. We also demonstrate that clinical SPECT systems with focusing pinhole gamma cameras will be able to produce images with a resolution that may become superior to that of clinical PET for major clinical applications: A design study of a cardiac pinhole SPECT system indicates that the heart can be imaged an order of magnitude faster or with much more detail than is possible with currently used parallel hole SPECT (e.g., 3-4 mm instead of ≈ 8 mm system resolution).

Time of flight in PET

S. Vandenberghe

Ghent University, Belgium

During the 1980's different PET systems with time-of-flight (TOF) information were developed. Due to the low stopping power and low light output of the detector material used in these systems (primarily BaF_2), these systems could not compete with non-TOF based systems based on BGO crystals. Different components of the PET scanner need to be modified to make time-of-flight possible. First of all the scintillator has to yield enough light in a very short time. Two new fast scintillators with a sufficiently high stopping power and high light output are LSO (LYSO) and LaBr. A second important component is the photomultiplier tube. This component should have a minimal time accuracy loss. This can be achieved with a good geometrical design (plano concave) that minimizes

the differences in travel time of optical photons. Furthermore the PMT has to have a fast rise time and a short transit time spread. A third component are the electronics. Here it is also important to avoid time losses. Finally it is also important to measure and apply a time-offset calibration.

When the TOF data are acquired, it is also important to use a modified reconstruction algorithm. With these data it is possible to create directly a Most Likely position image, but these images are noisy and of poor contrast. Therefore the easiest solution for decent reconstruction is to modify existing listmode iterative PET reconstruction to include a Gaussian probability weighing in forward and backprojection. The problem is however calculation time as these methods are requiring > 1 hour on one single CPU. This is becoming a major problem as TOF-PET typically acquire wholebody data in about 10-30 minutes. One way to solve this is using a parallel version of this algorithm but this requires multiple CPU's. Therefore we have proposed to rebin and mash data into 2D histoprojections[1]. When this is done with good timing resolution the loss in resolution is limited and high speed up factors can be achieved.

The gain with TOF can be used to improve image quality (especially for obese patients) for the same imaging time, but it can also be used to reduce imaging time or administered dose. Therefore the cost-effectiveness of PET imaging is reduced as more patients can be imaged on a day for a given amount of ordered dose. Image quality gain has been studied extensively for hot spot detectability in uniform phantoms reconstructed with analytical reconstruction during the 80's. It was quantified to be equal $D/\Delta x$, the ratio of the object diameter to the spatial equivalent of the TOF FWHM. For iterative reconstruction, several recent studies (Surti et al.) have shown that this is also correct for uniform phantoms. We have shown that the gain with iterative reconstruction for non-uniform objects is quite different and that higher gains may be expected in cold enclosed regions. This is caused by the very slow convergence of iterative reconstruction for central and occluded regions. Future clinical studies are needed to show this effect in patients.

Time-of-flight has finally arrived in clinical PET imaging because all necessary components are there. Due to the higher effective sensitivity it will improve oncology images but it may also enable more clinical use of immuno-PET or dynamic PET.

References

- [1] Fast reconstruction of 3D time-of-flight PET data by axial rebinning and transverse mashing, Stefaan Vandenberghe, Margaret E Daube-Witherspoon, Robert M Lewitt and Joel S Karp, Phys. Med. Biol. 51 No 6 (21 March 2006) 1603-1621
- [2] Influence of TOF resolution on object dependent convergence in iterative listmode MLEM, Stefaan Vandenberghe, Joel Karp and Ignace Lemahieu, J Nucl Med. 2006; 47 (Supplement 1):58P

Novel PET Detectors Based on Monolithic Scintillators

D.R. Schaart
Faculty of Applied Sciences
Delft University of Technology

Positron emission tomography (PET) is becoming one of the key medical imaging modalities for the diagnosis of cancer and cardiovascular diseases. Current PET technology, however, has several drawbacks. Because of limited sensitivity, the scan times are relatively long (~15-30 minutes). This results in patient discomfort and inefficient clinical workflow. The spatial resolution of current clinical PET scanners (4-5 mm) reduces the detectability of small lesions. The finite thickness of the scintillation crystals leads to parallax errors as the depth-of-interaction (DOI) in the crystals is not corrected for. Whereas the integration of PET and CT technology into combined PET/CT scanners has quickly become the state of the art, the strong magnetic field of an MRI scanner prohibits integration with a PET scanner based on photomultipliers (PMTs).

Through incremental improvements of existing PET technology, it has recently become possible to reduce the scan time by incorporating time-of-flight (TOF) information. However, since the time resolution of currently available commercial TOF PET scanners (≥ 650 ps, corresponding to ≥ 10 cm position resolution) is still limited, improvement thereof would lead to a much larger TOF benefit.

Based on the above considerations, we believe that the PET detector of the future should offer a combination of high spatial resolution, high detection efficiency, TOF capability, DOI correction, and good energy resolution, at reasonable manufacturing costs. Recent studies on a novel PET detector concept based on monolithic LSO (or LYSO) crystals read out by position-sensitive avalanche-photodiode (APD) arrays have shown very promising results in this respect [1,2]. High spatial resolution, high sensitivity, very good DOI correction, and good energy resolution have been demonstrated. However, the 40 ns scintillation decay time of L(Y)SO:Ce in combination with the use of APDs (having relatively low gain and large capacitance) inherently limits the time resolution that can be obtained with these detectors.

The recently discovered scintillation material $\text{LaBr}_3\text{:Ce}$ [2], having a very high light yield of ~70,000 photons/MeV, a decay time of only ~15 ns, and <3% energy resolution, opens up new perspectives for TOF PET. Furthermore, much progress is being made in the research on so-called silicon photomultipliers (SiPMs), also known as Geiger-mode APDs. These light sensors are made up of

a large number of tiny APDs (cells) operated in Geiger mode. Each photon detected by the sensor causes a Geiger discharge in one of the cells, resulting in high gain ($\sim 10^6$) and very fast response. Several institutes are working on the development of these solid state detectors, so it may be expected that devices capable of covering larger detector areas can be obtained in the near future. Using such sensors for the read-out of monolithic $\text{LaBr}_3\text{:Ce}$ crystals, it is believed that a compact PET detector can be developed that offers very good time resolution in addition to the aforementioned advantages obtained with monolithic PET detectors.

References

- [1] M.C. Maas, D.J. van der Laan, D.R. Schaart, J. Huizenga, J.C. Brouwer, P. Bruyndonckx, S. Léonard, C. Lemaître, C.W.E. van Eijk, "Experimental Characterization of Monolithic-Crystal Small Animal PET Detectors Read Out by APD Arrays," IEEE Transactions on Nuclear Science 53 (2006) 1071-1077.
- [2] E.V.D. van Loef, P. Dorenbos, C.W.E. van Eijk, K. Krämer, H.U. Güdel, "High-energy resolution scintillator: Ce^{3+} activated LaBr_3 ," Applied Physics Letters 79-10 (2001) 1573-1575.

Tomographic reconstruction algorithms

J. Nuyts
Nuclear Medicine
Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

This contribution discusses a few aspects of image reconstruction in emission tomography, where the tracer distribution inside the body of the patient is measured with positron emission tomography (PET) or single photon emission tomography (SPECT).

The raw PET and SPECT data (the projection images) can be well approximated as linear combinations of the unknown tracer distribution. Tomographic reconstruction is the estimation of that distribution from the available data. These data are subject to noise, and as a result, exact reconstruction is impossible. Consequently, all reconstruction algorithms have to use an explicit or implicit noise model to decide what to do with contradictory information.

Until a few years ago, FBP (filtered backprojection) was the standard reconstruction algorithm in emission tomography. It can be shown that with good approximation, FBP computes the unweighted least squares estimate of the unknown tracer distribution. "Unweighted" means that all pixel values of the projection images are considered equally important. Thus, the (implicit) noise model used by FBP is independent Gaussian noise with constant standard deviation. However, it is known that the noise in the projection images follows a Poisson distribution, and

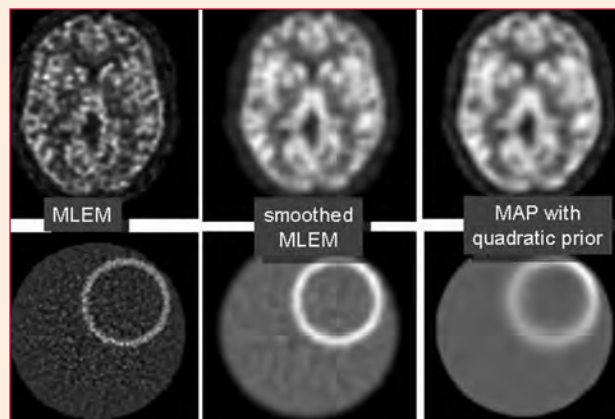
as a result, the standard deviation is really proportional to the squareroot of the pixel values. Because FBP uses an inappropriate noise model, its reconstructions suffer from disturbing streak artifacts when the noise levels are high. For that reason, maximum-likelihood (ML) algorithms have been developed, which are based on the (very plausible) assumption that the data are samples from a Poisson distribution. This complicates things, precluding analytical inversion similar to FBP. Instead, numerical inversion using iterative algorithms has to be used. The most popular approach is the expectation-maximization (ML-EM) algorithm, and its accelerated versions based on ordered subsets [1,2].

A problem with ML algorithms is that many iterations are required to obtain good convergence. Because high frequencies are slower to converge, images obtained after a few iterations look "nice" (because there is little high frequency noise), but they also have poor spatial resolution. Moreover, that spatial resolution depends on the object and changes with position and even orientation. As a result, two identical lesions can be reconstructed as two objects with different size and intensity. This may be acceptable if the main task is lesion detection, but it is a disadvantage if the images have to be analyzed (semi) quantitatively. The remedy is to ensure good convergence by applying many iterations, yielding a finer and less position dependent resolution. Unfortunately, this also yields very disturbing high frequency noise in response to the Poisson noise in the data, but this noise can be strongly reduced by applying a bit of post-smoothing. The post-smoothing filter also further reduces the position dependence of the resolution, yielding a predictable and nearly shift invariant point spread function. Post-smoothed MLEM has recently become the standard reconstruction algorithm in emission tomography.

Instead of smoothing after the reconstruction, it seems intuitively better to smooth during the reconstruction, ensuring that the smoothed image will still be in good agreement with the raw projection images. This can be accomplished with maximum-a-posteriori (MAP) reconstruction algorithms [3]. These algorithms seek the optimal compromise between good agreement with the projection images (same as in ML), and good agreement with some a-priori requirements. The latter are usually designed such as to favor smooth images. Thus, the MAP algorithm produces the smooth image that agrees best with the acquired SPECT or PET data. These algorithms produce excellent images, but with one disadvantage: the spatial resolution is again object dependent, changing with position inside the object. Figure 1 compares MLEM, post-smoothed MLEM and MAP (with a quadratic prior). The image with the uniform radioactive ring shows that MAP produces position dependent resolution (in this case poorer resolution near the center). Currently, several groups are studying if these MAP reconstructions are superior to MLEM images for detection tasks. This matter is not yet decided, but current evidence suggests that MAP may indeed be superior [4].

Figure 1

Comparison of MLEM, post-smoothed MLEM and MAP. Note that MAP yields an image with non-uniform resolution.



However, for quantification tasks, this object dependent resolution is considered a disadvantage. Sophisticated MAP-algorithms have been derived, where the smoothness requirement is carefully tuned in order to impose a predefined, position independent, spatial resolution. This works, but experience and theoretical analysis have revealed that in this case, the MAP images are identical to post-smoothed MLEM images [5,6]. MAP can produce these images with fewer iterations, but it has to do a bit more work per iteration, and this kind of MAP-algorithm is more difficult to program than the post-smoothed MLEM algorithm.

Finally, the emission reconstruction can be improved by using additional information obtained from other modalities. Because anatomy and function are strongly correlated, it is often reasonable to assume that the tracer distribution is nearly uniform within particular anatomical structures, with tracer gradients at the boundaries of these structures. This knowledge can be used during SPECT or PET reconstruction, to improve the resolution near anatomical boundaries, while improving the noise suppression within the anatomical structures. This has been studied mostly for brain imaging, mostly because of two reasons. First, rigid registration is usually sufficient to align brain images from different modalities, and good registration algorithms are available. Second, sophisticated tissue segmentation algorithms have been developed for MRI brain imaging. The resulting PET or SPECT images have very non-uniform spatial resolution: the resolution is very good near the organ boundaries (due to the excellent resolution of the MRI image), and less good inside the organs (because the spatial resolution of PET and SPECT systems is limited) [7,8,9].

As with smoothing, there are again two ways to implement this anatomy based resolution recovery: either as a post-processing technique (a sophisticated post-smoothing), or as a MAP-reconstruction algorithm. It has been shown that for this application, the MAP approach is easier to implement and yields superior results [10].

Figure 2 below shows how the use of the segmented MRI image yielded improved resolution near the boundaries of gray matter, white matter and cerebrospinal fluid in the PET image. This improved resolution resulted in a more uniform reconstruction of the gray matter, thanks to the reduction of the partial volume effect.

Figure 2

The standard MLEM reconstruction of a PET 18F-FDG brain study, and the MAP-reconstruction of the same study, obtained by using anatomical information from the MRI image.



References

1. LS Shepp, Y Vardi, .Maximum likelihood reconstruction for emission tomography, IEEE Trans Med Imaging, vol MI-1, pp. 113-122, 1982.
2. MH Hudson, RS Larkin, .Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data, IEEE Trans Med Imaging vol 13, pp. 601-609, 1994.
3. J Qi, RM Leahy. Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography (topical review), Phys Med Biol vol 51, pp R541-R578, 2006.
4. J Qi. Comparison of statistical reconstructions with isotropic and anisotropic resolution in PET. IEEE Trans Nucl Sci, vol 53, pp 147-151, 2006.
5. JW Stayman, JA Fessler, Compensation for nonuniform resolution using penalized-likelihood reconstruction in space-variant imaging systems, IEEE Trans Med Imaging, vol 23, pp 269-84, 2004.
6. J A Fessler. Analytical approach to regularization design for isotropic spatial resolution.. Proc. IEEE Nuc. Sci. Symp. Med. Im. Conf., vol. 3, pp. 2022-6, 2003.
7. B Lipinski, H Herzog, E Rota Kops, W Oberschelp, HW Müller-Gärtner, Expectation maximization reconstruction of positron emission tomography images using anatomical magnetic resonance information, IEEE Trans Med Imaging, vol. 16, pp. 129-136, 1997.
8. C. Comtat, P.E. Kinahan, J.A. Fessler, T. Beyer, D.W. Townsend, M. Defrise, and C. Michel, Clinically feasible reconstruction of 3D wholebody PET/CT data using blurred anatomical labels. Phys Med Biol, vol 47, pp 1-20, 2002.
9. K Baete, J Nuyts, W Van Paesschen, P Suetens, P Dupont. Anatomical based FDG-PET reconstruction for the detection of hypo-metabolic regions in epilepsy. IEEE Trans Med Imaging, 2004; 23, (4): 510-519.
10. J Nuyts, K Baete, D Bequé, P Dupont. "Comparison between MAP and post-processed ML for image reconstruction in emission tomography when anatomical knowledge is available." IEEE Trans Med Imaging. 2005; 24 (5): 667-675.

Solid-State detectors for Nuclear Medicine

R. Van Hoken, S. Vandenberghe

Ghent University, Department of electronics and information systems, Belgium

Gamma ray detection in solid state devices is based on a different process compared to classical scintillators coupled to photomultiplier tubes (PMTs). In these traditional detectors, a two step process transforms the incoming gamma rays to an electric signal. First, the gamma ray is converted into optical photons by the scintillator through the process of photo-electric interaction followed by electron de-excitation. Subsequently, in the PMTs, the light photons are converted into electrons which are multiplied to be sensed by the electronics. Since there is substantial loss of information carriers in this two stage process, the relatively large statistical variation on these small numbers will result in a poor energy resolution.

Semiconductor detectors or 'solid-state detectors' are detectors in which electron-hole pair collection is responsible for the electrical output signal. The best semiconductors (with respect to energy resolution) for radiation detection in general are Silicon and Germanium. However for gamma radiation, Si suffers from a poor stopping power and Ge requires expensive cryogenic cooling in order to reduce thermionic noise. Compound semiconductors such as Cadmium Telluride (CdTe), Cadmium Zinc Telluride (CZT) and Mercury Iodide (HgI₂) provide good stopping power and have a larger bandgap so they can operate at room temperature or with modest cooling. The main advantage of solid-state detectors is their superior energy resolution. Since the number of charge carriers (number of generated electron-hole pairs) is much larger compared to the amount of information carriers in scintillator based detectors, the small statistical variation on this large number results in a very good energy resolution. Regarding statistical fluctuation only, a NaI will have an energy resolution of 8.1%@140keV while a semiconductor (CZT) will have an energy resolution of 0.44%@140keV. Of course, in semiconductors, other factors such as hole trapping and leakage current will worsen this figure.

In a solid-state detector, the incoming gamma ray will produce many electrons and holes that can move freely into the detector volume. When an electric potential is applied over the detector, the holes will move towards the cathode (negative electrode) while the electrons will move towards the anode (positive electrode). The speed at which holes and electrons are moving is determined by their mobility and the magnitude of the applied potential. The moving charges will create current through the electrodes,

proportional to their speed. Holes will introduce a small current due to the poor mobility while electron motion will result in a higher current. The time to reach their respective electrodes, not only dependent on the speed, but also on the electrode distance, will determine the total collected charge. The resulting electric output signal will thus be proportional to charge carrier speed and travel distance in the detector.

The trapping of charges, dominated by hole trapping, is an effect mediated by impurities and crystal defects in the semiconductor material. When a hole gets trapped, it will no longer give rise to the output signal and the generated electric pulse will be smaller than expected, resulting in low energy tailing of the energy spectrum. Certain design strategies (e.g. Frisch grid, small pixel effects) can overcome this problem by making the output signal dependent only on the migration of electrons. Since the amplitude of the output signal is proportional to the travel distance of only electrons, the depth of gamma ray interaction can be derived from the amplitude. Because of the longer travel distance, the rise time of the output pulse will also be longer when the interaction took place further away from the anode. Taking into account this risetime, a biparametric correction for the pulse amplitude can be made, resulting in a very good energy resolution (<1.5-2%).

Applications of solid state detectors in nuclear medicine have mainly been focusing on SPECT imaging because of poor timing properties and low poor stopping power for 511keV PET gamma rays. Also in SPECT, better energy resolution is more valuable compared to the PET case. Solid-state detectors are not yet common in clinical practice due to economical considerations. Nevertheless, some commercially available scanners equipped with CZT have been proposed during the last years, mainly exploiting better energy resolution, the possibility of miniaturization, better intrinsic spatial resolution and the higher count rate. PET applications have also been looked into, by placing several layers of CZT behind each other and measuring the depth of interaction.

FDG-PET in radiation treatment planning: radiation oncologist's point-of-view

*D. de Ruysscher
Radiation Oncologist
University Hospital Maastricht, Department of Radiotherapy,
University Maastricht, GROW, The Netherlands*

In order to use PET-CT, mainly using 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG) as a tracer, for radiation treatment purposes,

the following question has to be addressed: does PET allow accurate tumour delineation and does it improve the outcome of radiotherapy, in terms of reduced toxicity or a higher tumour control probability? This not only relates to the positive predictive and negative predictive value of PET-CT in any particular situation, but also to the ability of PET-CT to deal with the exact volume and shape of the tumour and tumour movements.

It is therefore conceivable that the place of FDG-PET-CT in radiation treatment planning will depend on the type of the tumour, its anatomical localisation and patient characteristics such as the presence of inflammation. It should thus be emphasized that any conclusion for a particular situation cannot be extrapolated to other tumour sites. Using combined PET-CT information seems to influence target volume delineation. The main problem is that only few studies have been performed comparing delineation based on PET with the golden standard of pathologic examination. Most studies were performed in NSCLC and show a significant alteration in target volume by incorporating PET information into treatment planning. PET seems to help in differentiating between atelectasis and tumour and in identifying positive mediastinal nodes. In general, the radiation exposure to normal tissues could be reduced. In a clinical study it was shown that irradiating only the PET positive mediastinal lymph nodes was safe. In most tumour sites more data need to be gathered to evaluate the explicit role of PET in delineating gross target volumes in radiation treatment planning.

Using (CT-) PET scan interobserver variability is still seen, but it seems to be mineralised compared to conventional imaging methods.

However, PET scanning has some drawbacks. As the spatial resolution of PET is 6-7 mm, subclinical disease is not adequately detected. Margins for subclinical disease are thus still needed using PET, as in CT and MRI. The exact borders of tumours on the PET are not well defined, making visual delineation error prone. Therefore, software has been developed, which will create a contour automatically when a certain intensity or SUV value is given. The introduction of 4D-PET-CT scans will allow more accurate field delineations.

Different tracers are and will become available to identify the biological characteristics of tumours.

Molecular imaging will be part of the future of radiation treatment planning. The advances in technology in imaging technology and the development of new tracers, which can be used to evaluate in a non-invasive way biological characteristics, together with the possibility to spare more normal tissues or to escalate tumour dose, will lead to more individualized cancer treatment and hopefully to better treatment results in radiation oncology.

PET for Quantitative Molecular Imaging

A.A. Lammertsma

Department of Nuclear Medicine & PET Research
VU University Medical Centre, Amsterdam

Positron emission tomography (PET) is a tomographic imaging technique, which allows for accurate non-invasive *in vivo* measurements of regional tissue function in man. By using different tracers, a multitude of physiological, biochemical and pharmacological parameters can be measured. These include blood flow (perfusion), blood volume (vascularity), oxygen utilisation, glucose metabolism, pre- and post-synaptic receptor density and affinity, neurotransmitter release, enzyme activity, drug delivery and uptake, gene expression, etc. In fact, PET represents the most selective and sensitive (pico- to nano-molar range) method for measuring molecular pathways and interactions *in vivo*. Apart from its capacity to provide new information on human disease, PET is also important for the objective assessment of therapeutic efficacy and could play an important role in the development of new drugs. Imaging of the distribution of a tracer at some stage after intravenous injection might provide an immediate overview of relative uptake and could be useful for diagnostic purposes (e.g. staging in oncology using FDG). In many cases, however, imaging will not be sufficient. For example monitoring progression of disease, monitoring response to therapy and assessing efficacy of new drugs require some form of quantification. In other words, to fully realise the potential of PET, imaging of the tracer distribution is not sufficient. This distribution will not only depend on the parameter of interest, but also on many other confounding parameters. For example, the spatial distribution of a neuroreceptor ligand will not only depend on the number of receptors, but also on delivery, clearance and affinity of the ligand as well as on the level of non-specific binding and possibly even non-selective binding (the latter two relating to the quality of the tracer itself). In addition, vascular contributions might have to be taken into account.

To quantify specific parameters such as receptor density, tracer kinetic models are required that translate the measured regional tracer uptake and clearance into a limited number of specific tracer kinetic parameters. Presently, all tracer kinetic models that are in general use are compartmental models. Using a well designed compartmental model and non-linear regression analysis, accurate parameter estimates can be obtained, at least on a regional basis. In order to assess a molecular process with high spatial resolution (e.g. to detect heterogeneity of response), analyses should ideally be performed on a voxel-by-voxel basis, providing parametric images. Unfortunately, non-linear regression is sensitive to noise and, therefore,

less suitable for analysing (noisy) pixel curves. Several linearised methods have been proposed and could be used, but they should be validated against non-linear regression for specific applications. A practical approach is to generate parametric images whenever possible and, where needed, to follow this with non-linear regression of curves based on regional data.

The same principles apply to PET studies of laboratory animals. By using appropriate models of disease, effects due to progression of disease and those due to acute or chronic therapy can be studied separately. In addition, (quantitative) PET has a role to play in the study of knock-out and knock-in mice and rats, as it is possible to use animals as their own control. This is important as genetic modifications might lead to changes in other systems than the one being investigated. This could have consequences for the bioavailability of the radioligand used and, therefore, it might not be necessarily valid to compare results obtained in different groups of animals.

PET/MRI: A New Milestone in Multimodality Imaging

B.J. Pichler

Laboratory for Preclinical Imaging and Imaging Technology
Department of Radiology
University of Tübingen, Germany

The combination of functional and anatomical imaging technologies such as positron emission tomography (PET) and X-ray computed tomography (CT) has shown great importance in both, clinical diagnosis and preclinical research studies. The comprehensive assessment of high resolution anatomy and functional processes such as metabolism, blood flow, or receptor expression has enhanced the utilization of CT and PET, respectively. However, the radiation dose from CT is significant and CT images have only limited soft tissue contrast. Thus, current developments are concentrating on combining PET and magnetic resonance imaging (MRI) to fuse the functional information of PET with high resolution anatomical images revealing superior soft tissue contrast.

Standard PET detector technology is based on photomultiplier tubes (PMTs), detecting the weak light emitted by the scintillation crystals. However, PMTs are very sensitive against even weakest magnetic fields, disabling its use in a combined PET/MRI imaging device. In sharp contrast to PMTs, avalanche photodiodes (APDs) are very compact light detectors and can be used even in very high magnetic fields up to several Tesla¹. Thus, APDs are therefore an attractive alternative to PMTs allowing the construction of a combined PET/MRI scanner². Novel PET detector

ABSTRACTS SYMPOSIUM TER ERE VAN DE ORATIE VAN PROF. PAANS

technology based on lutetium-oxyorthosilicate (LSO) scintillation crystals and APD arrays is used for preclinical and clinical prototype PET/MRI scanners^{3,4}.

First results showed that the simultaneous acquisition of PET and MRI data is feasible. Phantom and animal studies revealed that the PET insert is literally invisible for the MRI scanner, avoiding any interference between the two systems. The benefit of the very good soft tissue contrast from MRI compared to CT will be of great value in many preclinical and clinical studies. Also the use of spectroscopic information or perfusion measurements can provide important additional information supplementing PET and MRI data.

References

1. Pichler, B. et al. Performance Test of a LSO-APD PET Module in a 9.4 Tesla Magnet. IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Issue, 1237-1239 (1998).
2. Grazioso, R., Aykac, M., Casey, M.E., G., G. & Schmand, M. APD Performance in Light Sharing PET Applications. IEEE Transactions on Nuclear Science 52, 1413-1416 (2005).
3. Pichler, B.J. et al. Performance test of an LSO-APD detector in a 7-T MRI scanner for simultaneous PET/MRI. J Nucl Med 47, 639-47 (2006).
4. Catana, C. et al. Simultaneous Acquisition of Multislice PET and MR Images: Initial Results with a MR-Compatible PET Scanner. J Nucl Med 47, 1968-76 (2006).

BOEKBESPREKING

Practical Pediatric PET Imaging

Onder redactie van Prof. Martin Charon, MD, FRCP (C)

Springer Science+Business Media, Inc.

ISBN -10: 0-387-28836-8, ISBN -13: 978-0387-28836-9

Prijs € 133,70

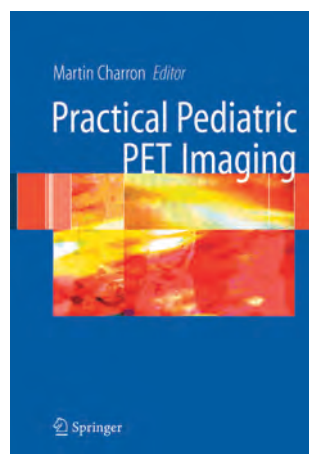
Dit boek is een handig naslagwerk voor iedere nucleair geneeskundige die zich met PET bij kinderen bezig houdt. Hedentendage wordt PET nog maar sporadisch uitgevoerd bij kinderen. Gezien het belang van PET bij met name oncologische vraagstellingen, zal het aantal PET onderzoeken ook bij kinderen over de komende jaren waarschijnlijk flink stijgen.

Het boek bestaat uit vijf delen en behandelt alle belangrijke aspecten van PET bij kinderen, het betreft puur klinische zaken, alsook nieuwe ontwikkelingen en research. Zelfs zeldzame aandoeningen, zoals infantile hyperinsulinisme, worden genoemd (en dat is geen toeval omdat PET een heel belangrijke bijdrage aan de diagnostiek van dit soort zeldzame ziekten levert). De vijf delen zijn: basale en technische aspecten van PET, oncologie, neurologie en psychiatrie, andere ziekten en een laatste deel bestaand uit een PET/CT atlas en een hoofdstuk over valkuilen en artefacten.

In het eerste deel wordt de techniek van PET besproken, wat niets nieuws oplevert ten opzichte van andere leerboeken (het maakt het boek echter wel compleet). Het gaat in dit deel echter ook om specifieke protocollen voor PET bij kinderen en ook om protocollen voor kalmering/sedatie. Dat zijn wel belangrijke dingen om even naar te kunnen kijken.

Het tweede deel over oncologie focust op de meest belangrijke indicaties voor PET bij kinderen, onder andere lymfomen, hersentumoren, neuroblastomen en bottumoren.

Het derde deel is wat compacter en op dit moment minder belangrijk voor de kliniek dan de eerste twee delen van het boek. Het behandelt aspecten van onderzoek met betrekking tot de ontwikkeling van het centraal zenuw stelsel en klinische vraagstellingen omtrent epilepsie. Beeldvorming met behulp



van neurotransmitters (bijvoorbeeld bij ADHD) en PET bij psychiatrische ziekten of neurologische ontwikkelingsstoornissen wordt eveneens aangestipt.

In het vierde deel worden de overigen indicaties voor PET bij kinderen behandeld, zoals infectie, koorts van onbekende origine, inflammatoire darmaandoeningen. Tenslotte is er nog een hoofdstuk over PET/MRI en een hoofdstuk over research betreffende PET in de pediatrie.

Het laatste deel heet weliswaar "Imaging Atlas" maar mijns inziens is dit toch een wat misleidende titel. Het is namelijk geen systematische atlas, maar een meer casuïstisch hoofdstuk met voorbeelden van PET/CT bij kinderen. Het laatste deel wordt afgesloten met een hoofdstuk dat niet specifiek over kinderen gaat, maar over artefacten en valkuilen bij PET in het algemeen.

Samenvattend kan gesteld worden dat dit een zeer interessant boek is dat een zeer mooi overzicht biedt over PET bij kinderen - een onderdeel van ons vakgebied waar de meeste nucleair geneeskundigen waarschijnlijk nog niet heel veel over weten. Ondanks dat sommige hoofdstukken niet speciaal gefocust zijn op PET bij kinderen, maakt dit het boek wel compleet. Kortom: dit is een echt "must have" boek!

Martin Gotthardt

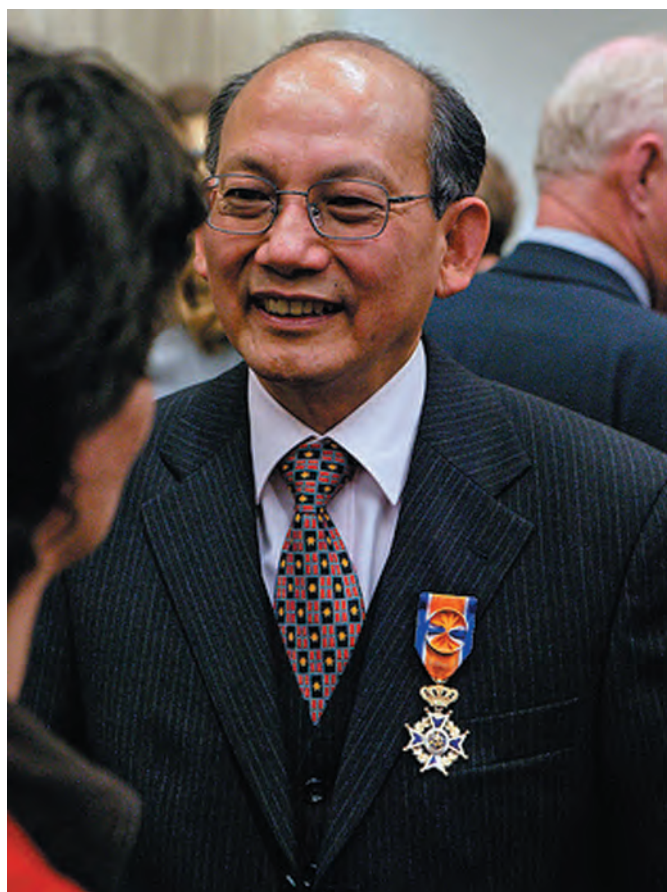
Nucleair geneeskundige UMCN St. Radboud



Koninklijke onderscheiding en bronzen Erasmus beeld voor Dr. H.Y. Oei

De Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen van onze Vereniging en de Afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Erasmus MC organiseerden op 24 november j.l. een afscheidssymposium voor Dr. H.Y. Oei. De dag begon met een openingswoord van Prof. Krenning en voordrachten van drie gastsprekers: Prof. Blaufox uit New York, Prof. Piepz uit Brussel en prof. de Jong uit Rotterdam. Prof. Hennemann zat de middagsessie voor en zorgde voor veel levendigheid en hilariteit tijdens de voordrachten van de drie kinderen Oei. Het symposium werd afgesloten door de wethouder voor Volksgezondheid, tevens Loco-burgemeester, die vergezeld werd door het lid van de Raad van Bestuur, Prof. Van der Meché. Dr. Oei werd een koninklijke onderscheiding verleend: hij werd benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau. 's Avonds werd door de rector van de universiteit het door Eric Claus ontworpen Erasmusbeeld overhandigd.

Door loco-burgemeester Kriens werd naar voren gebracht, dat Oei met deze koninklijke onderscheiding werd geëerd vanwege zijn uitzonderlijke verdiensten die niet enkel van belang waren voor het instituut waaraan hij verbonden was, maar ook nationaal en internationaal. Ook werd gememo-reerd dat Dr. Oei tot de eerste lichting nucleair geneeskundigen behoorde, die zich na erkenning van het vak in 1984 liet omschrijven van internist tot specialist in de nucleaire geneeskunde. Hij was pionier op het gebied van uniformering van werkwijzen in nucleair geneeskundige instituten. Uniformering was destijds nog geen usance, doch bleek hard nodig om in ieder willekeurig instituut tot een goed te interpreteren scintigram te kunnen komen. Daarmee wilde hij zorgen voor de kwaliteit van de uitvoering van het specialisme als geheel, alsook voor een goede stralenbescherming van de patiënt. Onder Oei's bezielende leiding als voorzitter van de Commissie Kwaliteitsbevordering, kwam de eerste uitgave van het boek "Aanbevelingen Nucleair Geneeskundige Diagnostiek" tot stand. Het boek bevat tevens de beschrijving van kwaliteitscontrole van radiofarmaca en Nucleair Geneeskundige apparatuur. Op het 25 jarig jubileumcongres van de Vereniging in oktober 1993 kon het eerste boek aan de vertegenwoordiger van de minister van Volksgezondheid, die onderzoeksprotocollen liet uitvaardigen, worden uitgereikt. Nederland liep daarmee voor op de ontwikkelingen in de Verenigde Staten. Voor de SNM werd Dr. Oei dan ook gevraagd om zitting te nemen in de consensus ontwikkeling van renografie bij renovasculaire hypertensie en renografie bij niertransplantatie. Dr. Oei was een gedreven wetenschapper en hij voelde zich sterk aangetrokken tot patiënt gebonden onderzoek. Het wetenschappelijk onderzoek van Dr. Oei speelde zich voornamelijk af op het gebied van nierziekten. In 1981 promoveerde hij in Utrecht op het proefschrift 'De betekenis van Renoscintigrafie voor de niertransplantatie'. Hij publiceerde meer dan 130 artikelen en schreef hoofdstukken voor 9 leerboeken op het terrein van de nucleaire geneeskunde. Zijn karaktereigenschap om in stilte veel werk te verzetten en zich daar niet op te laten voorstaan, is aanleiding geweest voor vele collegae om hem steeds weer te blijven consulteren en met hem samen te werken. Zo heeft hij nauwe samenwerking verleend bij de totstandkoming van een tiental proefschriften; hij was daarbij tweemaal co-promotor en meerdere malen opponent. Verder heeft hij deelgenomen aan twee onder-



zoeksprojecten van het prestigieuze fonds Ontwikkelings-geneeskunde van de Ziekenfondsraad, namelijk het onderzoek naar de klinische relevantie van peptide-receptor scintigrafie en het onderzoek Optimalisering van diagnostiek en behandeling van renovasculaire hypertensie, een landelijk multicenter trial. Hij was referent bij de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek van de Stichting voor de Technische Wetenschappen. Hij was tevens lid van de wetenschappelijke Raad van het Centraal Begeleidings Orgaan, het CBO, voor de intercollegiale toetsing. Van 1990-2005 was hij Opleider Nucleaire Geneeskunde in het Erasmus MC te Rotterdam en daarmee ook Lid van het Concilium. Het siert hem dat hij in volkomen bescheidenheid veel tot stand heeft weten te brengen.

Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Non-Radioiodine-Avid Differentiated Thyroid Carcinoma

J.J.M. Teunissen, D.J. Kwekkeboom, P.P.M. Kooij,
W.H. Bakker and E.P. Krenning

Departments of Nuclear Medicine, Internal Medicine, and Surgery,
Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Introduction: In patients with progressive metastatic (or recurrent) differentiated thyroid carcinoma (DTC) who do not respond to radioiodine therapy or do not show uptake on radioiodine scintigraphy, treatment options are few. Because these tumors may express somatostatin receptors, peptide receptor radionuclide therapy might be effective. We evaluated the therapeutic efficacy of the radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid^o (DOTA), Tyr³-octreotate (^{177}Lu -DOTATATE) in patients with DTC. The uptake of radioactivity in tumors was also studied in relation to treatment outcome.

Methods: Five patients with DTC (3 with Hürthle cell thyroid carcinoma [HCTC], 1 with papillary thyroid carcinoma [PTC], and 1 with follicular thyroid carcinoma [FTC]) were treated with 22.4–30.1 GBq of ^{177}Lu -DOTATATE. Response to therapy was evaluated with CT. Uptake on ^{177}Lu -DOTATATE scintigraphy (24 h after treatment), expressed as percentage of injected dose, was compared with uptake on pretherapy ^{111}In -octreotide scintigraphy (24 h after injection).

Results: After the last treatment with ^{177}Lu -DOTATATE, 1 patient with HCTC had stable disease as a maximum response, 1 patient with HCTC had minor remission (tumor shrinkage between 25% and 50%), and 1 patient with HCTC had partial remission (shrinkage $\geq 50\%$). The responses in PTC and FTC were stable disease and progressive disease, respectively. A decrease in serum thyroglobulin level was found in patients with HCTC. Patients with minor and partial remissions had the highest ^{177}Lu -DOTATATE-to- ^{111}In -diethylenetriamine pentaacetic acido-octreotide (^{111}In -octreotide) uptake ratios (3.2 and 2.4, respectively) whereas the other patients had uptake ratios smaller than 1.5.

Discussion: ^{177}Lu -DOTATATE therapy can be effective in patients with progressive DTC who have no therapeutic options and sufficient uptake of ^{111}In -octreotide in tumor lesions as shown on ^{111}In -octreotide scintigraphy. This finding is especially important in patients with HCTC, because they cannot benefit from radioiodine therapy because of non-iodine-avid lesions at diagnosis.

Therapy with ^{177}Lu -octreotate in Patients with Paraganglioma, Meningioma, Small Cell Lung Carcinoma and Melanoma

M. van Essen, E.P. Krenning, D.J. Kwekkeboom
Nucleaire Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

The radiolabelled somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA^o, Tyr³]-octreotate (^{177}Lu -octreotate) has mainly been used in treating patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Here we present the effects of this therapy in a small number of patients with paragangliomas, meningiomas, small cell lung carcinomas (SCLC) and melanomas.

Patients and Methods: Twelve patients with paraganglioma, 5 with meningioma, 3 with SCLC and 2 with eye melanoma were treated. The intended cumulative dose of ^{177}Lu -octreotate was 22.2 to 29.6 GBq. Effects of treatment on tumour size were evaluated using SWOG criteria.

Results: Two out of 4 patients with progressive paraganglioma had tumour regression and one had stable disease (SD). In other patients, paragangliomas were stable or progressive. One of 4 patients with progressive meningioma had SD and three patients had PD. These latter 3 patients had anaplastic, exophytic growing meningiomas and all standard treatments had failed. One patient with stable meningioma at start had SD. All patients with SCLC or melanoma died within 5 months after starting therapy because of tumour progression. Although not statistically significant, a positive trend was found between high uptake on pre-therapy somatostatin receptor scintigraphy and treatment outcome.

Conclusion: ^{177}Lu -octreotate can be effective in patients with paraganglioma and meningioma. Response rates are lower than in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Further studies are needed to confirm the treatment outcome because of the limited number of patients. ^{177}Lu -octreotate did not have anti-tumour effects in patients with SCLC and melanoma using the present treatment protocol. Results were published in J Nucl Med 2006;47:1599-1606.

Nierbescherming tijdens radionuclide therapie met radioactief gelabelde somatostatine analoga

E.J. Rolleman, R. Valkema, E.P. Krenning en M. de Jong
Afdeling Nucleaire Geneeskunde Erasmus MC Rotterdam

Peptide receptor radionuclide therapie met somatostatine analoga is een nieuwe en veelbelovende therapie voor patiënten met somatostatine receptor-positieve tumoren. Door reabsorptie en retentie van de kleine peptiden wordt een klein percentage van de toegediende radioactiviteit in de nieren opgenomen, leidend tot een aanzienlijke stralingsdosis voor de nieren. Deze nierdosis is dosis-limitierend, en ernstige nierschade is gerapporteerd. Om een zo groot mogelijke tumor-dosis zonder nierschade te bereiken, is nierbescherming nodig.

Werk uit Brussel en Rotterdam laat zien dat de biologische equivalente dosis, berekend volgens het lineair quadratische model, een betere voorspeller is van schade dan de dosis berekend met klassieke methoden. Dit model houdt rekening met het fractioneren van de totale dosis, en daardoor met herstel van toegebrachte schade. Eerdere dierexperimenten laten zien dat fractioneren inderdaad leidt tot minder functionele en histologische schade. Verder is in patiënten aangetoond dat de dosis-respons curve negatief wordt beïnvloed indien er pre-existente nierschade is door bijvoorbeeld diabetes, hypertensie en ouderdom.

Twee soorten methoden van nierbescherming worden besproken: methoden om de opname van radioactiviteit in de nieren te reduceren, en methoden die aangrijpen in de cascade van gebeurtenissen die leidt tot nierschade.

De nieropname van radioactief gelabelde somatostatine analoga vindt plaats via de multireceptor megalin, dat voornamelijk in de proximale tubulus tot expressie wordt gebracht. Methoden om de nieropname te remmen (door blokkade van megalin) zullen leiden tot een lagere opname en dus een lagere stralingsdosis voor de nieren. Infusie van positief geladen aminozuren (lysine en arginine) interfereert met de nieropname zodat een nieropname reductie van 40-50% kan worden bereikt. De plasma expander Gelofusine (bekend om remming van megalin-gemedieerde reabsorptie) resulteert in een even grote remming. De combinatie van Gelofusine met lysine is significant beter dan een van deze twee apart.

Het beïnvloeden van de cascade die leidt tot nierschade blijkt ook mogelijk. Wij hebben in ratten- studies aangetoond dat amifostine (een radioprotectief medicament,

dat vrije O₂ radicalen vangt) functionele nierschade door hoge doseringen radioactief gelabelde somatostatine analoga significant vermindert. Voorlopige data laten ook zien dat de nierschade kan worden gemoduleerd door remming van het renine-angiotensine-aldosteron systeem. De hormonen uit dit systeem promoten de schade-cascade in veel ziektebeelden.

Conclusie: in de afgelopen jaren is veel werk verzet om te komen tot nierbescherming in peptide receptor radionuclide therapie met radioactief gelabelde somatostatine analoga. Klinische toepassing van een aantal methoden heeft geresulteerd in verbetering van deze nieuwe veelbelovende therapie-modaliteit.

Kidney uptake of radiopeptides occurs via different mechanisms

M. Gotthardt¹, J. van Eerd-Vismale¹, W.J.G. Oyen¹, M. de Jong², H. Zhang³, E. Rolleman², H.R. Maecke³, M. Béhel⁴, O. Boerman¹

¹ Department of Nuclear Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

² Department of Nuclear Medicine, Erasmus University Rotterdam Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

³ Division of Radiological Chemistry, Institute of Nuclear Medicine, Department of Radiology, University Hospital, Basel, Switzerland

⁴ Department of Nuclear Medicine, University Hospital Gießen and Marburg, Campus Marburg, Marburg, Germany

Aim: Nephrotoxicity due to renal re-absorption of radio-labeled peptides is limiting the tumor dose in peptide receptor radiotherapy (PRRT). Therefore, we evaluated the ability of several agents to inhibit renal accumulation of different radiopeptides.

Methods: Male wistar rats (4/group) were injected iv. with 1 MBq of ¹¹¹In- Octreotide (OCT), -Minigastrin (MG), -Bombesin (BOM), or -Exendin (EX) together with a potential inhibitor of renal uptake (Arginine (Arg), Lysine (Lys), Poly-Glutamic acid (PGA), and Gelofusine® (GF)) or PBS as a control. 20 h p.i. organ uptake was determined as % of injected activity per gram. Lys, PGA, and GF were also combined to determine whether an additive effect could be obtained. The localization of the peptides in the kidneys was investigated by autoradiography using a phosphor imager.

Results: OCT accumulation in the kidney could be inhibited by Lys, Arg, and GF (by 40.7%-45.1%) while PGA was not effective. On the other hand, renal uptake of BO, MG, and EX could be inhibited by PGA and GF (15.4%-85.4%) while AM and Lys were ineffective. The combination of GF and Lys showed additive effects in inhibiting OCT uptake while PGA and GF had additive effects for the

ABSTRACTS AFSCHIEDSSYMPOSIUM DR. H.Y. OEI

inhibition of EX uptake. The amount of kidney uptake correlated with the number of charged amino acids. All radiopeptides were localized in the renal cortex as indicated by autoradiography.

Conclusions: inhibition of renal accumulation of the radiopeptides tested could be achieved by either Lys or PGA but not by both at the same time, indicating towards two different uptake mechanisms. These differences in renal accumulation of radiopeptides may have to do with the number of charges of a molecule. GF is the only compound which was able to inhibit renal accumulation of all radiopeptides tested. Additional experiments are needed to further elucidate these findings and to optimize inhibition of renal accumulation of radiopeptides to reduce kidney dose in PRRT.

Lineaire organisatie in het cytoskelet

Y.C.Oei¹, R.E.Carazo-Salas², A.L.Tournier², T.A.J.Duke¹

¹ Sector of Biological and Soft Systems, Department of Physics, Cavendish Laboratory, University of Cambridge

² Cell Cycle Laboratory, Cancer Research UK, London Research Institute

Lineaire structuren van gebundelde microtubuli vormen de basis van polaire organisatie in de cel. Ze stellen bijvoorbeeld organellen in de epitheelcel in staat om diens apicale en basale oppervlakken te vinden, en evenzo de centrale en perifere uiteinden van het neuron. Noch het ontstaansmechanisme, noch het mechanisme waardoor ze in stand worden gehouden wordt voldoende begrepen. De opkomst van afbeeldingstechnieken die deze structuren, door modificatie met fluorescente groepen, in vivo zichtbaar kunnen maken heeft geleid tot nieuwe inzichten in dezen. Bevindingen in het modelorganisme *Schizosaccharomyces Pombe* (spleijtgist) suggereren dat er sprake is van een proces van zelforganisatie, waarbij het stochastische groeien en krimpen van de tubuli, hun bundeling door bundeleiwitten, en hun verplaatsing door moleculaire motoren alle een significante rol spelen [*]. Om deze hypothese kwantitatief te kunnen testen, wordt een vereenvoudigde stochastische simulatie ontworpen, die onder meer inzicht kan geven in het vanuit dit model onverwachte ontstaan van polariteit.

[*] R.E.Carazo-Salas en P.Nurse, *Nature Cell Biology* 8, 2006

FDG-PET Reduces Unnecessary Hemithyroidectomies for Thyroid Nodules with Inconclusive Cytology

L.F.de Geus-Oei¹, G.F.F.M.Pieters², J.J.Bonenkamp³, A.H.Mudde⁴, C.P.Bleeker-Rovers⁴, F.H.M.Corstens⁴ and W.J.G.Oyen¹

¹ Dept. of Nuclear Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

² Dept. of Endocrinology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

³ Dept. of Surgery, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

⁴ Dept. of Internal Medicine, Slingeland Hospital, Doetinchem, The Netherlands

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is inconclusive in up to 20% of patients with solitary thyroid nodules. In these cases, hemithyroidectomy is necessary, but only 20% of the nodules prove to be thyroid carcinoma. The aim of this study was to explore the potential of FDG-PET to reduce the number of unnecessary hemithyroidectomies in the preoperative assessment of thyroid nodules with an inconclusive FNAB.

Methods: Forty-four consecutive patients, scheduled for hemithyroidectomy because of inconclusive FNAB, participated in this prospective study. FDG-PET of the thyroid region was performed before hemithyroidectomy and standardized uptake values (SUVs) were calculated. The final histopathological diagnosis served as a standard of reference.

Results: Histopathology of the surgical specimens revealed 7 well-differentiated thyroid carcinomas in 6 patients, all accumulating FDG (negative predictive value 100%). FDG accumulated in 13 of 38 benign nodules. The pre-PET probability for cancer in this study population was 14% (6/44), and the post-PET probability increased to 32% (6/19). The number of unnecessary hemithyroidectomies in a hypothetical algorithm using FDG-PET is only 30% (13/44) compared to 86% (38/44) without FDG-PET. FDG-PET reduces the number of futile hemithyroidectomies by 66% (25/38) (95% CI = 49%-80%, Fisher's exact test: $p=0.0038$). Semiquantitative analysis using SUVs did not help to further reduce this number.

Conclusion: In addition to data in the literature demonstrating accurate detection of thyroid cancer by FDG-PET, this study shows that FDG-PET should play an important role in the management of patients with inconclusive cytological diagnosis of a thyroid nodule. FDG-PET reduces the number of futile hemithyroidectomies by 66%. Although PET-scanning is a relatively costly procedure, this outweighs the costs and risks associated with unnecessary thyroid surgery.

Het dilemma van mijn vader met de autonome en toxische schildkliernodus

L.T. Dijkhorst-Oei¹, mede namens H.Y. Oei²,
D.J. Kwekkeboom², E.P. Krenning²

¹ Meander Ziekenhuis, Amersfoort

² Erasmus MC, Rotterdam

Patiënten met thyreotoxicose die voor behandeling met radioactief jodium worden aangeboden, hebben vaak thyreostatica. Bij patiënten met autonome toxische nodus (ATN) veroorzaakt een dergelijke voorbereiding echter stimulatie van paranodulair weefsel (lees: normaal schildklierweefsel) door endogeen TSH. Dit uit zich in paranodulair verhoogde opname van radioactief jodium: stapeling kan zo intens zijn dat de autonome nodus als 'koud gebied' wordt afgebeeld. Toediening van I-131 in de periode dat het paranodulair weefsel nog veel radioactief jodium opneemt, zal schade toebrengen en kan leiden tot hypothyreoidie.

In dit retrospectief onderzoek is nagegaan hoe vaak dit fenomeen voorkomt en hoe lang het duurt voordat de opname in het paranodulair weefsel weer onderdrukt wordt. Verder wordt nagegaan of er voorspellende factoren zijn en of er verschillen zijn in de 24-uurs opname.

De gegevens zijn verkregen bij 113 patiënten met ATN die tussen van 1990 tot en met 1999 met I-131 werden behandeld in Erasmus MC. Achtenveertig kregen voor de behandeling geen thyreostatica (Groep A), de overige 65 patiënten wel, vrijwel bij iedereen in de vorm van Strumazol en meestal in combinatie met levothyroxine (Groep B). Het verschil in leeftijd was niet significant (Groep A gemiddeld 57,3, spreiding 15-86 jaar; Groep B gemiddeld 59,0, spreiding 15-83 jaar). Bij alle patiënten werd voor de I-131 therapie een schildklierscan met behulp van 19 MBq 123-natriumjodide en een gammacamera met schildklier collimator (parallel hole) vervaardigd. Levothyroxine en thyreostaticum werden gestaakt respectievelijk 4 weken en 5 dagen voor de toediening van I-123. Alle schildklierscans werden retrospectief beoordeeld op de mate van stapeling in het paranodulair weefsel. Deze werd ingedeeld in 5 gradaties:

- graad 0 - geen stapeling;
- graad 1 - weinig stapeling;
- graad 2 - meer stapeling dan in graad 1, doch duidelijk minder intens dan in de nodus zelf;
- graad 3 - de stapeling in het normale weefsel is even intens als in de nodus;
- graad 4 - de stapeling in het normale weefsel is intenser dan in de nodus.

De bevindingen zijn getoond in de tabel.

	Graad 0	Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4
Groep A	22	17	9	0	0
Groep B	7	20	16	13	9

Volledige onderdrukking van het paranodulair weefsel vond vaker plaats bij groep A (22 van 48) dan bij groep B (7 van 65). Bij groep B werd bovendien graad 3 en graad 4 stapeling waargenomen, hetgeen bij groep A niet voorkwam. Graad 2 stapeling werd bij groep B (16 van 65) vaker waargenomen dan bij groep A (9 van 48). Het verschil is significant.

De 24-uurs uptake is significant hoger in groep B vs groep A: $50,7 \pm 14,7\%$ vs $33,7 \pm 12,5\%$ ($p < 0,0001$) en daalt naarmate thyreostatica langer gestaakt zijn. Deze verhoogde 24-uurs uptake is deels onafhankelijk van graad van paranodulair jodiumstapeling.

Bij 24 patiënten uit groep B met graad 2-4 paranodulair stapeling werd de behandeling uitgesteld en de scan herhaald. Indien 1 tot 3 weken later naar de mening van de clinicus nog teveel stapeling in de normale kwab gezien, dan werd de diagnostische scan na 1-2 weken wederom herhaald. Bij allen nam de gradatie van stapeling na 1-8 weken (mediaan 2) uitstel af tot graad 0-2. Bovendien werd er altijd een daling in de 24-uursopname door de gehele schildklier, inclusief nodus, waargenomen.

Er werd geen relatie van dit fenomeen met leeftijd of geslacht gevonden. De meeste patiënten gebruikten 30 mg Strumazol in combinatie met 100 µg levothyroxine. Bij alle patiënten met graad 2,3 of 4 stapeling van wie TSH/FT4 bekend was ten tijde van de schildklierscintigrafie, was er sprake van euthyreoidie.

Conclusie: Bij ATN werd 5 dagen na staken van thyreostatica vaak paranodulair jodiumstapeling waargenomen; ca 30% met graad 3 of 4 stapeling. Verdwijnen van jodiumstapeling in het paranodulair weefsel kan weken duren na het staken van Strumazol. Dit moet in overweging genomen worden bij het kiezen van het tijdstip van I-131 therapie. De 24-uurs opname van jodium in de schildklier inclusief de nodus is hoger onder behandeling van Strumazol. Het bestaan van euthyreoidie bij alle patiënten met paranodulair stapeling graad 2-4 ondersteunt de hypothese dat dit fenomeen veroorzaakt wordt door stimulatie van endogeen TSH.

Non-Hodgkin Lymfoom intracerebraal en testiculair

S.M.E.A.A. Jap-A-Joe¹, R.J. Bennink¹, BLF van Eck-Smit¹

¹Afdeling Nucleaire Geneeskunde,
Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Een 71-jarige man was recent betrokken bij een auto ongeluk. Dit ongeluk was het gevolg van een wegraking veroorzaakt door sinusbradycardie en AV-blok. Om herhaling te voorkomen werd een pacemaker geïmplant. Enkele maanden later ontwikkelde hij wederom een wegraking, dit keer gepaard gaande met een afhangende mondhoek links, een slepend linker been en hoofdpijn. Er werd een CT scan (Fig 1) vervaardigd waarop een ruimte-innemend proces rechts temporaal te zien was omringd door oedeem.

De werkdiagnose werd gesteld op meningioom waarop gestart werd met dexamethason. De patiënt werd naar het AMC doorverwezen en ingepland voor OK ter verwijdering van het meningioom. Op de pre-operatieve CT-scan van het brein werd echter een sterke afname van het primaire proces gezien. Omdat dit niet past bij de diagnose van meningioom rees het vermoeden op een lymfoom. Ter evaluatie van de uitgebreidheid van de aandoening werd een ⁶⁷Ga whole-body scan (Fig 2) met aanvullende SPECT-CT van het hoofd/halsgebied (Fig 3) gemaakt.

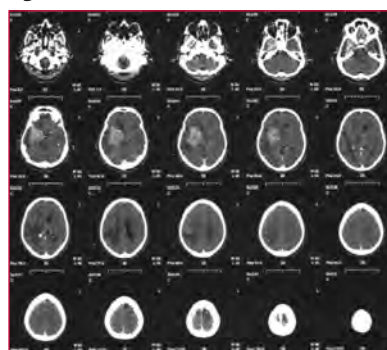
Deze beelden toonden focaal verhoogde stapeling van ⁶⁷Ga-citraat rechts temporaal en in de testikels. Bovendien was er diffuus licht verhoogde ⁶⁷Ga in de longen (rechts meer uitgesproken links). De conclusie luidde: beeld passend bij lymfoom lokalisatie rechts temporaal en testiculair. Het beeld van de longen leek meer te passen bij een interstitiele longafwijking e.c.i.. Vervolgens toonde een echo van de testes (Fig 4) scherp afgrensbare testikels zonder massawerking met echo-arme lesies met een maximale diameter 1,9 x 1,8 cm rechtszijdig.

Uit histopathologisch onderzoek van de testis rechts bleek er sprake te zijn van een diffuus grootcellig B-cel Non-Hodgkin lymfoom. Overig stadieringsonderzoek toonden geen nieuwe gezichtspunten.

Conclusie:

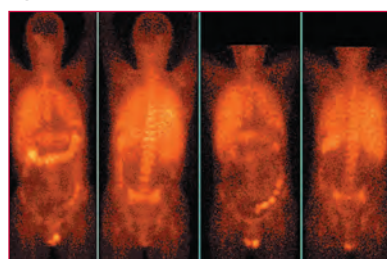
71-jarige patiënt bekend met een diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin-lymfoom in testis en intracerebraal. Patient onderging vervolgens chemotherapie volgens EORTC protocol 26952 (Methotrexaat, procarbazine, methylprednisolon), Methotrexaat intrathecaal en locale radiotherapie van de hersenen.

Figuur 1



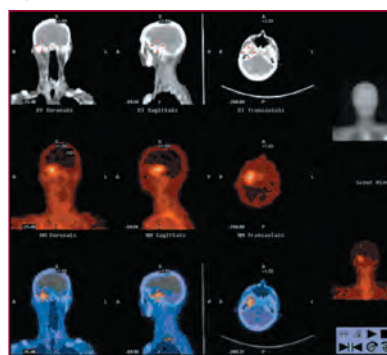
CT-brein na contrast toont een groot inhomogeen aankleurend ruimte-innemend proces rechts temporaal met een hypodens gebied parietaal en temporaal rechts beeld passend meningioom met oedeem. Niet goed ontplooiende zijventrikel rechts en shift van de mediane structuren naar links.

Figuur 2



⁶⁷Ga-citraat whole body scan 2- en 5 dagen post injectie toont pathologische stapeling rechts ter hoogte van de orbita, in de testikels en diffuus verhoogde stapeling in de longen (rechts meer dan links). Fysiologische uptake in neusslijmvlies, beenmerg, lever en darmen.

Figuur 3



⁶⁷Ga SPECT-CT van het hoofd/hals gebied 2 dagen post injectie toont pathologie rechts temporaal.

Figuur 4



Echo testis toont beiderzijds scherp afgrensbare testikels zonder massawerking. In de rechter testikel bevinden zich twee laesies waarvan grootste een diameter heeft van 1,9 bij 1,8 cm en links meerdere kleine lesies. Beeld verdacht voor lymfoom lokalisaties.

Nucleaire geneeskunde in het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch

Roel Claessens, specialist-manager, Jos Kuenen, MNW, Noud Renders, klinisch fysicus

De wortels van de nucleaire geneeskunde in de regio 's-Hertogenbosch gaan terug naar de psychiatrische inrichting Voorburg te Vught. Hier onderkende de internist dr. Anton Kooman al in de zestiger jaren van de vorige eeuw de mogelijkheden van onderzoek met radionucliden ten behoeve van psychiatrische en andere patiënten. Voortvarend pakte hij de zaken aan en hij omringde zich al vroeg met een multidisciplinair team. Aanvankelijk werden externe deskundigen (een fysicus en een mathematicus) opgenomen in een beleidsteam dat maandelijks bijeen kwam om tijdens en na een goed diner de ontwikkelingen in de isotopendiagnostiek te bespreken. Al snel werden een chemicus (Hans Tertoolen) en een fysicus (Luciën Lo A Njoe) in vaste dienst aangetrokken. Kooman was een man van veel contacten en zo kwam het dat in samenwerking met de groep van professor Henk Hagedoorn van de TU te Eindhoven in Vught voor het eerst in Nederland I-123 werd toegepast.

Na het vroegtijdige overlijden van Kooman in 1980 werden de medische zaken overgenomen door Jan Leijtens. Noud Renders werd aangesteld als klinisch fysicus. Omdat de psychiatrische inrichting Voorburg evenals het Groot Ziekengasthuis (GZG) in 's-Hertogenbosch deel uit maakte van de stichting De Godshuizen, lag het voor de hand dat patiënten uit het GZG, waar men geen afdeling Nucleaire Geneeskunde had naar Vught werden verwezen voor nucleair geneeskundig onderzoek. De andere ziekenhuizen in Den Bosch (Willem Alexander en Carolus) en de ziekenhuizen in Oss en Veghel beschikten evenmin over een afdeling nucleaire geneeskunde en verwezen hun patiënten ook door, waardoor het 'Isotopenlab' te Vught een regionale functie verwierf. Klinische patiënten werden per ambulance gebracht en weer opgehaald. Leijtens en Renders onderkenden de bezwaren die aan deze constructie kleefden en hebben zich sterk gemaakt om de nucleaire geneeskunde een plaats te geven binnen een algemeen ziekenhuis in Den Bosch. In 1987 vond de verhuizing plaats naar het GZG waar de nucleaire geneeskunde een plaatsje kreeg in de onderverdieping naast de afdeling radiologie.

In de jaren die volgden werd een inhaalslag gemaakt en de afdeling integreerde binnen het Groot Ziekengasthuis. De daarmee samenhangende voorspoedige groei leidde in 1996 tot de aanstelling van Peter Barneveld als tweede nucleair geneeskundige. De volgende jaren werden gekenmerkt door gezondheidsproblemen van Jan Leijtens, wat uiteindelijk in 2000 leidde tot zijn voortijdige vertrek. De afdeling moest in die jaren vaak een beroep doen op waarnemers.

In 2000 arriveerde Roel Claessens, die als specialist-manager de plaats van Jan Leijtens overnam. In datzelfde jaar begon de afdeling met poliklinische schildklierbehandelingen. In 2001 werd een therapiekamer in gebruik genomen voor behandelingen met maximaal 7500 MBq I-131. Ook in 2001 werd de derde gammacamera in gebruik genomen. In 2002 werd

begonnen met PET onderzoek met FDG met behulp van een mobiele PET scanner. In 2005 werd Corneline Hoekstra aangetrokken als derde nucleair geneeskundige. In datzelfde jaar werd de mobiele PET scanner ingeruild voor een mobiele PET/CT scanner en onlangs werd de eigen PET/CT scanner geïnstalleerd. Inmiddels zijn er in 's-Hertogenbosch al meer dan 1700 patiënten met FDG PET onderzocht.

Het verzorgingsgebied omvat momenteel circa 700.000 inwoners.

De afdeling heeft intussen de plannen afgerond voor de nieuwbouw die in 2010 in gebruik zal worden genomen. De afdeling zal dan niet langer in de onderverdieping gehuisvest zijn, maar op de begane grond op dezelfde etage als de radiologie en de meeste poliklinieken. Het aantal therapiekamers zal worden uitgebreid tot vier.

De nucleaire geneeskunde in 's-Hertogenbosch is momenteel een middelgrote afdeling waar het vak in de ruimste zin wordt beoefend. Momenteel hebben we de beschikking over twee twee-kops gammacamera's, een enkelkopcamera en een 16 slice PET/CT scanner. Er is een goed geoutilleerd hotlab. Alle gangbare verrichtingen worden uitgevoerd inclusief therapie. De afdeling is vergaand gedigitaliseerd (röntgen-informatiesysteem, PACS, dicteren met spraakherkenning). Er werken drie nucleair geneeskundigen (2,6 fte), een part-time klinisch fysicus (0,4 fte), een part-time apotheker (0,2 fte), zeven MNW'ers (7 fte), drie part-time apothekersassistenten (0,25 fte) en drie secretaresses (2,7 fte). Binnen de afdeling werkt ook een dualstudent, die grotendeels in de praktijk en deels op school het vak van medisch nucleair werker wordt bijgebracht. Er is een vacature voor een unit-hoofd (1 fte). Sinds 2003 wordt de opleidingsplaats voor een klinisch fysicus in het JKB bezet door een kandidaat met specialisatie richting nucleaire geneeskunde.



'Het team' van het Jeroen Bosch Ziekenhuis

Er is een goede samenwerking in het ziekenhuis met de radiologie, wat onder andere tot uiting kwam bij de aanschaf van twee CT-scanners en een PET/CT. Gezamenlijk werd een keuze gemaakt voor apparatuur van één bepaald merk. De nucleaire geneeskunde speelde hierbij bepaald geen ondergeschikte rol. Voor de planning van onderzoeken en voor beeldopslag en -distributie wordt gebruik gemaakt van dezelfde systemen, deels met een specifieke inrichting passend bij de eigenheid van de beide afdelingen. Ook voor de toekomst

staan gezamenlijke projecten op de agenda. De samenwerking met andere ziekenhuisafdelingen zoals interne geneeskunde, chirurgie, longziekten en cardiologie is eveneens uitstekend. Er zijn gezamenlijke patiënten-besprekingen en er wordt gezamenlijk wetenschappelijk onderzoek verricht.

Vermeldenswaard is ook de goede samenwerking met het Integraal Kankercentrum Zuid (IKZ), wat heeft geleid tot de voorspoedige introductie van positronemissietomografie in Brabant. De belangrijke rol van het IKZ bij het realiseren van PET voor de regio kwam onder andere tot uiting bij het overtuigen van de ziektekostenverzekeraars en bij het organiseren van scholing van nucleair geneeskundigen en aanvragers op het terrein van PET. Het IKZ heeft daartoe de nodige consultants benoemd.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde in het Jeroen Bosch ziekenhuis lijkt nu in rustiger vaarwater te komen, waardoor er meer tijd vrij kan worden gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek. De afdeling is betrokken bij enkele landelijke multi-center trials waarbij PET een rol speelt. Er wordt ook bekeken of PET/CT kan worden ingezet bij hartonderzoek. Daarbij wordt gedacht aan fusie van PET en CT beelden. De aanwezigheid van twee 64-slice CT-scanners in het JBZ vormt hierbij een extra aansporing.

AANKONDIGINGEN

First announcement

Molecular Imaging for Diagnosis and Prediction of Treatment Outcome

International Symposium on the Occasion of 30 Years of PET in Groningen
University Medical Center of Groningen
Groningen, The Netherlands
September 13-14, 2007



Confirmed international speakers:

A.Abi-Dargham (New York), R.P.Baum (Bad Berka), F.Bengel (Baltimore),
D.J.Brooks (London), I.Carrion (Barcelona), V.J.Cunningham (Cambridge),
A.Cunco (Napoli), W.Enghardt (Dresden), K.Herholz (Manchester),
H.Herschman (Los Angeles), L.Hofstra (Maastricht), P.L.Jager (Hamilton),
H.Minn (Tartu), S.N.Reske (Ulm), S.Stroobants (Leuven), C.van de Wiele (Gent)

A fee of € 100,- will be charged to attendees to cover part of the expenses of the symposium and the symposium dinner

Attendees can submit poster abstracts (less than 300 words not including author names and affiliations) by e-mail until June 15, 2007. The 3 best posters will be eligible for a prize and will be orally presented. If you would like to receive a printed second announcement, register early, or submit a poster, please send an e-mail message with your personal details to:
symposium@pet.umcg.nl

We are looking forward to meeting you in Groningen

ENC2007
European Nuclear Conference
16-19 September 2007, Brussels, Belgium



ENC2007

First Announcement and Call for Papers

Scientific ideas can either generate confidence or confuse. Technological applications based on such ideas may bring benefit to our society but can also divide people based on their values and concerns.

Applications of nuclear technology, whether mature or innovative, are today again at the centre of scientific and societal debate about energy policy and climate change. In addition, although different in character, nuclear applications in medical and energy production technologies share the context of risk governance and risk perception. It is clear that research in both fields can lead to a cross-fertilisation of ideas when it comes to developing a deeper understanding of how technology impacts upon our society and vice versa.

The European Nuclear Conference 2007 (ENC2007) will provide a platform for sharing knowledge and insight on the latest developments in nuclear research and its applications, and aims to seek synergy among scientists, industry representatives, policy makers and citizens on the various issues at stake. In this sense, ENC2007 welcomes contributions related to state-of-the-art R&D on the following subjects:

- new reactor and energy technologies;
- the nuclear fuel cycle (including waste, transport, dismantling and partitioning & transmutation);
- nuclear operations;
- medical applications;
- human resources and education and training; and
- socio-economic, political and ethical considerations.

In the spirit of the multidisciplinary approach of ENC2007, contributors are encouraged to send in work that appeals to crossover thinking and context exploring. The programme format of the conference is designed to facilitate these dynamics to the maximum effect.

ENC2007 is organised by the European Nuclear Society and will take place at the campus of the Vrije Universiteit Brussel, Belgium, and this from 16 to 19 September 2007. Mark your diaries and be a part of it! Send your abstracts to enc2007@euronuclear.org before 31 January 2007.

www.enc2007.org

In cooperation with the Belgian Nuclear Society In association with the American Nuclear Society



inspire yourself. and others

MEDEDELINGEN UIT DE VERENIGINGEN

**Bureau NVNG**

E-mail: nvng@vvaa.nl
 Telefoon: (030) 2474332
 Fax: (030) 2474439

De samenstelling van het bestuur van de NVNG is thans:

Dr. J.F. Verzijlbergen, voorzitter
 Drs. A.J.M. Rijnders, vice-voorzitter
 Prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit, secretaris onderwijs en wetenschap
 Prof.dr. A.M.J. Paans, secretaris maatschappelijke zaken
 Dr. N.H. Hendrikse, penningmeester

Adreswijzigingen van NVNG-leden

• Dr. B. Keizer
Nieuw werkadres:
 Erasmus MC
 Afd. Nucleaire Geneeskunde
 Dr. Molenwaterplein 40, 3015 GD ROTTERDAM
 Telefoon: 010-4635963, E-mail: b.dekeizer@erasmusmc.nl

• Prof.dr. P.P. van Rijk
Nieuw werkadres per 01-01-2007:
 Ziekenhuis Gelderse Vallei
 Afd. Nucleaire Geneeskunde
 Postbus 9025, 6710 HN EDE
 Telefoon: 0318-435998, E-mail: rijkp@zgv.nl

Nieuwe NVNG-leden per 1 januari 2007

• Drs. I. Albutaihi
Werkadres:
 Leids Universitair Medisch Centrum
 Afdeling Nucleaire Geneeskunde C4-Q
 Postbus 9600, 2500 RC LEIDEN

• Drs. R.T. van Dellen
Werkadres:
 Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Zuider
 Ziekenhuis Apotheek
 Postbus 9100, 3007 AC ROTTERDAM
 Telefoon: 010-2911315, E-mail: DellenR@MCRZ.nl

• Drs. F. Gemmel
Werkadres:
 Medisch Centrum Leeuwarden
 Afdeling Nucleaire Geneeskunde
 Borniastraat 34, 8934 AD LEEUWARDEN
 Telefoon: 058-2888444, E-mail: filip.gemmel@kcl.znb.nl

• Drs. A.J.J. Habets
Werkadres:
 Academisch Ziekenhuis Maastricht
 Afdeling Nucleaire Geneeskunde
 P. Debyelaan 25, 6202 AZ MAASTRICHT,
 Telefoon: 043-3876543

• Dr.ir. L. Poot
Werkadres:
 Isala Klinieken
 Afdeling Klinische Fysica
 Postbus 10400, 8000 GK ZWOLLE
 Telefoon: 038-4247312, E-mail: l.poot@isala.nl

• Dr.ir. A.T.M. Willemsen
Werkadres:
 UMC Groningen
 Afdeling Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming
 Postbus 30001, 9700 RB GRONINGEN
 Telefoon: 050-3613311, E-mail: a.t.m.willemsen@pet.umcg.nl

Beëindiging lidmaatschap NVNG per 1 januari 2007

J.P.M. Jaspers,
 Dr. M.G. Niemeijer,
 Drs. H.G. Riedstra-van Gent,
 Drs. M.A. Tervoort,
 Dr.ir. A.F.M. Verbraak



Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming en Radiotherapie (NVMBR)
 Catharijnesingel 73
 3511 GM Utrecht

Telefoon: +31(0)30-2318842
 Fax: +31(0)30-2321362

E-mail: info@nvmb.nl
 Internet: www.nvmb.nl

Hoofdbestuur

Dagelijks hoofdbestuur:
 Fred Felderhof, voorzitter
 Dirk Prins, penningmeester
 Wim Dankart, vice-voorzitter en secretaris

Overige leden:
 Marijke Eijkemans, voorzitter sectie Echografie
 Iris v.d. Heuvel, voorzitter sectie Nucleaire geneeskunde
 Cocky Heemskerk, voorzitter sectie Radiologie
 Guus Veenendaal, voorzitter sectie Radiotherapie
 John Coret, voorzitter Regioraad

Nascholing
 Medisch Nucleair Werker 2007
 Jaarbeurscongrescentrum te Utrecht
 8 mei en 13 september - Erfelijkheid
 24 mei en 30 oktober - Sentinel Node

COLOFON

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr 1, maart 2007

Uitgever

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonsweg 128a
6086 AJ Neer
T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53
E info@kloosterhof.nl
I www.kloosterhof.nl



Hoofredacteuren

mw. drs. L.F. de Geus-Oei
dr. P. van Urk
E redactie@sbng.nl

Redactie

dr. R. Boellaard
mw. drs. F. Celik
J. van den Hurck
dr. J. Roland
mw. dr. L.J.M. Rijks
dr. H. Stevens
J. de Swart
mw. J. Tjoa
drs. F.A. van der Weel

Bureau redactie

ir. Loes Helwegen
T 0475 59 71 52
E redactie@sbng.nl
E loes@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Eric Vullers
T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53
Het volgende nummer verschijnt in juni;
advertenties voor dit nummer dienen
voor 12 mei 2007 te worden aangeleverd.

Vormgeving

Grafitext, Velp
E info@grafitext.nl

Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten
beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor
Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen
geldt een abonnementsprijs van € 45,00 per jaar;
studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW
en verzendkosten). Opgave en informatie over
abonnementen en losse nummers (€ 13,50)
bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij,
telefoon 0475 59 71 51.

Verschijningsdata, jaargang 29

Nummer 2 20 juni 2007
Nummer 3 19 september 2007
Nummer 4 12 december 2007

Jaargang 30

Nummer 1 8 maart 2008

Aanleveren kopij, jaargang 29

Nummer 2 1 april 2007
Nummer 3 1 juli 2007
Nummer 4 1 oktober 2007

Jaargang 30

Nummer 1 2 januari 2008

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit
tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever
onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de
door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren,
als bedoeld in Artikel 17, lid 2, der Auteurswet 1912
en in het KB van 20-7-1974 (stb. 351) en artikel 16b
der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen
exploiteren door en overeenkomstig de
Reglementen van de Stichting Reprerecht te
Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk
voorbehoud van de kant van de auteur.

AGENDA

Cursus- en congresagenda

2007

PET/CT - A User's Guide. 30 april – 2 mei 2007, St Thomas' Hospital, London.
Info: liz.webb@kcl.ac.uk

8th International Conference of Nuclear Cardiology-ICNC. April 29, 2007 - May
02, 2007. Info: <http://www.icnc8.org/>

**37th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of
Nuclear Medicine.** April 28, 2007 - May 01, 2007. Adelaide Convention Centre,
Adelaide, Australia. Info: <http://www.icms.com.au/anzsnm2007>

SBMN-BGNG Symposium - Spa 2007, 4-6 mei, Casino Spa, België.

Society of Nuclear Medicine 54th Annual Meeting. Washington, DC, 2-6 juni
2007. Info: <http://www.snm.org>

Nuclear Cardiology. 14 -16 juni 2007. European Heart House, Sophia Antipolis
Cedex, France. Info:
<http://www.escardio.org/congresses/courses/EducationalProgramme/>

Frontline of PET-CT Image Interpretation, Lebanon, New Hampshire,
July 23-25, Dartmouth-Hitchcock Medical Center. Info: www.hitchcock.org

**17th IFCC-FECC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory
Medicine,** 60th National Congress of the Netherlands Society for Clinical Chemistry
and Laboratory Medicine. 3-7 June 2007, RAI Congress Centre Amsterdam.
Information: <http://www.ams2007.org/>

2nd International Conference on Radiopharmaceutical Therapy, ICRT-2007.
September 03 - 07, 2007. Ulaanbaatar, Mongolia. Info: www.eanm.org

**ASNC 2007 12th Annual Scientific Session of the American Society of Nuclear
Cardiology.** 6-9 september, San Diego, California, USA. Info: www.asnc.org.

Molecular Imaging Joint Conference. Providence, Rhode Island, USA, September
8-11, 2007. Info: www.ami-imaging.org/

**The 12th Annual Scientific Session of the American Society of Nuclear
Cardiology.** September 6 - 9, 2007 in San Diego. Info: www.asnc.org

20th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine.
Copenhagen, Denmark. 13-17 October 2007. Informatie: www.eanm.org

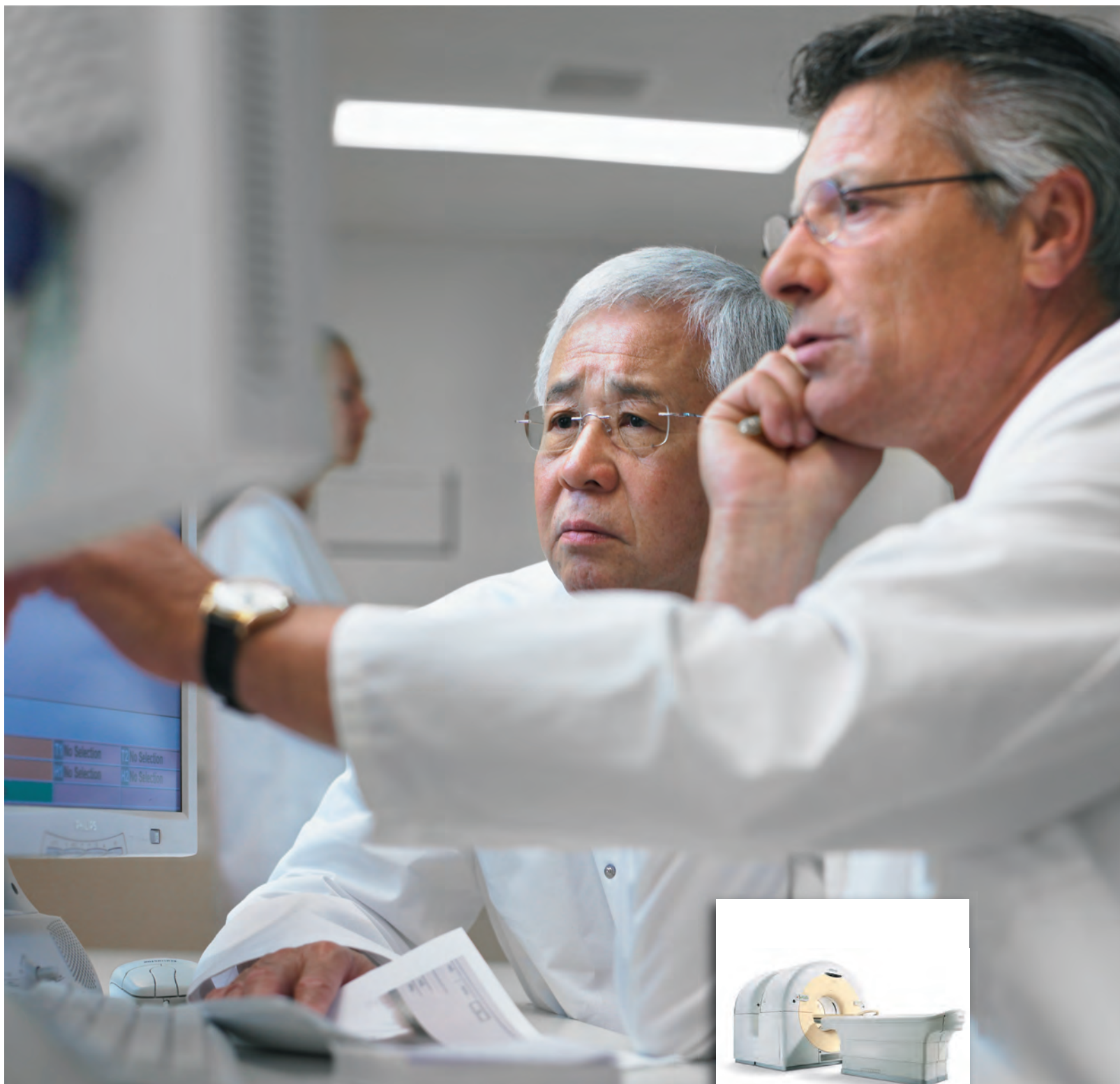
Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijziging in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor
Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats worden doorgegeven.

Adreswijziging moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden
door gegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden
van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun
respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen voor het door geven
van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.

Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de pen-
ningmeester van de St. ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde gemeld worden:
SBNG, tav. Penningmeester | Nieuwe Parklaan 112 | 2587 BW Den Haag
of per E-mail: penningmeester@sbng.nl

Met vriendelijke groet, Koos Blokland



GEMINI TF PET/CT with TruFlight technology. Perfect for every body.

By capturing the time difference between coincident photon detection, Philips TruFlight technology acquires and processes data in a totally different way.

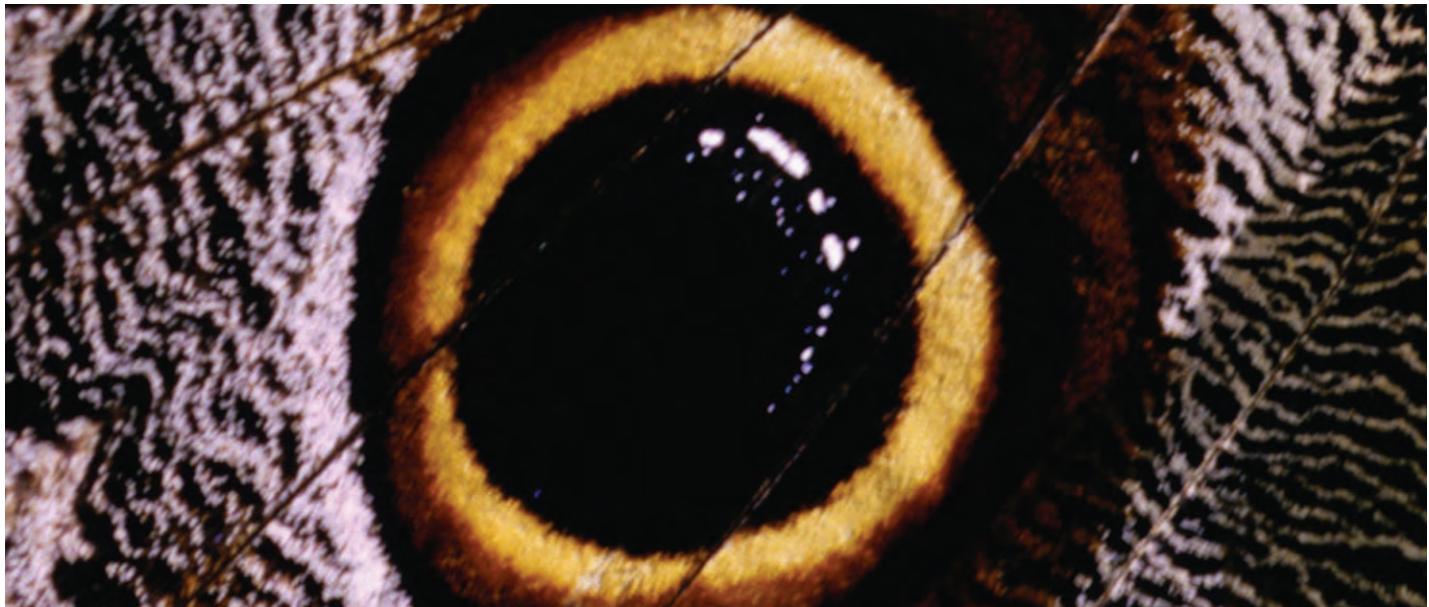
Philips is the first to market with a PET/CT system that features the time of flight PET imaging. It helps you see more than ever. Perform whole-body PET scans in less than 10 minutes, visualize smaller lesions with unprecedented confidence through quantifiable improvements in image accuracy and sensitivity – regardless of patient size and increase your patient's comfort with GEMINI TF open gantry design. It just makes sense.

To find out more, visit our web site.

www.medical.philips.com

PHILIPS
sense and simplicity

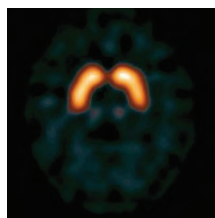
GE Healthcare



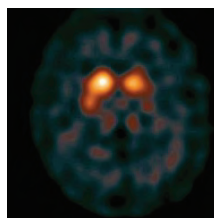
Bird of prey or butterfly?

DaTSCAN

Completes the clinical picture



Essential Tremor



Early stage
Parkinson's Disease



GE imagination at work

DaTSCAN™
IOFLUPANE (¹²³I)

PRESCRIBING INFORMATION. DaTSCAN™ ioflupane (¹²³I)

Please refer to full national Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Indications and approvals may vary in different countries. Further information available on request. **PRESENTATION** Vials containing 185 MBq or 370 MBq ioflupane (¹²³I) at reference time. **INDICATIONS** Detecting loss of functional dopaminergic neuron terminals in the striatum of patients with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes in order to help differentiate Essential Tremor from Parkinsonian Syndromes related to idiopathic Parkinson's Disease (PD), Multiple System Atrophy (MSA), Progressive Supranuclear Palsy (PSP). DaTSCAN is unable to discriminate between PD, MSA and PSP. **DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** DaTSCAN is a 5% (v/v) ethanolic solution for intravenous injection and should be used without dilution. Clinical efficiency has been demonstrated across the range of 111-185 MBq; do not use outside this range. Appropriate thyroid blocking treatment must be given prior to and post injection of DaTSCAN. SPECT imaging should take place 3-6 hours after injection of DaTSCAN. DaTSCAN is not recommended for use in children or adolescents. For use in patients referred by physicians experienced in the management of movement disorders. See SPC. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy and in patients with hypersensitivity to iodide or any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS Radiopharmaceuticals should only be used by qualified personnel with appropriate government authorisation and should be prepared using aseptic and radiological precautions. DaTSCAN is not recommended in moderate to severe renal or hepatic impairment. **INTERACTIONS** Consider current medication. Medicines that bind to the dopamine transporter may interfere with diagnosis; these include amphetamine, benzatropine, bupropion, cocaine, mazindol, methylphenidate, phentermine and sertraline. Drugs shown during clinical trials not to interfere with DaTSCAN imaging include amantadine, trihexyphenidyl, budipine, levodopa, metoprolol, primidone, propranolol and selegiline. Dopamine agonists and antagonists acting on the post-synaptic dopamine receptors are not expected to interfere with DaTSCAN imaging and can therefore be continued if desired. **PREGNANCY AND LACTATION** Contraindicated in pregnancy. Information should be sought about pregnancy from women of child bearing potential. A woman who has missed her period should be assumed to be pregnant. If administration to a breast feeding woman is necessary, substitute formula feeding for breast feeding. **UNDESIRABLE EFFECTS** No serious adverse effects have been reported. Common side effects include headache, vertigo and increased appetite and formication. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for hereditary

defects and must be kept as low as reasonably achievable. Intense pain on injection has been reported uncommonly following administration into small veins. **DOSIMETRY** Effective dose from 185 MBq is 4.35 mSv. **OVERDOSE** Encourage frequent micturition and defecation. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Amersham plc, Little Chalfont, Bucks, UK. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** EU/1/00/135/001 and EU/1/00/135/002. **DATE OF REVISION OF TEXT** 11 October 2004. **REFERENCE** 1. Catafau A and Tolosa E. Mov Disord 2004

© 2005 General Electric Company - All rights reserved.
GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company.

DaTSCAN is a trademark of GE Healthcare Limited.
GE Healthcare, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire,
England HP7 9NA
www.gehealthcare.com

4-2005 JB1377/MB001182/OS