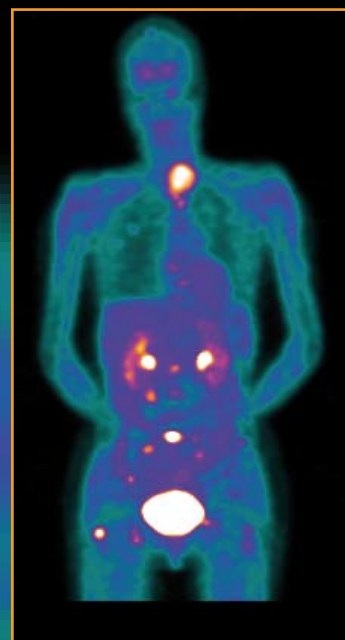


30e jaargang 2008 nummer 2 issn 1381 - 4842

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



**Functional Imaging of
neuroendocrine tumours**

Broken heart: a case report

Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen



COVIDIEN

Formerly Tyco Healthcare/Mallinckrodt

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

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):iv1-iv16

For specific prescribing information of your country consult the local COVIDIEN office or its representative.

MALLINCKRODT MEDICAL BV
a Covidien company

Westerduinweg 3
1755 ZG Petten, The Netherlands
Telephone +31(0) 224 567890
Fax +31(0) 224 567008
E-mail info.nuclear@covidien.com

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. | **Posology and method of administration:** The dose for planar scintigraphy is 110 MBq in one single intravenous injection. Careful administration is necessary to avoid paravascular 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 bodyweight. | **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., Westerduinweg 3, 1755 LE Petten, The Netherlands

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Functional imaging of neuroendocrine tumours 61

Dr. A.N.A van der Horst-Schrivers

Broken haert: a case report 68

Drs. F.M. van der Zant

Waar komt het toekomstig technetium vandaan? 72

Dr. M.C. Duijvestijn

Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen 74

Dr. J.W. van Isselt

Ambassadeur van de puntjes op de i 78

Ir. A. Eek

PROEFSCHRIFT

Tracer development for detection and characterization of neuroendocrine tumors with PET 80

Dr. O.C. Neels

Metabolic PET Tracers for Neuroendocrine tumors 83

Dr. K.P. Koopmans

MOET JE NOU EENS KIJKEN

¹⁸F-FDG-PET/CT bij een patiënt met chronische lymfatische leukemie 86

DIENST IN DE KIJKER

Catharina-ziekenhuis Eindhoven 88

Auteursinstructies 90

Mededelingen uit de verenigingen 97

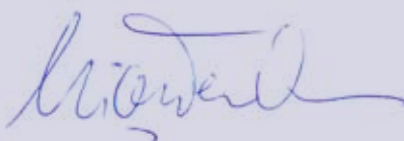
Cursus- en Congresagenda 98

Oranjegevoel

Om maar meteen met de deur in huis te vallen: als het aan ons ligt zult u zich deze zomer niet vervelen. Daarmee doel ik natuurlijk niet op de vele sportevenementen die op Europees en mondiaal niveau worden gehouden waardoor supermarkten en soms complete straten van kleur verschieten. Nee, hiermee doel ik op deze zeer interessante editie van ons vakblad, een uitgave met als hoofdthema neuroendocriene tumoren. Het toeval wil namelijk dat ook neuroendocriene tumoren oranje op kunnen lichten. Wij hebben de experts uit Groningen bereid bevonden een overzichtsartikel te schrijven met betrekking tot dit thema, waarbij het accent gelegd wordt op neuroendocriene tumoren van dunne darm en pancreas, medullair schildklier carcinoom, feochromocytomen en paragangliomen. Hieraan verwant vindt u twee besprekingen van proefschriften uit Groningen, van Oliver Neels en Klaas Pieter Koopmans, die over de ontwikkelingen van nieuwe PET-tracers voor de beeldvorming van neuroendocriene tumoren rapporteren. Zij bestudeerden het biochemisch gedrag en de diagnostische waarde van deze nieuwe PET-tracers. U kunt lezen over ¹⁸F-DOPA, volgens sommigen na ¹⁸FDG de meest veel belovende PET-tracer voor de nabije toekomst.

Maar om in het hier-en-nu te blijven: ^{99m}Tc Technetium is het isotoop waarvan wij allen, voor de huidige dagelijkse routine, nog steeds afhankelijk zijn. Misschien wist u het niet, maar met de huidige infrastructuur is de leveringszekerheid van dit isotoop niet gegarandeerd. Marieke Duijvestijn van de Nuclear Research en Consultancy Group te Petten laat U meekijken achter de schermen en zodat u kunt zien wat er aan gedaan wordt om de toelevering van dit isotoop zeker te stellen. Tot slot wijs ik u op een heel speciaal case-report "Broken heart", waarbij - en dat zal u wellicht verbazen - ook een door "emoties" geluxeerde aandoening zichtbaar gemaakt kan worden door onze scans. Dus ons advies: zorg voor niet teveel emotionele stress dit (sport) seizoen!

Ik wens u en de uwen een fijne zomer,



Lioe-Fee de Geus-Oei,
Hoofdreacteur



P.S. Het doet ons als redactie deugd dat per direct aan ons verzoek gehoor is gegeven mee te willen werken aan het volgen van de richtlijnen om ons blad "Pub-Med-proof" te maken. Niet alleen wetenschappelijk inhoudelijk helpt u ons de goede kant op, maar ook de nieuwe instructies voor auteurs werden perfect opgevolgd. U kunt deze nieuwe instructies vinden achterin dit tijdschrift en op de website van de SBNG en de NVNG:

<http://www.sbng.nl>

<http://www.nvng.nl>



FROM ATOM TO IMAGE

SPOTMARKERS
LINE SOURCES
CO-57 RULERS
CO-57 MARKERS
FLOOD SOURCES
PENPOINT MARKERS
DOSE CALIBRATOR VIALS
STANDARDIZED SOLUTIONS
CUSTOMIZED FLOOD SOURCE DESIGN
SOURCES FOR SPECT

IDB HOLLAND BV
Postbus 62
5110 AB BAARLE-NASSAU
Nederland
Tel: +31 (0)13 507 95 58
E-mail: info@idb-holland.com
Website: www.idb-holland.com

IDB BELGIË BVBA
Postbus/Boîte Postale No. 25
2387 BAARLE-HERTOG
België/Belgique
Tel: +32 (0)14 635 170
E-mail: sales@idb-belgie.com
Website: www.idb-belgie.com

Functional imaging of neuroendocrine tumours



Dr. A.N.A. van der Horst-Schrivers¹



Dr. A.H. Brouwers²



Dr. T.P. Links¹

*Department of Endocrinology¹,
Department of Nuclear Medicine
and Molecular Imaging² University
Medical Centre Groningen,
University of Groningen,
Groningen, the Netherlands*

Abstract

Neuroendocrine tumours (NETs) are a variety of rare tumours arising from neuroendocrine cells, occurring throughout the entire body. These tumours can be benign or malignant. Localisation and characterisation of these tumours is crucial for therapy, e.g. for planning the surgery. In case of a malignant NET determination of the extent of the disease is crucial for treatment options. The tumour can be localised by morphological imaging and functional imaging. Functional imaging with conventional nuclear medicine scintigraphy and position emission tomography (PET) is of great importance for characterisation of these tumours. This review describes different nuclear imaging techniques in well differentiated NETs of the small bowel, NETs of the pancreas, pheochromocytomas and paragangliomas, and medullar thyroid carcinomas. New PET tracers which are currently being used for imaging in NETs such as ¹⁸F-L-dihydroxyphenylalanin (¹⁸F-DOPA), and ¹¹C-5-hydroxytryptophan (¹¹C-HTP) are discussed.

Introduction

Neuroendocrine tumours (NETs) are a heterogeneous group of rare tumours, arising from cells of the neuroendocrine system. The cells of this neuroendocrine system are dispersed throughout the entire body and are capable of secreting several neuroendocrine factors; hormones, bioactive amines and polypeptides.

The neuroendocrine cells can be divided into cell types that form localised glands (the adenohypophysis, the (para) thyroid, the paraganglia, and the adrenal medulla) and cells that are disseminated throughout the body in other organs: the diffuse neuroendocrine system (1). Tumours from the adenohypophysis are called adenomas with an indication of the main cell type (for instance corticotroph adenoma). Tumours from the sympathetic and parasympathetic paraganglia are classified as paragangliomas (PGLs) (2).

Endocrine tumours originating from chromaffin cells of the adrenal medulla are called pheochromocytomas. NETs from the diffuse neuroendocrine system arising from cells or clusters of cells in the gastrointestinal or urogenital tract or the bronchopulmonary system are also called carcinoid tumours. According to Williams and Sandler these tumours are classified into carcinoid tumours of the foregut (respiratory tract, stomach, first part of the duodenum and pancreas), midgut (second part duodenum, jejunum, ileum and proximal part of the colon), and hindgut (remaining part of colon and rectum) according to their embryological origin (3). In 2000 the World Health Organization introduced a new classification for these gastroenteropancreatic NETs, using the term NET with an indication of tumour site, hormone production, proliferative rate, and differentiation. A distinction is made between well differentiated NETs with benign behaviour, well differentiated neuroendocrine carcinomas, and the poorly differentiated endocrine carcinomas (4). The probability of different NETs to be malignant is highly variable. An insulinoma is rarely malignant, a pheochromocytoma is malignant in about 10% to 15% of patients, and NETs of the small bowel are frequently malignant. All NETs can occur as sporadic tumours but also as part of familial syndromes, such as multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 syndrome, MEN type 2 syndrome, and Von Hippel-Lindau disease. Symptoms of a NET can be caused by the overproduction of a specific hormone, vasoactive amine or another factor or by the tumour and its metastases itself. A pheochromocytoma causes symptoms like palpitations and sweating due to the overproduction of catecholamines (5). Likewise, symptoms of an insulinoma are caused by the overproduction of insulin. Non-functioning NETs of the pancreas can cause symptoms due to the mass effect of the tumour. The specific diagnosis of a NET is frequently based on the demonstration of the overproduction of a specific hormone

or another factor. After the biochemical diagnosis localisation of the tumour in case of a benign NET and determination of the extent of the disease in case of malignancy, is crucial for management. The tumour can be localised by morphological imaging like ultrasound, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Next to morphological imaging, functional imaging by way of nuclear medicine imaging techniques is frequently performed. Functional imaging with conventional nuclear medicine scintigraphy and position emission tomography (PET) is of great importance when dealing with these tumours. Clarification of the nature and the extent of the disease is necessary for planning the treatment strategy such as extensive surgery or not. This review describes different nuclear imaging techniques in several NETs, with the emphasis on NETs of the small bowel and pancreas, medullar thyroid carcinoma (MTC), pheochromocytomas and paragangliomas. Tumours of the pituitary and parathyroids are beyond the scope of this review.

Nuclear imaging techniques

Nuclear imaging methods for NETs are based on tracers that a) bind to specific cell membrane transporters to enter specific metabolic pathways, or b) bind to specific cell membrane receptors, or c) bind to tumour associated antigens on the cell surface (table 1). Visualisation of a lesion is being determined among others by the amount of tracer that is localised in the tumour in combination with the size of the lesion, the amount of tracer that is localised in surrounding tissues, and the resolution of the system used. The system resolution is better for PET/CT cameras in comparison to single photon emission computed tomography (SPECT)/CT systems. Therefore, especially new PET tracers have been developed for imaging NETs, such as ^{18}F -L-dihydroxyphenylalanin (^{18}F -DOPA), ^{11}C -5-hydroxytryptophan (^{11}C -HTP), and ^{68}Ga -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide (^{68}Ga -DOTATOC). A prerequisite for good visualisation of tumour lesions with functional imaging modalities is high, specific tracer uptake in the tumour and low uptake in surrounding tissues.

Well differentiated neuroendocrine carcinomas of the small bowel

Well differentiated neuroendocrine carcinomas (WDNEC) of the small bowel, also called midgut carcinoid tumours, arise from the enterochromaffine cell in the small bowel, capable of amine precursor uptake and decarboxylation. This leads in case of tryptophan to the production of serotonin through 5-HTP. Serotonin is the most prominent factor secreted by the tumour. These tumours have also been called Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUDomas) (6). WDNEC of the small bowel are associated with the carcinoid syndrome (7). This syndrome develops when large amounts of serotonin and other secreted factors enter the systemic circulation usually in case of liver metastases. The main symptoms of this syndrome are flushing, diarrhoea, and

carcinoid heart disease. The breakdown product of serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) can be measured in the urine and is useful during follow-up as a biochemical marker. (8) Patients with these tumours often present with metastatic disease and imaging techniques are aimed at localising the primary tumour and metastases. These metastases can be found in the lymph nodes and liver and in about 25% of patients in bone. The 5-year survival rate is about 44% to 57% for patients with stage IV disease (distant metastases) (8,9). Seldom therapy is curative and it is aimed at ameliorating symptoms, prolonging life, and improving the quality of life. Treatment options consist of surgery (tumour reduction), somatostatin analogues, interferon and peptide receptor radionuclide treatment (PRRT) with somatostatin analogues (10-13). Before deciding which therapy should be considered, imaging is of great importance. WDNEC of the small bowel have a high density of somatostatin receptor 2 and 5 which makes somatostatin receptor scintigraphy (SRS) an excellent diagnostic tool for imaging the extent of the disease (14). This is reflected in guidelines using SRS as a routine investigation in the localisation of these tumours (15,16). The sensitivity of SRS in WDNEC of the small bowel is approximately 88%, although it can be very difficult to localise the primary tumour, since it can be notorious small (17). Compared to MRI and CT, the sensitivity of SRS seems favourable although in a recent report MRI was found to be superior in detecting liver metastases, especially when metastases were small (18). Next to information on the extent of the tumour and its metastases, SRS helps to predict the response to somatostatin analogues and helps to select those patients who might benefit from PRRT with somatostatin analogues (19,20). With the use of SPECT the sensitivity increases compared to planar imaging (21). More recently new techniques like SPECT-CT result in fusion images to correlate the functional lesion with anatomical information (22). The sensitivity of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy is inferior to SRS although it can be of value in those patients with a negative SRS (23). Recent studies showed very promising results using PET with ^{18}F -DOPA and ^{11}C -HTP as tracers in the imaging of these tumours. PET with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) is not useful for the WDNEC of the small bowel (24). Based on the APUD theory ^{18}F -DOPA and ^{11}C -HTP as tracers for PET both have been investigated in several studies to investigate their value in NETs. ^{18}F -DOPA PET has been investigated in 4 studies. The largest study consisted of 53 patients with a carcinoid tumour (primarily WDNEC of the small bowel). It observed a sensitivity of 96% of ^{18}F -DOPA PET (lesion based analysis) compared to a sensitivity of 46%, 54% and 65% for SRS, MRI and CT respectively (25-28). Koopmans and colleagues also recently investigated the sensitivity of ^{18}F -DOPA PET and ^{11}C -HTP PET in 24 patients with a WDNEC of the small bowel, the sensitivity of ^{11}C -HTP PET turned out to be inferior 78% (lesion based) compared to a sensitivity of 87% for ^{18}F -DOPA PET. The sensitivity of

Table 1 Properties of tracers used for imaging of neuroendocrine tumours

Tracer	Uptake mechanism	Intracellular route
^{18}F -DOPA	LAT 1	Catecholamine pathway and subsequent storage in secretory vesicles
^{18}F -DA	NE transporter	Storage in secretory vesicles
^{11}C -HTP	LAT 1	Serotonin pathway and subsequent storage in secretory vesicles
^{11}C -HED	NE transporter	Storage in secretory vesicles
^{18}F -FDG	Glut	Glucose pathway and subsequent trapping of ^{18}F -FDG-6-phosphate
$^{123/131}\text{I}$ -MIBG	NE transporter	Storage in secretory vesicles
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -V-DMSA	NaP cotransporter	Phosphate metabolism
^{111}In -pentetreotide (DTPA-octreotide)	Somatostatin receptor	Internalisation of receptor-ligand complex and subsequent lysosomal degradation
^{68}Ga -DOTATOC (DOTA-D-Phe ¹ -Tyr ³ -octreotide)	Somatostatin receptor	Internalisation of receptor-ligand complex and subsequent lysosomal degradation
Radiolabeled CCK	CCK receptor	Internalisation of receptor-ligand complex and subsequent lysosomal degradation
Radiolabeled bombesine	Bombesin receptor	Internalisation of receptor-ligand complex and subsequent lysosomal degradation
Radiolabeld VIP	VIP receptor	Internalisation of receptor-ligand complex and subsequent lysosomal degradation
Radiolabeled anti-CEA monoclonal antibody (derivatives)	CEA antigen	Internalisation of receptor-ligand complex and subsequent lysosomal degradation

DOPA: dihydroxyphenylalanine, LAT: large amino acid transporter, DA: Dopamine, NE: norepinephrine, HTP: hydroxytryptophan, HED: hydroxyephedrine, FDG: fluorodeoxyglucose, GLUT: Glucose transporter, MIBG: meta-iodobenzylguanidine, DMSA: dimercapto-sulphuric acid, NaP: sodium/phosphate, DTPA: diethylenetriaminepentaacetic acid, DOTATOC: 1,4,7,10-tetraaracyclododecanetetraacetic acid-D-Phe¹-Tyr³-octreotide, CCK: cholecystokinin, VIP: Vasoactive intestinal peptide, CEA: carcinoembryonic antigen

SRS was 49%. (29) Another tracer for PET imaging is ^{68}Ga -DOTATOC. This tracer binds with greater affinity to the somatostatin receptor 2 and was superior to SRS in a recent study. (30) In addition, ^{68}Ga -DOTATOC PET could provide additional data on receptor status useful for possible PRRT.

Neuroendocrine tumours of the pancreas

NETs of the pancreas are classified based on the clinical presentation into functioning and non-functioning tumours. Functioning tumours are characterised by a clinical syndrome caused by the oversecretion of hormones. Insulinoma (hypoglycemia syndrome) and gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome) are the two most common functioning NETs of the pancreas. Other functioning NETs of the pancreas are very rare, such as glucagonomas, and somatostatinomas. Non-functioning NETs of the pancreas, also called islet cell tumours, are the most frequent NETs of the pancreas, although still rare. They do not produce a clinical syndrome, however they are capable of secreting several factors. They manifest themselves due to their mass effect, occurrence of metastases, or are incidentally detected on imaging tests. As a result non-functioning NETs of the pancreas usually (about 80%) present with liver metastases. Median survival is about 50 months for patients with stage IV disease (31). Treatment consists of surgery, chemotherapy and/or PRRT. Currently new treatment modalities, such as angiogenesis inhibitors and inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) for NETs of the pancreas but also for WDNEC of the small bowel are under investigation (32-34). SRS is often used as the primary investigation for the staging of non-functioning NETs of the pancreas with a sensitivity of about 54% to 93% (17). PET using ^{68}Ga -DOTATOC, ^{18}F -DOPA and ^{11}C -HTP as a tracer, has also been investigated in patients with non-functioning NETs of the pancreas (figure 1). The sensitivity of CT, ^{18}F -DOPA PET and ^{11}C -HTP PET for the detection of liver metastases was respectively 77%, 39% and 67% in the

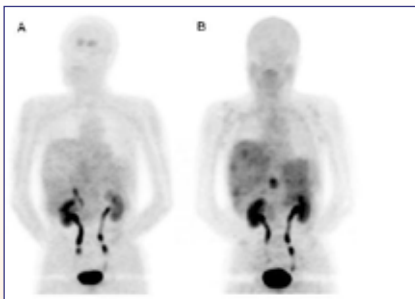


Figure 1
Whole-body ^{18}F -DOPA (A), and ^{11}C -HTP (B) PET of a 57-year old patient with a pancreatic neuroendocrine tumour with liver metastases. The ^{18}F -DOPA PET only shows physiological uptake in striatum and physiological excretion via the bile and urinary system. The ^{11}C -HTP PET clearly shows the tumour in the pancreatic region and, more faintly, liver metastases.

study of Koopmans and colleagues in which 23 patients with NETs of the pancreas were studied. Combining ^{11}C -HTP PET with CT raised the sensitivity to 96% (29).

Phaeochromocytoma

Phaeochromocytomas are catecholamine-secreting tumours arising from chromaffin tissue of the adrenal gland. Catecholamine secreting tumours of the paraganglia are called functioning PGL and are discussed below (2). Phaeochromocytomas can occur sporadically, but also as a part of a hereditary syndromes as MEN type 2, Von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis. The clinical signs of a catecholamine excess are a medical history of hypertension, or episodic spells characterised by headache, palpitations, sweating and pallor (35). However, a phaeochromocytoma can also be asymptomatic and present as an incidentaloma by imaging procedures for other indications (36).

Most of the phaeochromocytomas are benign, but malignancy can occur in 10% to 15% (37). Malignancy can only be diagnosed when metastases have developed and can not be assessed on the histological characteristics of the primary tumour. Diagnosing a phaeochromocytoma is based on the presence of increased catecholamines, and the metabolites in standardised condition in plasma and/or urine (38,39). After the diagnosis is made by laboratory diagnostics, localisation of the tumour is necessary for surgical removal, and can be achieved by CT, MRI and MIBG scintigraphy. ^{18}F -DOPA PET scanning is a new diagnostic tool for this type of tumour, and shows very promising results (40,41).

MIBG is an analogue of norepinephrine and taken up by neuroendocrine cells. MIBG can be labelled with ^{131}I and ^{123}I . Although ^{123}I -MIBG scintigraphy is more expensive and not available in the United States, a recent meta-analysis has shown a sensitivity and specificity of ^{123}I -MIBG scintigraphy in detecting a phaeochromocytoma of respectively 95% and 98% (42). The sensitivity for malignant phaeochromocytomas however was remarkably lower, only 79% (42). ^{123}I -MIBG scintigraphy is especially useful to rule out lesions outside the adrenal gland and to confirm a lesion seen on MRI or CT. The precursor of the catecholamine pathway, ^{18}F -DOPA, or the end product 6- ^{18}F -dopamine (^{18}F -DA) can be used as PET tracers. The experience with ^{18}F -DOPA has been published in small series, and sensitivities thus far reported are between 93% and 100% (17). ^{18}F -DA PET was superior to ^{123}I -MIBG scintigraphy in 16 patients with metastatic phaeochromocytomas and also may also be of value in patients with Von Hippel-Lindau disease (43,44). However, in contrast with ^{18}F -DOPA PET, ^{18}F -DA PET is not available in the Netherlands. To discriminate physiologic uptake of ^{18}F -DA by normal adrenal glands from pathological uptake, the measurement of standardised uptake values (SUV) can be of value (45).

Some studies use other tracers for phaeochromocytoma imaging. Although limited applicability the ^{11}C -hydroxyephedrine (HED) PET imaging has a value in localisation of phaeochromocytomas (46). Also ^{18}F -FDG PET has shown

to be useful in defining the distribution of those phaeochromocytomas that fail to concentrate MIBG, especially in malignant phaeochromocytomas,(47).

Paragangliomas

(PGLs are tumours that derive from sympathetic tissue. These extra adrenal localisations are multiple: abdomen, pelvis, thorax. Also, parasympathetic tissue can be the source of a PGL, mostly located in the head or neck. Catecholamine production is present in the sympathetic tissue derived PGLs, whereas parasympathetic PGLs usually do not produce catecholamines. PGLs can occur sporadically. Most cases of familial PGLs are caused by mutations in the genes encoding three subunits of the mitochondrial complex II enzyme succinate dehydrogenase (SDHB, SDHC, and SDHD). Up to 90% of the PGLs are benign.

MRI and CT combined with arteriography can support the location of a PGL, especially in head and neck located tumours. In these patients SRS is useful in visualisation of the tumour with a reported sensitivity of 83-100% and superior to ^{123}I -MIBG scintigraphy (figure 2) (17,48). When the catecholamine pathway is active ^{123}I -MIBG scintigraphy can be applied with a comparable sensitivity to SRS.

Recent studies have shown the results of PET imaging

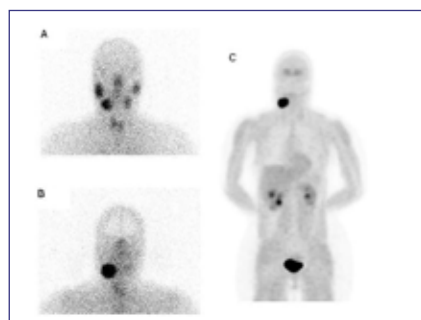


Figure 2

Planar images of the head 24 h after injection of ^{123}I -MIBG (A) and ^{111}In -pentetreotide (B), and whole-body ^{18}F -DOPA PET image (C) of a 38-year old patient with a paraganglioma near the carotid bifurcation on the right-side. The tumour is difficult to detect on the ^{123}I -MIBG scan, due to physiological uptake in the salivary glands. Both the ^{111}In -pentetreotide image and the ^{18}F -DOPA PET image show clear uptake on the right side of the neck.

in PGLs, especially in malignant familial PGL syndrome, characterised by an SDHB mutation. It was shown that ^{18}F -FDG PET scanning has the highest yield in SDHB related PGLs with a sensitivity of almost 100%, illustrating the high grade malignancy of this type PGL (49). ^{18}F -DOPA PET has been recommended in the other type of PGLs patients although the experience in that group is very limited (50). Still conventional skeletal scintigraphy has a key position in finding bone metastases in these tumours (50).

Medullary thyroid carcinoma

MTC is a neuroendocrine tumour originating from the calcitonin secreting C-cells of the thyroid and accounts for 3% to 10% of the thyroid malignancies. It occurs in a sporadic form (75%) and as a part of the familial cancer syndromes MEN type 2A and type 2B (25%).

Surgery – consisting of a total thyroidectomy and extensive lymph node dissection is the only effective curative treatment in primary MTC. However, surgery results in a cure rate between 35 to 45%. For patients with recurrent disease, re-surgery is possible if the residual disease can be visualised. However, in half of the patients this persistent/residual MTC cannot be detected by morphological (CT/MRI), nor by functional imaging as ^{18}F -FDG PET, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -V-dimercaptosulphuric acid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -V-DMSA), and SRS, with reported sensitivities between 40 to 95%, 30 to 96% and 30 to 98% respectively (figure 3) (17.) In this tumour type experience with ^{18}F -DOPA PET scan is limited; however our group has recently reported the results of ^{18}F -DOPA PET scanning in 25 patients. Firstly, it was concluded that MTC lesions are best detectable when serum calcitonin was > 500 ng/l. Secondly,

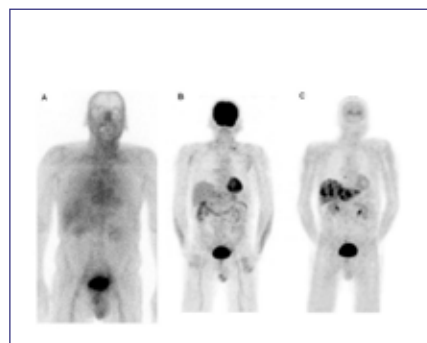


Figure 3

Anterior whole-body $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -V-DMSA image (A), and whole-body ^{18}F -FDG (B), and ^{18}F -DOPA PET images of a 68-year old patient with known medullary thyroid carcinoma metastases in liver and bone. The $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -V-DMSA scan is negative for tumour lesions. The ^{18}F -FDG PET shows only uptake in the left clavicular region, which proved to be false positive uptake, presumably in muscle. The ^{18}F -DOPA PET shows clear uptake in multiple liver metastases and also in some thoracic vertebrae.

on lesion based and patient analysis ^{18}F -DOPA PET was superior to ^{18}F -FDG PET, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -V-DMSA and morphological imaging with sensitivities of 71%, 30%, 19%, and 64% respectively (51.) Although the value of ^{18}F -FDG PET was doubted it was shown that patients with a short calcitonin doubling time (< 12 months) in general have a higher glucose uptake, illustrating the differentiation of the tumour (51,52).

Conclusion

Functional imaging with scintigraphy and PET is important in patients with NETs. In benign disease it helps to localise the primary tumour or to verify the neuroendocrine nature of a lesion found on morphological imaging. In patients with malignant NETs it is helpful to establish the extent of the disease and supports treatment decisions. PET imaging with different tracers is promising and currently studies are under way to determine the impact of these new imaging techniques on treatment decisions and prognosis.

References

- Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:15-31.
- Kimura N, Chetty R, Capella C., Young Yr W.F., Koch C.A. Extra-adrenal Paraganglioma: carotid body, jugulotympanic, vagal, laryngeal, aortico-pulmonary. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of Endocrine Organs* IARC Press, Lyon, 2003, 159-61.
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963;1:238-39.
- Solcia E, Kloppel G, Sobin J. *Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Histological typing of endocrine tumours;* Berlin Springer-Verlag 2000:61-68.
- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-75.
- Pearse AG. The APUD concept and hormone production. *Clin Endocrinol Metab* 1980;9:211-22.
- Thorson A, Biorck G., Bjorkman G, Waldenstrom J. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J* 1954;47:795-817.
- Van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, Links TP, Willemse PH, Wymenga AN et al. Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 2007;43:2651-57.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
- Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, Eriksson B, Skogseid B, Oberg K et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002;26:991-97.
- Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-66.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-62.
- Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:129-33.
- de Herder WW, Lamberts SW. Somatostatin analog therapy in treatment of gastrointestinal disorders and tumors. *Endocrine* 2003;20:285-90.
- Eriksson B, Kloppel G, Krenning EP, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors-well differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:8-20.
- Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54 Suppl 4:1-16.
- Koopmans KP, Neels O.N., Kema I.P., Elsinga PH, Links TP, De Vries EG et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. Thesis: Metabolic pet tracers for neuroendocrine tumors University to Groningen 2008: 17-41.
- Dromain C, De BT, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23:70-78.
- Janson ET, Westlin JE, Eriksson B, Ahlstrom H, Nilsson S, Oberg K. [111In-DTPA-D-Phe1]octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours: the predictive value for somatostatin analogue treatment. *Eur J Endocrinol* 1994;131:577-81.
- Reubi JC, Macke HR, Krenning EP. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:67S-75S.
- Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, Tavolaro R, Danieli R, Annibale B et al. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996;37:1452-56.
- Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A et al. SPECT/CT hybrid imaging with 111In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:565-73.
- Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:895-902.
- Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
- Becherer A, Szabo M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med* 2004;45:1161-67.
- Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H et al. Whole-body 18F dopa PET for detection of

- gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology* 2001;220:373-80.
27. Koopmans KP, De Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ et al. Staging of carcinoid tumours with ¹⁸F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;7:728-34.
 28. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006;47:1455-62.
 29. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with ¹⁸F-dihydroxy-phenyl-alanine and ¹¹C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008;26:1489-95.
 30. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1617-26.
 31. Oberg K, Modlin M. Non-functioning Pancreatic Endocrine tumors. In: *A century of Advances in Neuroendocrine tumour biology and treatment*. 2007:86-99.
 32. Duran I, Kortmansky J, Singh D, Hirte H, Kocha W, Goss G et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* 2006;95:1148-54.
 33. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J et al. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No.16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 4008
 34. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316-23.
 35. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24:539-53.
 36. Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:681-86.
 37. Goldstein RE, O'Neill JA, Jr., Holcomb GW, III, Morgan WM, III, Neblett WW, III, Oates JA et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229:755-64.
 38. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995;123:101-9.
 39. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
 40. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I et al. Pheochromocytomas: detection with ¹⁸F DOPA whole body PET—initial results. *Radiology* 2002;222:507-12.
 41. Timmers HJ, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M et al. The effects of carbidopa on uptake of 6-¹⁸F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J Nucl Med* 2007;48:1599-1606.
 42. van der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising phaeochromocytomas—experience and meta-analysis. *Anticancer Res* 2006;26:1599-1604.
 43. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whatley M et al. Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4083-87.
 44. Kaji P, Carrasquillo JA, Linehan WM, Chen CC, Eisenhofer G, Pinto PA et al. The role of 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007;156:483-87.
 45. Timmers HJ, Carrasquillo JA, Whatley M, Eisenhofer G, Chen CC, Ling A et al. Usefulness of standardized uptake values for distinguishing adrenal glands with pheochromocytoma from normal adrenal glands by use of 6-¹⁸F-fluorodopamine PET. *J Nucl Med* 2007;48:1940-44.
 46. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M, Thompson NW, Francis IR, Haka MS et al. PET scanning with hydroxyephedrine: an approach to the localization of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1992;33:1125-31.
 47. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 1999;212:35-41.
 48. Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, Kerstens MN, Albers W.A., Dullaart RP. Somatostatin receptor scintigraphy is superior to meta-iodo-benzylguanidine scintigraphy imaging in head and neck paragangliomas: a prospective, diagnostic accuracy study. *J Nucl Med* 2008;in press
 49. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2007;25:2262-69.
 50. Zelinka T, Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Reynolds JC et al. Role of positron emission tomography and bone scintigraphy in the evaluation of bone involvement in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: specific implications for succinate dehydrogenase enzyme subunit B gene mutations. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:311-23.
 51. Koopmans KP, de Groot JW, Plukker JT, De Vries EG, Kema IP, Sluiter WJ et al. ¹⁸F-Dihydroxyphenylalanine PET in Patients with Biochemical Evidence of Medullary Thyroid Cancer: Relation to Tumor Differentiation. *J Nucl Med* 2008;49:524-31.
 52. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8:148-56. 

Broken heart: a case report

Department of Nuclear Medicine,
Medical Centre Alkmaar.¹
Department of Cardiology, Medical
Centre Alkmaar, Alkmaar the
Netherlands²



Drs. F.M. van der Zant¹



Drs. H.I.E. Reigman²



Dr. J.H. Cornel²

At 12.05 h on December 6, 2007, a 63 years old woman developed chest pain while cycling. It was the first episode of exercise provoked chest pain. She was presented to the general practitioner. Hypertension was the only risk factor. Because of continuing chest pain without relief on nitroglycerine, the general practitioner sent the patient to the acute coronary care unit of our hospital. At admission we saw a moderately ill woman with blood pressure of 108/78 mmHg, regular pulse of 78 per minute, normal central venous pressure and normal heart tones without murmurs. Further physical examination revealed no abnormalities. ECG (figure 1) showed ST elevation in II, III, aVF and V2-V6 and anterior and inferior pathological Q waves indicating myocardial infarction. Coronary angiography showed minor disease in left circumflex artery, which was stented. Troponin I rose to 10,3 µg/l. The maximal CK-MB was 31U/L. Echocardiography the

next morning showed anteroapical akinesia and ballooning and hyperkinesis of the basal area. So, transient left ventricular apical ballooning or tako tsubo cardiomyopathy was considered. A new interview focused on stress moments revealed that patient's daughter was treated at the intensive care unit for a life threatening pulmonary infection. Furthermore, a rest myocardial perfusion scan was performed (figure 2a and 2b).

Treatment included furosemide 20 mg, spironolactone 25 mg, aspirine 80 mg, plavix 75 mg and selokene 100 mg. The follow-up echocardiography and myocardial perfusion scintigraphy 1 month later showed normalised wall motion and perfusion (figure 3a and 3b). At follow-up the intervention cardiologist also requested a stress scan to exclude ischemia. Transient left ventricular apical ballooning initially has been recognized and reported in the Japanese population (1-3).

The syndrome has been given the moniker tako tsubo like left ventricular dysfunction, named after a round-bottomed narrow-necked Japanese fishing pot used for trapping octopus (1). Postmenopausal women seem to be most at risk for developing the syndrome, especially after an episode of acute emotional or physiologic stress (4).

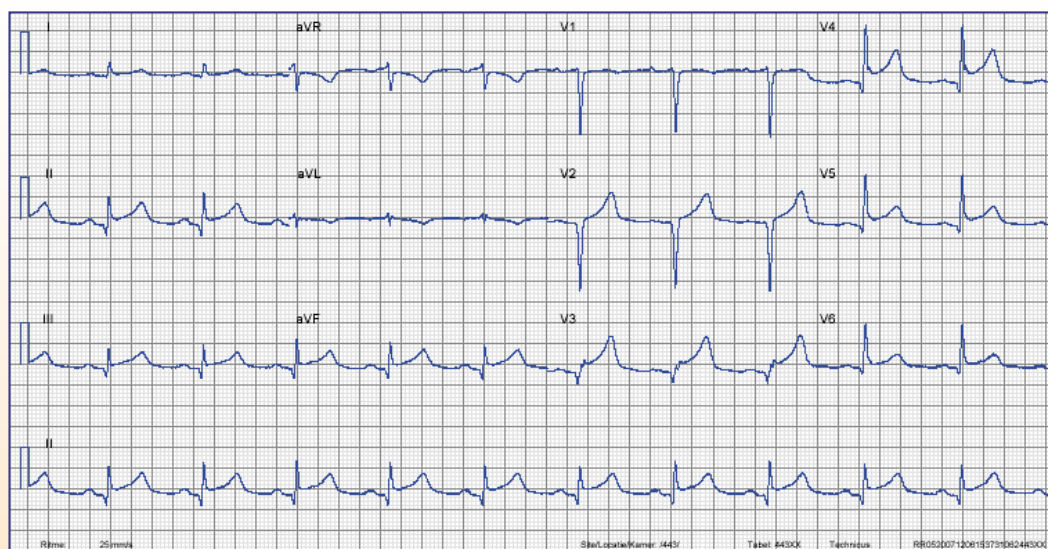


Figure 1

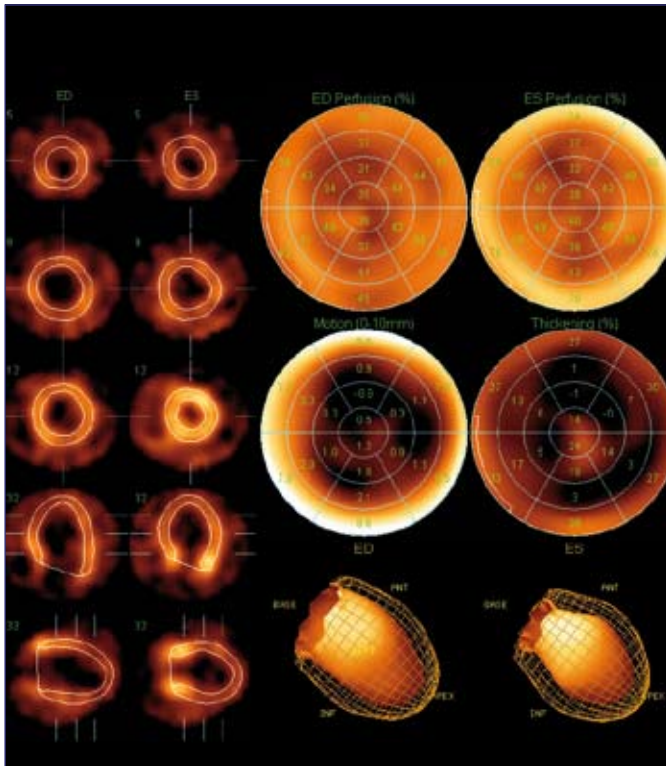


Figure 2a

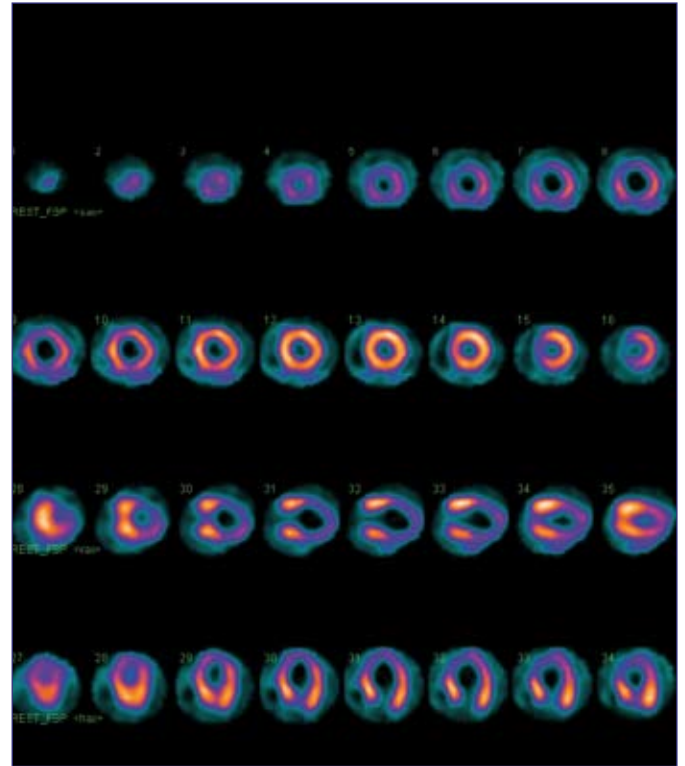


Figure 2b

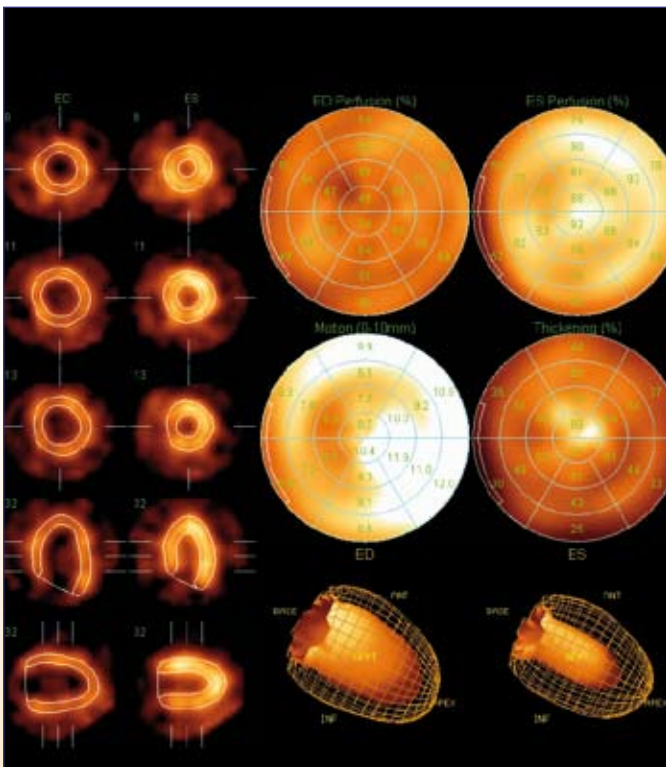


Figure 3a

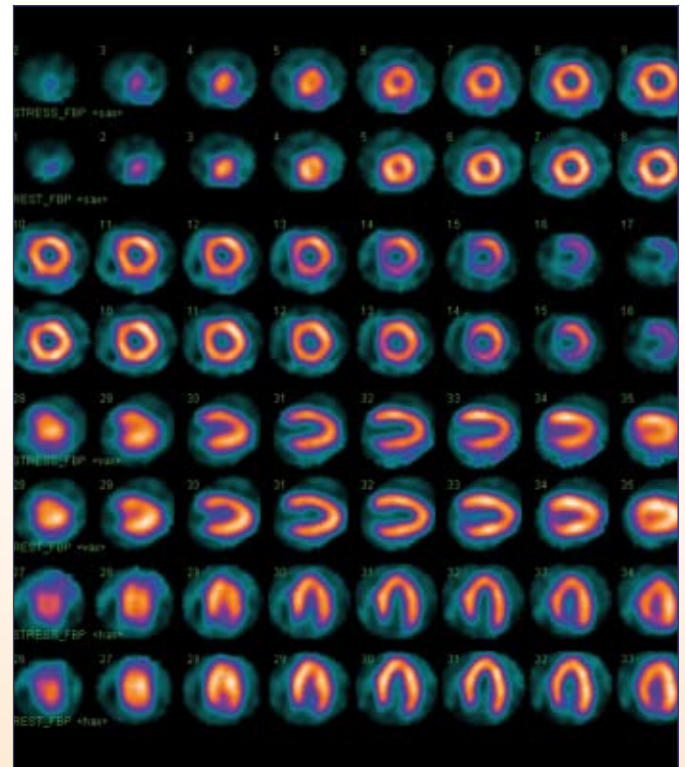


Figure 3b

The proposed MAYO criteria for the clinical diagnosis of tako tsubo cardiomyopathy are: 1. transient akinesia or dyskinesia of the left ventricular apical and mid-ventricular segments, 2. absence of obstructive coronary disease or angiographic evidence of acute plaque rupture, 3. new electrocardiographic abnormalities (either ST-segment elevation or T-wave inversion) and 4. absence of recent, significant head trauma, intracranial bleeding, pheochromocytoma, myocarditis or hypertrophic cardiomyopathy (4).


The pathophysiological mechanisms of this syndrome are not completely unravelled. Either spontaneous or provokable multivessel epicardial spasm could be of importance (5). Few studies found a higher TIMI frame count, a validated index of coronary blood flow, compared with controls (6,7). These investigators interpreted their findings as indicative of diffuse coronary microvascular dysfunction, which may be a part of the pathogenesis of this syndrome. Also in the acute phase myocardial perfusion is decreased, but improved considerably after 3-5 days (8,9). In 4 studies plasma levels of norepinephrine are elevated in 26 of 35 patients (6,8,10,11). The norepinephrine concentrations are up to three times higher than the levels in controls. The myocardial sympathetic tone can be visualized by ¹²³I-MIBG scintigraphy. Planar scans revealed decreased heart-to-mediastinum ratios at early (20 minutes) and delayed (4 hours) images and the cardiac washout rate on the late images is increased (12). These results indicate a functional alteration in presynaptic sympathetic neurotransmission and suggest a pathophysiologic explanation of the impairment of LV function. The true prevalence of the apical ballooning syndrome remains uncertain. One study reported that the tako tsubo syndrome accounted for circa 2.2% of the ST-segment elevation acute coronary syndrome (7). Another study reported a tako tsubo cardiomyopathy rate of 2.6% in patients who presented with ST-elevation acute myocardial infarction in a center, where all patients did have immediate angiography (13).

The prognosis of patients experiencing this syndrome is generally favourable. Reported in hospital mortality rate is 1.1% (95% Confidence Interval: 0.4-3.0%) (5). Left sided heart failure sometimes with pulmonary edema during the acute phase is the most frequent complication, ranging from 3% to 46% (4,5). Ventricular arrhythmias, left ventricular mural thrombus formation and left ventricular wall rupture are infrequent complications (4). Only 6 of 169 evaluated patients (3.5%) experienced a recurrence (5). Therapy is mainly supportive to maintain adequate blood pressure.

In conclusion our case met the proposed MAYO criteria for the clinical diagnosis of tako tsubo cardiomyopathy. The cardiomyopathy developed in a post menopausal woman after emotional stress. The results of the initial electrocardiography, echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy and the combined recovery of wall motion, perfusion and clinical recovery at the follow-up are consistent with the literature. Although we did not perform I-¹²³MIBG scintigraphy it can be

important in the diagnosis and pathophysiology of tako tsubo cardiomyopathy.

References

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-14.
2. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy ("takotsubo" cardiomyopathy)-reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000;64:156-59.
3. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigation in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-8.
4. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-65.
5. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006;108:1129-34.
6. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J* 2004;68:77-81.
7. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:343-46.
8. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med* 2003;17:115-12.
9. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Cardiol* 2003;41:743-48.
10. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with 'takotsubo' cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2004;45:1121-27.
11. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Eng J Med* 2005;352:539-48.
12. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol* 2008;15:65-72.
13. Abdulla I, Kay S, Mussap C, Nelson GI, Rasmussen HH, Hansen PS et al. Apical sparing in tako-tsubo cardiomyopathy. *Intern Med J* 2006;36:414-18. 

**A step forward...
towards quality of life |**



QUADRAMET®

Samarium [¹⁵³Sm] Lexidronam injection
METASTATIC BONE PAIN

distributed by IBA

www.cisbio.com
www.iba-worldwide.com



Waar komt het toekomstig technetium vandaan? De alternatieven op een rijtje



*Dr. Marieke Duijvestijn,
Commercial Manager Isotopes
Dr. Arjan Koning, Senior consultant
Nuclear Research & consultancy
Group, Petten*

Dr. M.C. Duijvestijn



Dr. A.J. Koning

Abstract

De technetiumgenerator neemt al decennia lang een vaste plek in op menig afdeling nucleaire geneeskunde. Gevuld met het radioactieve ^{99}Mo levert deze 'technetiumkoe' op gezette tijden trouw zijn dochterisotoop technetium af. Na de problemen afgelopen december in Canada, die tot grote tekorten op de molybdeenmarkt leidden, dringt zich de volgende vraag op: hoe is het gesteld met de leveringszekerheid van technetium en molybdeen, nu en in de toekomst?

Inleiding

Jaarlijks vinden er wereldwijd 40 miljoen nucleair geneeskundige handelingen plaats. In meer dan 80% van de gevallen wordt het isotoop $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ingezet bij diagnostische onderzoeken in uiteenlopende gebieden van cardiologie en neurologie, tot urologie en oncologie. Ruim 30 miljoen onderzoeken zijn dus afhankelijk van een tijdige levering van hoge kwaliteit technetium. Naar verwachting zal dit aantal in de komende jaren gestaag blijven groeien. Er zijn momenteel vele op technetium gebaseerde producten op de markt, voor meer dan 100 toepassingen, en er komen nog steeds nieuwe bij.

Het principe van de technetium generator met zijn molybdeen bevattende kolom is heel elegant. De winning van het technetium uit het molybdeen levert een groot voordeel ten opzichte van een directe levering van technetium aan het ziekenhuis. Technetium heeft slechts een levensduur van ruim 6 uur en moet dezelfde dag nog verder verwerkt worden. De generator daarentegen heeft een houdbaarheidsduur van ongeveer een week, dankzij de veel langere levensduur van het moederisotoop molybdeen, met een groot distributievoordeel tot gevolg.

Molybdeen wordt gemaakt in kernreactoren, zoals de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten, met een productieproces dat is gebaseerd op kernsplijting. De neutronen, in de reactor

overvloedig aanwezige neutrale kerndeeltjes, worden ingevangen door een zware uraniumkern. Deze uraniumkern kan hierdoor in tweeën splijten en in zes procent van de gevallen zit er een molybdeenkern tussen de brokstukken. Via dit proces maakt de HFR jaarlijks 60% van het in Europa



Hoge Flux Reactor (HFR)

gebruikte molybdeen.

De uitval van de reactor in Chalk River, Canada, en de daarop volgende tekorten op de molybdeen wereldmarkt in december van afgelopen jaar, laten zien dat de leveringszekerheid van dit isotoop met de huidige infrastructuur niet volledig gegarandeerd is. Het overgrote deel van het molybdeen wordt geproduceerd in een vijftal reactoren die samen theoretisch in staat zijn om meer dan 200% van de wereldbehoefte te dekken. Op het eerste gezicht lijkt het daardoor alsof er meer dan genoeg capaciteit beschikbaar is, maar schijn bedriegt. Reactoren hebben regelmatig onderhoudstops. Dit veroorzaakt periodes in het

jaar waarin de levering van isotopen kwetsbaar is. Als een reactor dan onverwacht stil komt te liggen kan dit tekorten tot gevolg hebben. Wat moet er gebeuren om dit soort problemen in de toekomst te voorkomen? Daartoe is het nodig om de huidige infrastructuur te versterken door de bouw van nieuwe reactoren. In de afgelopen decennia is het aantal research reactoren die dit soort isotopen produceren alleen maar afgenomen. De meeste research reactoren die nu nog in bedrijf zijn bereiken in de komende 10 tot 15 jaar het einde van hun levensduur. Nuclear Research & consultancy Group, Petten (NRG) kijkt als exploitant van de HFR naar de toekomst en is bezig de weg te bereiden voor de bouw van een nieuwe reactor, Pallas genaamd, als opvolger van de HFR. Om het belang van een dergelijk initiatief goed in kaart te brengen zijn tevens alternatieven onderzocht voor de productie van molybdeen. Is een reactor onontbeerlijk of kan het ook gewoon met een cyclotron?

Productie met cyclotrons

Cyclotrons worden tegenwoordig onder meer gebruikt voor de productie van bijvoorbeeld PET isotopen. De relatief eenvoudige infrastructuur van een cyclotronfaciliteit garandeert de huidige voorziening van PET isotopen. In de jaren 90, ten tijde van de beslissing om de ANSTO reactor in Australië te bouwen voor molybdeenproductie, werden er vanuit de wetenschappelijke wereld claims gemaakt dat cyclotrons kernreactoren zouden kunnen vervangen voor de productie van molybdeen of technetium. Reden genoeg voor NRG Petten om dit tot in detail uit te zoeken. Uit berekeningen van de maximale molybdeenopbrengst in een cyclotron (met een bundelenergie van 30 MeV en een bundelstroom van 1 mA) blijkt dat er honderden cyclotrons nodig zijn om een molybdeen producerende reactor als de HFR te vervangen. Daarmee blijkt deze alternatieve productieroute voor molybdeen vanuit economisch perspectief geen haalbare optie te zijn.

Bovendien is het geproduceerde molybdeen dan van inferieure kwaliteit. Het enige overblijvende alternatief zou dan zijn om het technetium direct met een versneller te produceren en af te stappen van de technetiumgenerator. Uit berekeningen blijkt dat cyclotrons weliswaar redelijk efficiënt technetium kunnen produceren, maar aan dit scenario kleeft een groot logistiek nadeel. Aangezien technetium een korte levensduur van slechts 6 uur heeft, zou elk ziekenhuis een cyclotron in de buurt moeten hebben waar de dagelijkse technetium productie en de benodigde radiochemische verwerking plaatsvindt die bovendien aan strikte regelgeving moet voldoen. Daarmee vraagt ook dit scenario om een wereldwijd netwerk van honderden cyclotrons die technetium produceren. Daarnaast heeft NRG met geavanceerde kernreactieberekeningen aangetoond dat dit technetium een drie keer lagere specifieke activiteit heeft dan het huidige technetium dat afkomstig is uit een technetiumgenerator. Dit zou leiden tot een 3 keer grotere toediening van het uiteindelijke diagnosticum aan een patiënt, wat vanuit

medisch oogpunt niet wenselijk is.

Om deze redenen kan geconcludeerd worden dat cyclotrons niet in staat lijken te zijn om een molybdeenproducerende reactor als de HFR te vervangen met als de belangrijkste bezwaren: (1) de inefficiëntie van de molybdeenproductie door cyclotrons en (2) de inferieure kwaliteit van de technetiumproductie.

Conclusie

Zowel cyclotrons als reactoren zijn onmisbaar voor de toekomstige beschikbaarheid van radio-isotopen voor diagnostiek. Het belangrijkste product, de molybdeen-technetiumkoe, kan realistisch gezien alleen met een reactor worden geproduceerd. De huidige wereldproductie van molybdeen wordt gegarandeerd door een geografische optimale spreiding van voldoende reactoren. Continuering van de productie in Noordwest Europa is hierbij van essentieel belang. Het Pallas-initiatief past in deze doelstelling. Daarnaast kunnen reactoren nu en in de toekomst een belangrijke rol spelen in de ontwikkelingen en productie van nieuwe therapeutische isotopen. De ontwikkelingen binnen de nucleaire geneeskunde gaan in volle vaart door en zijn gebaat bij de beschikbaarheid van zoveel mogelijk verschillende isotopen; cyclotron en reactor isotopen. Als nucleaire geneeskundigen ook in de toekomst willen kunnen blijven putten uit de schatkist vol isotopen die kernreactor heet, moeten we er wel voor zorgen dat de deksel open blijft staan. ☯

Ru 99 12,7	Ru 100 12,6	Ru 101 17,0	Ru 102 31,6
σ 5,0	σ 5,8	σ 3,1	σ 1,30
Tc 98 4,2 · 10 ⁶ a	Tc 99 6,0 h 2,1 · 10 ⁵ a β ⁻ 0,3... γ (90) σ 19	Tc 100 15,8 s β ⁻ 3,4... γ 540; 591;	Tc 101 14,2 h β ⁻ 1,3... γ 307; 545;
β ⁻ 4,0 γ 745; 652; σ 0,9 + ?			
Mo 97 9,55	Mo 98 24,13	Mo 99 66,0 h	Mo 100 9,63
σ 2,2	σ 0,130	β ⁻ 1,2... γ 740; 182; 778... m; g	σ 0,199
Nb 96 23,4 h	Nb 97 53 s 74 m	Nb 98 51 m 2,9 s	Nb 99 2,6 m 15 s
β ⁻ 0,7... γ 778; 569; 1091...	β ⁻ 0,3... γ (90) σ 19	β ⁻ 2,0; 2,9... γ 787; 723; 1169...	β ⁻ 3,2... γ 98; 254; 2642; 2854...; γ 138; 98

Isotopen

Richtlijn Schildklierfunctiestoornissen

J.W. van Isselt.

Namens de NVNG lid van de Werkgroep Richtlijnontwikkeling Schildklierfunctiestoornissen van de NIV.

Dr. J.W. van Isselt
Afd. Radiologie en Nucleaire
Geneeskunde E02.222
Universitair Medisch Centrum Utrecht
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
E-mail: J.W.vanIsselt@UMCUtrecht.nl



Dr. J.W. van Isselt

Samenvatting

Op initiatief van de Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV) werd in het kader van het EBRO (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling) programma van de Orde van Medische Specialisten een richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek en behandeling van schildklierfunctiestoornissen. Daarin werd samengewerkt met zes wetenschappelijke verenigingen waaronder de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), de Commissie Richtlijnontwikkeling Samenwerkende Schildklierpatiëntenorganisaties (CRoSS). Ondersteuning werd gegeven door de Commissie Richtlijnontwikkeling van de NIV en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Na beoordeling door de participerende verenigingen werd de definitieve tekst van de richtlijn in mei 2007 gepubliceerd. Deze kunt u downloaden van http://www.graves-patienten.nl/ned/documents/Richtlijn_schildklierfunctiestoornissen.pdf. De samenvatting is te downloaden van http://www.graves-patienten.nl/ned/documents/Samenvatting_richtlijn_schildklierfunctiestoornissen.pdf Voor de nucleair geneeskundige zijn vooral de eerste drie hoofdstukken van betekenis, maar bestudering van de complete tekst wordt aanbevolen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met primaire schildklierfunctiestoornissen. De richtlijn is vooral gericht op de behandeling van deze patiënten in de tweede lijn. De richtlijn sluit aan op de NHG standaard schildklierfunctiestoornissen, die adviezen geeft voor de behandeling in de eerste lijn (<http://nhg.artsennet.nl/>)

uli/?uli=AMGATE_6059_104_TICH_L247782801&PHPSESSID=ae2f08544d67b9d489a3842e46a07eb2).

Richtlijngebruikers

De richtlijn is primair geschreven voor internisten, maar is ook te gebruiken door andere specialisten, die in hun dagelijkse praktijk te maken krijgen met patiënten met schildklierfunctiestoornissen.

Samenstelling van de werkgroep

Er is een multidisciplinaire werkgroep gevormd, waarin de disciplines zijn vertegenwoordigd die bij de diagnostiek van schildklierfunctiestoornissen betrokken zijn en de disciplines die te maken hebben met behandeling van patiënten met schildklierfunctiestoornissen. Tevens zijn in de werkgroep de verschillende patiëntenverenigingen vertegenwoordigd. Deze patiëntenverenigingen hebben zich verenigd in de werkgroep CRoSS, commissie richtlijnontwikkeling samenwerkende schildklierpatiëntenorganisaties.

Alle leden van de werkgroep zijn door de wetenschappelijke verenigingen respectievelijk de patiëntenverenigingen aangewezen als hun vertegenwoordiger.

Werkwijze van de werkgroep

De richtlijn is ontwikkeld volgens het principe van evidence based richtlijnontwikkeling. De werkgroep heeft gedurende ruim 2 jaar aan de conceptrichtlijn gewerkt. Voor enkele onderwerpen zijn subwerkgroepen gevormd, die conceptteksten hebben voorbereid. Alle concepten zijn vervolgens in vergaderingen plenair besproken en door de plenaire werkgroep geaccordeerd. Op de conceptrichtlijn hebben de deelnemende wetenschappelijke verenigingen en patiëntenverenigingen hun commentaar kunnen leveren. De werkgroep heeft de ontvangen reacties beoordeeld en verwerkt in de definitieve conceptrichtlijn. De richtlijn is vervolgens in april 2007 door de Algemene Ledenvergadering van de NIV aangenomen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij aanvang heeft de werkgroep een groot aantal uitgangsvragen geformuleerd. Deze zijn de basis geweest voor systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline en Embase. Voor enkele zoekvragen, met name over schildklierziekten en arbeid, is daarnaast de database Psycinfo geraadpleegd.

De systematische zoekacties hadden betrekking op de

periode tot medio 2005. In de richtlijn wordt hier en daar een recent onderzoek aangehaald dat is gepubliceerd na de termijn waarop de zoekacties zich hebben gericht. In die gevallen wordt de publicatiedatum uitdrukkelijk vermeld. De conclusies zijn gebaseerd op geselecteerde artikelen met de hoogste bewijskracht. De mate van bewijs is bij de conclusies aangegeven. Hierbij is een algemeen aanvaarde indeling gebruikt die in de tekst van de richtlijn uitgebreid staat weergegeven.

Om tot een aanbeveling te komen zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak ook andere aspecten van belang, bijvoorbeeld organisatorische aspecten, patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van expertise of technieken, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden beschreven in de overige overwegingen. De conclusie op basis van de literatuur wordt hier in de context van de dagelijkse praktijk geplaatst, er kan een afweging van voor- en nadelen plaatsvinden. De uiteindelijke aanbeveling is het resultaat van de geformuleerde 'evidence' in combinatie met deze overwegingen. Het opstellen van de richtlijn in dit format heeft ten doel de transparantie van de richtlijn te verhogen.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten' kunnen zorgverleners in individuele gevallen zondig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van de richtlijn is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, wordt aangeraden om dit beargumenteerd, gedocumenteerd en waar nodig in overleg met de patiënt te doen.

Herziening

Uiterlijk 5 jaar na verschijnen van de richtlijn wordt door de NIV beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten.

Inhoudsopgave van de richtlijn

I. DIAGNOSTIEK VAN SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN

- I.1. Inleiding
- I.2. Diagnostiek stoornissen schildklierhormoonhuishouding
- I.3. Biochemische parameters in relatie tot de schildklierhormoonhuishouding
- I.4. Immunologische diagnostiek bij schildklierpathologie
- I.5. Afbeeldende technieken
- I.6. Schildklierfunctiestoornissen bij ernstige ziekte (non-thyroidal illness syndrome)

II. THERAPIE THYREOTOXICOSE

- II.1. Inleiding
- II.2. Medicamenteuze therapie bij Graves' hyperthyreoïdie
- II.3. ¹³¹I-therapie bij Graves' hyperthyreoïdie
- II.4. Chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie

III. CAPITA SELECTA HYPERTHYREOÏDIE

- III.1. Graves' ophthalmopathie
- III.2. Jodiumgeïnduceerde hyperthyreoïdie
 - III.2.2 Jodiumgeïnduceerde thyreotoxicose door röntgencontrastmiddelen
 - III.2.3 Amiodaronegeïnduceerde thyreotoxicose (AIT)
- III.3. Thyreotoxische crisis
- III.4. Subklinische hyperthyreoïdie
- III.5. Thyreoïditis

IV. THERAPIE PRIMAIRE HYPOTHYREOÏDIE

- IV.1. Klinische hypothyreoïdie
- IV.2. Subklinische hypothyreoïdie
- IV.3. Myxoedeemcoma
- IV.4. Caput selectum - hypothyreoïdie door lithiumgebruik

V. SCHILDKLIERFUNCTIESTOORNISSEN IN DE ZWANGERSCHAP EN POSTPARTUMPERIODE

- V.1. Inleiding
- V.2. Hyperthyreoïdie en zwangerschap
- V.3. Hypothyreoïdie en zwangerschap
- V.4. Postpartumthyreoïditis

VI. SCHILDKLIERZIEKTEN EN ARBEID

- VI.1. Schildklierstoornissen a.g.v. arbeidsomstandigheden
- VI.2. Belastbaarheid bij schildklierstoornissen
- VI.3. Samenwerking van bedrijfsarts, huisarts en internist

VII. ORGANISATIE VAN DE ZORG

Voor de nucleair geneeskundige zijn vooral de hoofdstukken I t/m III van praktische betekenis. Hoofdstuk II (Therapie thyreotoxicose) wordt hieronder in sterk verkorte vorm weergegeven. Lezing van de complete tekst wordt aanbevolen. Ook de andere hoofdstukken zijn daarbij het bestuderen waard.

Voor een opgave van de geraadpleegde literatuur wordt wederom naar de complete tekst van de richtlijn verwezen.

Therapie thyreotoxicose

Medicamenteuze therapie

- Behandeling met thiamazol heeft de voorkeur boven behandeling met PTU (behalve in de zwangerschap).
- Patiënten die met thyreostatica worden behandeld dienen expliciet (lieft ook schriftelijk) te worden geïnformeerd dat in geval van koorts, zeker wanneer er ook sprake is van keelpijn, het bloedbeeld moet worden gecontroleerd ter uitsluiting van agranulocytose. Gezien het plotselinge ontstaan van agranulocytose heeft routinematige controle

- van het bloedbeeld geen zin.
- Het block/replace regime en het titratier regime zijn beide goed bruikbaar. Gezien het feit dat bij gebruik van de block/replace methode er minder schommelingen zijn in schildklierhormoonspiegels verdient de block/replace methode de voorkeur.
- Toediening van L-thyroxine na het stoppen van de behandeling met thyreostatica wordt niet aanbevolen.
- Behandeling met thyreostatica dient in het algemeen niet langer dan 12 tot 18 maanden te worden voortgezet. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica in remissie is, wordt geadviseerd om de schildklierfunctie 1x per 4 maanden te controleren gedurende 1 jaar en daarna jaarlijks. Wanneer de hyperthyreoïdie na staken van de thyreostatica recideert, wordt behandeling met radioactief jodium of chirurgie aanbevolen. De keus voor één van deze twee opties dient samen met de patiënt te worden gemaakt.
- Bij patiënten met hyperthyreoïdie wordt aanbevolen met 1x daags 30 mg thiamazol per dag te starten. Bij patiënten met veel klachten kan in de eerste weken van de behandeling een bètablokker worden toegevoegd (b.v. propranolol 80 mg per dag, metoprolol 100 mg per dag, of atenolol 50 mg per dag)

¹³¹I-therapie bij Graves' hyperthyreoïdie

- ¹³¹I moet worden overwogen bij alle patiënten met een Graves' hyperthyreoïdie, die niet in remissie zijn na 12-18 maanden behandeling met thyreostatica. ¹³¹I is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding.
- Bij de behandeling met ¹³¹I is een geïndividualiseerde of een vaste doseringsmethode naar keuze toepasbaar.
- Voor het vaststellen van de therapeutische dosering ¹³¹I dient de patiënt te worden voorgelicht over de mogelijke uitkomsten en de consequenties daarvan.
- Bij patiënten die na ¹³¹I-therapie hypothyreoot zijn geworden, dient bepaling van TSH (na staken van L-thyroxine behandeling) zes maanden na ¹³¹I-therapie te worden herhaald, teneinde passagère hypothyreoïdie uit te sluiten en onnodige levenslange substitutietherapie te voorkomen.
- Echografie is de aanbevolen methode voor meting van het schildkliervolume bij patiënten met Graves' hyperthyreoïdie.
- Aanbevolen wordt om bij Graves' hyperthyreoïdie de ¹³¹I-therapie zo kort mogelijk na de uptakemetingen uit te voeren (bij voorkeur direct aansluitend).
- Wanneer snel een definitief effect van ¹³¹I-therapie wordt nagestreefd, is een ablatieve dosis ¹³¹I aangewezen. Daartoe wordt een verdubbeling van de regulier gekozen dosering aanbevolen.
- Als medicamenteuze voorbehandeling voor ¹³¹I-therapie heeft thiamazol de voorkeur boven PTU.
- Medicamenteuze therapie met thiamazol (c.q. een

combinatietherapie van thiamazol en levothyroxine) dient minimaal 3-5 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de ¹³¹I-behandeling te worden onderbroken.


- Indien met PTU wordt voorbehandeld, dient de medicatie vanaf ten minste 15 dagen vóór tot en met 3-5 dagen ná de ¹³¹I-behandeling te worden onderbroken.
- Geadviseerd wordt het gebruik van thyreostatica (c.q. de combinatietherapie van thyreostatica en levothyroxine) tot 3 maanden na ¹³¹I-behandeling te continueren, teneinde een recidief van klachten en symptomen te voorkómen. Dit geldt met name voor oudere patiënten met cardiovasculaire morbiditeit.

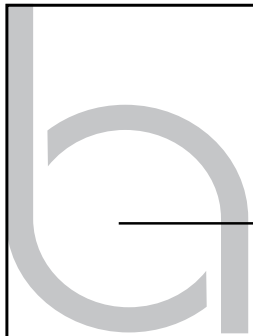
Chirurgische behandeling

Absolute indicaties voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie (d.w.z. behandeling met radioactief jodium is geen alternatief):

- hyperthyreoïdie in combinatie met een verdachte of maligne nodus;
- noodzaak tot snel ingrijpen, bij ernstige mechanische bezwaren of (zeldzaam) bij grote bloedflow door de schildklier die tot ernstige shunting leidt;
- therapieresistentie voor thyreostatica en radioactief jodium (zeldzaam).

Overige indicaties voor chirurgische behandeling van hyperthyreoïdie (d.w.z. behandeling met radioactief jodium als alternatief overwogen):

- ernstige allergische reactie op of intolerantie voor thyreostatica;
- toxisch multinodulair struma of autonome toxische nodus;
- ziekte van Graves: in geval van ernstige hyperthyreoïdie, groot struma of persisterende hyperthyreoïdie na 12-18 maanden behandeling met thyreostatica. Chirurgie voor hyperthyreoïdie dient te worden uitgevoerd door chirurgen met een specifieke belangstelling en ervaring in schildklierchirurgie. Gezien de lage frequentie van thyreoïdectomie voor hyperthyreoïdie wordt aanbevolen naar een chirurg te verwijzen, die minimaal 10-15 schildklieroperaties per jaar verricht. 



BRONOVO-NEBO

AMBITIES WAARMAKEN

Kom werken bij het beste ziekenhuis en hét verpleeghuis in de regio Den Haag. We hebben volop mogelijkheden.

Ziekenhuis Bronovo vormt samen met Verpleeghuis Nebo en Gezondheidscentrum Wassenaar de Stichting Bronovo-Nebo. Het Regionaal Hartrevalidatiecentrum maakt deel uit van Ziekenhuis Bronovo. Binnen de stichting werken circa 1.500 medewerkers, onder wie 80 specialisten.

Bronovo is een algemeen basisziekenhuis waar patiënt en medewerker centraal staan. We zijn een kwaliteitsziekenhuis, zowel objectief als in de beleving van de patiënt,

met een menselijke maat. Medewerkers kennen elkaar en de patiënt. Dit geldt ook bij Nebo, ons verpleeghuis met moderne faciliteiten en een frisse kijk op zorgverlening.

De organisatie voert een goed sociaal beleid met aandacht voor scholing en persoonlijke ontwikkeling. Door een sterk netwerk met andere zorgaanbieders wordt samenhangende zorg geboden. Wij werken onder het motto 'De kracht van samen zorgen'.

Voor de afdeling Nucleaire Geneeskunde zijn wij op zoek naar twee

MEDISCH NUCLEAIR WERKERS M/V

(36 uur per week)

Functieprofiel

Wij zoeken een enthousiaste, gediplomeerde allround MNW'er die ook ingezet wil worden bij de bereidingen van radiofarmaca. Onze moderne afdeling heeft twee gammacamera's, GE Millennium Hawkeye en Infinia Hawkeye. Wij doen alle voorkomende therapeutische en diagnostische verrichtingen en PET/CT (wekelijkse mobiele unit) met een sterke regionale functie. De afdeling bestaat uit een enthousiast klein team en wij streven naar samenwerking met een grotere afdeling in onze regio. Vakopleidingen of specialisaties worden ondersteund en gestimuleerd.

Vind jij individuele persoonlijke aandacht voor patiënt en medewerker belangrijk? Wil je vernieuwingen binnen je vakgebied niet missen? Dan willen wij je graag ontmoeten. Wij vragen een MNW'er met MBRT-diploma.

Informatie en sollicitatie

Voor vragen of nadere informatie kan telefonisch contact worden opgenomen met mevrouw D. Zanin, hoofd Nucleaire Geneeskunde, via nummer 070 - 312 40 70.

De kracht van samen zorgen.



Solliciteren per e-mail kan via werken@bronovo-nebo.nl. Schriftelijke sollicitaties kunnen vóór 5 juli 2008 worden gestuurd naar Stichting Bronovo-Nebo, t.a.v. Personeelszaken, Postbus 96900, 2509 JH Den Haag.

Acquisitie naar aanleiding van deze advertentie wordt niet op prijs gesteld.



Ambassadeur van de puntjes op de i

**Interview Peter van Urk, 27-3-2008
door mw. ir. Annemarie Eek**

Radiochemicus Peter van Urk viert dit jaar zijn vierde lustrum in de redactie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde. "De tijden dat we het lettertype vergrootten om het tijdschrift vol te krijgen, zijn gelukkig voorbij."

U zult het tijdschrift dat voor uw neus ligt niet snel betrappen op een spelfout. Waarschijnlijk heeft Peter van Urk namelijk ook dit nummer van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde minutieus gecontroleerd voordat het naar de drukker ging, evenals alle andere nummers in de twintig voorgaande jaargangen. Zo'n acht jaar daarvan was Van Urk hoofdredacteur van het blad.

Een uitnodiging voor een plek in de redactie kwam niet uit de lucht vallen. Na zijn studie radiochemie werkte Peter van Urk jarenlang in Utrecht en later in Nieuwegein in het Antonius Ziekenhuis, het eerste particuliere ziekenhuis in Nederland met een gammacamera. Hij was hoofd van wat toen nog het 'Isotopenlaboratorium' heette. Enkele jaren later volgde een registratie tot erkend klinisch fysisicus.

Gelikt

In 1987 trad Van Urk toe tot de redactie van het tijdschrift. "Als je een opmerking plaatste over het beleid van het blad, dan zat je de volgende dag in de redactie, zo ging dat. Het tijdschrift verscheen toen nog als een bulletin, in zwart-wit en op normaal papier geprint. Het was in die tijd echt nog knip- en plakwerk. Ik beoordeelde de ingezonden artikelen op chemische zinvolheid en ik zorgde voor correct taalgebruik."

"Inmiddels bloeit het tijdschrift als nooit tevoren. We moeten soms een half jaar wachten voor we een stuk kunnen plaatsen, zoveel kopij komt er binnen. We verschijnen nu in full colour en hebben sinds een paar jaar een uitgever, die zich ook bezig houdt met de adverteerders. Het is nu zaak ervoor te waken dat het blad er niet te gelikt uit gaat zien. Dat maakt het uiterlijk misschien aantrekkelijker, maar de inhoud moet altijd belangrijker blijven dan de vorm."

Samenwerking

Naast alle inspanningen voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde, hield van Urk zich ook nog bezig als redactielid van twee belangrijke werken: het Leerboek Nucleaire Geneeskunde voor Laboranten en het Kwaliteitshandboek Aanbevelingen 2007. Dat laatste boek mag van de inspectie geen officiële richtlijn heten, maar iedere afdeling Nucleaire Geneeskunde in Nederland heeft het in huis.

Zelf diende Van Urk ook jarenlang radiofarmaca toe aan patiënten. "Dat mocht in die tijd nog, terwijl ik geen arts ben. De inspectie had daarvoor speciaal een gedoogbeleid. Inmiddels zijn de radiochemici helaas goeddeels verdwenen uit de perifere ziekenhuizen, ze zitten tegenwoordig alleen nog in de onderzoeksgroepen van de academische ziekenhuizen. Dat is jammer, want ik denk dat de nucleaire geneeskunde groot is geworden dankzij de fantastische samenwerking tussen medici, chemici, farmaceuten en fysici."

Isotopen

Volgens Van Urk nam de nucleaire geneeskunde een enorme vlucht dankzij twee grote mijlpalen. "De ontwikkeling in de 60-er jaren van de tot op heden nog steeds gebruikte Anger-camera met een natriumjodide kristal is echt essentieel geweest. Een aantal andere typen camera's hebben kortstondig in de belangstelling gestaan, zoals 6-hoekige mini-detectoren.

Maar deze halfgeleiderdetectoren meten vele malen minder efficiënt dan een natriumjodide kristal. Zonder Anger zouden we nu geen nucleaire geneeskunde hebben, het is jammer dat hij nooit een Nobelprijs heeft gewonnen."

"De tweede belangrijke doorbraak is het gebruik van technetium-99m, met daarbij de uitvinding van de molybdeen-technetium generatoren. Daarna kwamen natuurlijk nog isotopen zoals jodium-123, maar ondanks dat beslaat Tc-99m zeker driekwart van alle medische onderzoeken. Anger en Tc-99m vormen dus wat mij betreft de twee poten van de nucleaire geneeskunde."

Iconografie

"Eind jaren tachtig kwam de techniek SPECT tot bloei. De minister vond destijds een stuk of vijf toestellen ruim voldoende voor ons land. Inmiddels beschikt Nederland over zeker veertig SPECT-camera's. Hetzelfde geldt voor PET-CT." Het opslaan van al die prachtige plaatjes vormde in het begin een behoorlijk probleem. "Ik weet nog dat ik 60.000 gulden betaalde voor 2,4 megabyte geheugen; tegenwoordig krijg je dat cadeau bij een bos bloemen!"

“Het geheugen is niet langer een belemmerende factor. Daardoor kun je prachtige beeldfusies maken, bijvoorbeeld met PET en MRI. Ik zou dan ook graag zien dat in de toekomst de scheiding tussen radiologie en nucleaire geneeskunde verdwijnt. Het zou prachtig zijn als deze disciplines meer gaan samenwerken en uiteindelijk fuseren tot een afdeling ‘Iconografie’ of simpelweg ‘Beeldvorming’.”

Duwtje

Van Urk ziet de toekomst van het vakgebied vol vertrouwen tegemoet. “Iemand zei eens: ‘De nucleaire geneeskunde is een aflopende zaak die steeds groter wordt.’ Dat typeert het vakgebied heel mooi. De aandacht drijft regelmatig af naar andere technieken, zoals MRI. Met de nieuwe, niet-stralende technieken leek alles mogelijk en had je geen last van die ‘smerige’ opslagtanks in de kelder. Maar uiteindelijk keert de interesse vanuit allerlei hoeken toch telkens terug naar de nucleaire geneeskunde.”

Voor de komende jaren heeft Van Urk nog wel een paar wensen. Zo staat een impact factor hoog op het verlanglijstje. Verder zijn originele wetenschappelijke artikelen en reviews altijd meer dan welkom. Daarnaast zou Van Urk graag meer kopij willen ontvangen over interessante of afwijkende

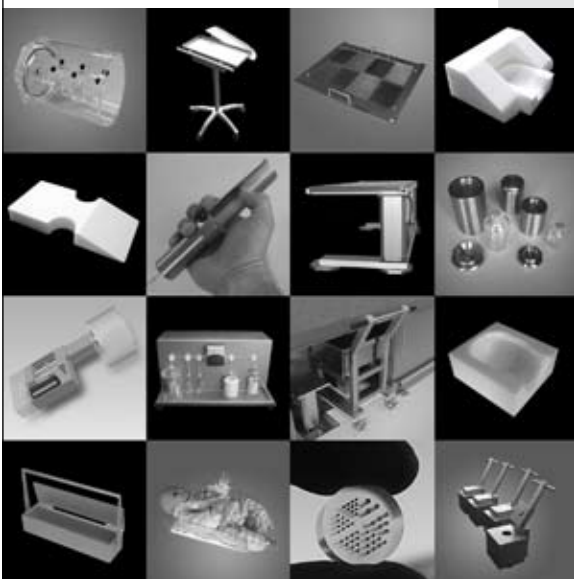
patiënten. “Bijzondere gevallen zijn erg leerzaam en kunnen interessante discussies op gang brengen. Dus bij deze een oproep: stuur kopij op, want daar kan het vakgebied weer een boeiend duwtje van krijgen.”



oude en nieuwe hoofdredacteur

VANDERWILT

t e c h n i q u e s



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products

T +31 (0)411 68 60 19 | www.for-med.nl

FOR
MED

Als u vindt dat kankeronderzoek niet mag stoppen



Steun de voortgang van het wetenschappelijk kankeronderzoek. Neem KWF Kankerbestrijding op in uw testament. Bel met de afdeling bijzondere giften en nalatenschappen op (020) 570 05 00.

KWF
KANKER
BESTRIJDING



**Dr. O.C. Neels**

21 januari 2008
Rijksuniversiteit
Groningen

*Promotores:**Prof. dr. E.G.E. de Vries**Prof. dr. P.L. Jager**Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx*

Tracer development for detection and characterization of neuroendocrine tumors with PET

Nieuwe beeldvormende technieken voor langzaam groeiende tumoren

Neuroendocrine tumors are slowly growing tumors which originate from neuroendocrine cells. These tumors can secrete several products. In case of overproduction of serotonin, symptoms such as flushing, diarrhea and right-sided heart disease can occur. Next to serotonin, other well known products are e.g. catecholamines.

Amine precursors such as levodopa and 5-hydroxytryptophan are taken up into neuroendocrine tumor cells by large amino acid transporters (LAT) and are decarboxylated by amino acid decarboxylase (AADC) to serotonin and dopamine.

These amines are stored in cellular vesicles via the vesicular monoamine transporter VMAT. After release the amines are metabolized by the enzyme monoamine oxidase (MAO) to respectively 5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid and subsequently excreted.

Staging of neuroendocrine tumors is required for optimal treatment decisions. Because of their slow growth and frequently the induction of non-specific symptoms, these tumors are often metastasized at diagnosis. Different imaging methods for detection of neuroendocrine tumors are currently available. Routine imaging techniques consist of morphological techniques such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) and functional imaging such as somatostatin receptor scintigraphy (SRS). Besides SRS, in neuroendocrine tumors positron emission tomography (PET) is another functional imaging technique which can be useful to improve tumor image quality and sensitivity of tumor detection. Two new interesting PET tracers are available. The PET tracers *L*-6-¹⁸F-fluoro-levodopa (¹⁸F-DOPA) and *L*-¹¹C-5-hydroxytryptophan (¹¹C-HTP) are of special interest as they take actively part in the biochemical pathways of neuroendocrine tumors.

Therefore, the aim of this thesis was to study the development, biochemical behavior and diagnostic value of

new PET tracers for imaging neuroendocrine tumors.

In **chapter 1** a literature review is given of the techniques currently used for staging of neuroendocrine tumors in nuclear medicine. First, an overview of the mechanisms involved in tracer uptake is presented. The different morphological and functional detection methods are described and results obtained in the last decade are shown. The sensitivities of the various tracers in several subtypes of tumors have been compared in Forest plots. This comparison showed, that the metabolic PET tracers ¹⁸F-FDOPA and ¹¹C-HTP perform with higher sensitivity than the currently used standard SRS. These studies with ¹¹C-HTP have been described by the Uppsala group exclusively, as they have been the only PET center worldwide with the capability to produce this tracer. Given their interesting results we decided to investigate the production of ¹¹C-HTP on a Zymark robotic system. The synthesis described in **chapter 2** was started by the production of ¹¹C-methyl iodide and labeling of the precursor *N*-(diphenylmethylene)glycine tert-butyl ester. Subsequent hydrolysis gave racemic ¹¹C-alanine. ¹¹C-HTP was obtained from ¹¹C-alanine in a one-pot synthesis using 4 different enzymes. Average radiochemical yield after HPLC purification was 15 ± 12 % from the time of release of ¹¹C-methyl iodide. Radiation exposure for the radiochemist was reduced to a minimum of 260 μSv for the skin and 40 μSv for the whole body. Currently, ¹¹C-HTP is produced reliably in doses of 400 MBq which is sufficient for patient studies. Although ¹⁸F-FDOPA and ¹¹C-HTP showed interesting results in humans, still little is known about the processes involved in accumulation of these tracers by neuroendocrine tumor cells. In **chapter 3** we therefore evaluated the tracer uptake via LAT transporters, the influence of the decarboxylase inhibitor carbidopa and of the MAO inhibitors clorgyline and pargyline on tracer accumulation. The effect of carbidopa

in vivo on metabolism of ^{18}F -FDOPA and ^{11}C -HTP in small animals was studied with a microPET camera. The cellular transport of both PET tracers in the neuroendocrine BON tumor cell line was inhibited by amino-2-norbornanecarboxylic acid and resulted in low IC50 values (^{18}F -FDOPA: 0.01 mM; ^{11}C -HTP: 0.12 mM) after 15 minutes tracer incubation. Inhibition of MAO by clorgyline led to a significant increase in tracer accumulation compared to control (^{18}F -FDOPA: $P=0.02$; ^{11}C -HTP: $P=0.02$) *in vitro* after 60 minutes tracer incubation. We showed that carbidopa did not influence accumulation in tumor cells *in vitro*, but did increase uptake in tumor bearing mice. This increased uptake most likely is the result of inhibition of decarboxylation in peripheral organs which results in better availability of tracer for accumulation in tumor cells. Standardized uptake values (SUVs) of ^{18}F -FDOPA were superior to ^{11}C -HTP 60 minutes after intravenous injection in a neuroendocrine pancreatic tumor animal model ($P=0.03$). In small animals, neuroendocrine tumors from human origin with weights of less than 20 mg were still clearly visualized with both PET tracers.

In **chapter 4** the diagnostic value of ^{18}F -FDOPA for the detection of patients with carcinoid disease was studied. 53 patients underwent a ^{18}F -FDOPA PET scan which was compared with the standard imaging methods such as SRS and CT. In a patient based analysis ^{18}F -FDOPA had a sensitivity of 100% (95%CI 93 - 100), SRS of 93% (95%CI 82 - 98), CT of 87% (95%CI 75 - 95) and the combination of SRS and CT 96% (95%CI 87 - 100) ($P=0.45$ for PET versus SRS with CT). However, ^{18}F -FDOPA alone detected many more lesions, more positive regions and more lesions per region than SRS combined with CT. In regional analysis sensitivity of ^{18}F -FDOPA was 95% (95%CI 90- 98) versus 66% (95%CI 57 - 74) for SRS alone, 57% (95%CI 48 - 66) for CT and 79% (95%CI 70 - 86) for SRS with CT ($P=0.0001$, PET versus SRS with CT). In individual lesion analysis, sensitivities were 96% (95%CI 95 - 98), 46% (95%CI 43 - 50), 54% (95%CI 51 - 58) and 65% (95%CI 62 - 69) for PET, SRS, CT and SRS with CT respectively ($P<0.0001$ for PET versus SRS with CT). The results of this study showed that PET imaging with ^{18}F -FDOPA is superior for staging carcinoid tumor lesions compared to SRS and CT.

In **chapter 5**, a study is described analyzing the PET tracers ^{18}F -FDOPA and ^{11}C -HTP. As there were no head to head comparisons, it was until now not clear from the literature which PET tracer was superior in which setting. 24 patients with a carcinoid tumor and 23 patients with an islet cell tumor were included in the study. Patients had to have, before performing the PET scans, at least one lesion based on clinical, histological and/ or biochemical findings and detected one abnormal lesion on SRS, CT or MRI. All patients underwent ^{11}C -HTP and ^{18}F -FDOPA PET scans and additional SRS and CT scan.

^{18}F -FDOPA and ^{11}C -HTP showed more carcinoid tumor positive regions than SRS as ^{18}F -FDOPA sensitivity was 81%, and ^{11}C -HTP sensitivity was 77% ($P=0.001$ and

0.004 for comparison with SRS respectively). Sensitivity of SRS was 58% and CT 70% ($P=ns$ for the comparison of both PET scans with CT). In islet cell tumors ^{11}C -HTP detected more tumor positive regions (sensitivity 70%) than ^{18}F -FDOPA (sensitivity 44%, $P=0.0001$ for the comparison with ^{18}F -FDOPA). In carcinoid patients, both ^{11}C -5-HTP and ^{18}F -FDOPA revealed more tumor positive lesions (sensitivity 78% and 87%) than SRS (sensitivity 49%, $P < 0.001$ for the comparison of both ^{11}C -HTP and ^{18}F -FDOPA with SRS) in carcinoid patients. These results show that ^{18}F -FDOPA performs best in carcinoid tumors and is superior to SRS and CT. Imaging of islet cell tumors gave best results with ^{11}C -HTP. This tracer was superior to SRS and ^{18}F -FDOPA while CT gave similar results as ^{11}C -HTP. For staging both carcinoid and islet cell tumors, these PET scans are, in combination with CT, a promising tool for anatomical localization of the tumor.

^{11}C -HTP shows interesting results for the detection of neuroendocrine tumors and in particular islet cell tumors. However, only a few centers are equipped with a cyclotron and are therefore capable to produce tracers with short half-lives. If a fluorine-18 labeled tryptophan analogon could be produced with a half-life of 110 minutes this could be transported to other hospitals. It is therefore an attractive alternative for ^{11}C -HTP. We investigated a synthesis route of 5-fluorotryptophan by combining reliable methods used in the synthesis of ^{11}C -HTP and ^{18}F -FDOPA (**chapter 6**). We demonstrated that non-labeled 5-fluorotryptophan accumulates in neuroendocrine tumor cells. Electrophilic fluorodestannylation, a method used in the synthesis of ^{18}F -FDOPA, was chosen to obtain 5-fluoroindole with yields of 15 % from the newly developed precursor 5-trimethylstannyloindole. The reversed tryptophanase reaction was used for the synthesis of ^{11}C -HTP. We optimized the synthesis of 5-fluorotryptophan from 5-fluoroindole so far, that 5-fluorotryptophan can now be obtained in reliable yields over 70 % using the reversed tryptophanase reaction. Labeling work is in progress to synthesize ^{18}F -5-fluorotryptophan from 5-trimethylstannyloindole. If successfully developed, ^{18}F -5-fluorotryptophan might well be a feasible tool for staging neuroendocrine tumors. >>

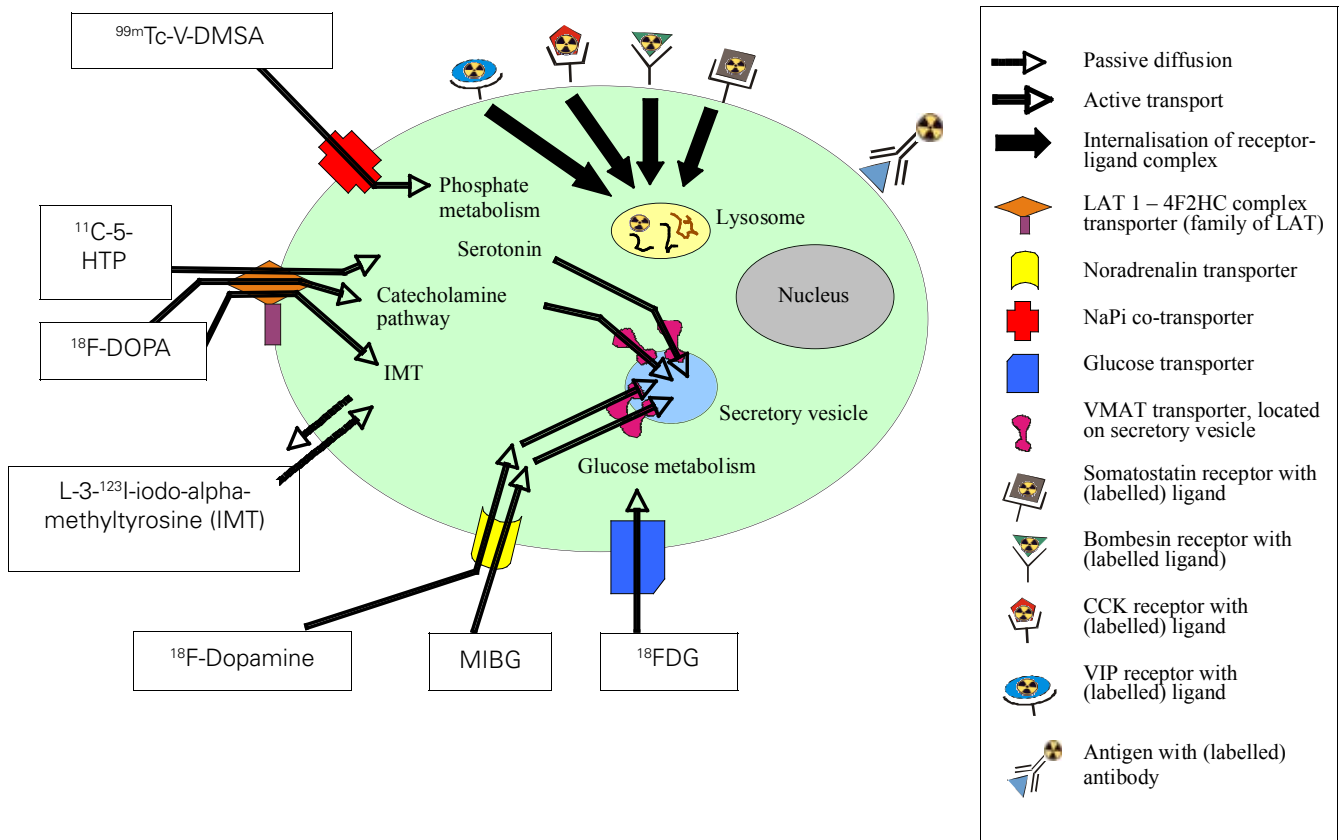


Figure Chapter 1 Metabolic pathways. In this figure the different metabolic pathways by which neuroendocrine tumors can be visualized using nuclear medicine imaging techniques are schematically depicted. Three major routes can be identified: receptor based techniques, techniques which use the metabolic properties of these tumors and labeled antibody based techniques.

STELLING

Research is als het weer in Nederland. De zon is maar af en toe te zien.



Dr. K.P. Koopmans

23 januari 2008
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof. dr. E.G.E. de Vries
Prof. dr. P.L. Jager

Co-promotores:
Prof. dr. P.H. Elsinga
Dr I.P. Kema

Metabolic PET Tracers for Neuroendocrine tumors

Om patiënten met neuroendocriene tumoren zo goed mogelijk te kunnen behandelen is optimale beeldvorming nodig. Er zijn verschillende beeldvormende technieken beschikbaar voor dit doel. Er zijn grofweg twee soorten beeldvormingstechnieken: anatomische met behulp van röntgenologische technieken zoals CT of MRI en functionele afbeeldingstechnieken zoals de nucleaire geneeskunde levert dwz PET en SPECT. Neuroendocriene tumoren produceren vaak allerlei stoffen, zoals serotonine en dopamine. Recent zijn er voor neuroendocriene tumoren nieuwe tracers ontwikkeld voor gebruik met PET camera's. Deze tracers kunnen door neuroendocriene tumoren gebruikt worden als bouwstof voor de productie van deze hormonen en hormoonachtige stoffen. In dit proefschrift worden de metabole PET tracers ^{18}F -Dihydroxyphenylalanine (^{18}F -DOPA) en ^{11}C -5-hydroxytryptophan (^{11}C -5-HTP) geëvalueerd voor gebruik bij het opsporen van neuroendocriene tumoren.

In **Hoofdstuk 2** wordt op basis van literatuur onderzoek een overzicht gegeven over de huidige stand van zaken met betrekking tot klassieke en nieuwe metabole tracer methoden voor het opsporen van neuroendocriene tumoren. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de mechanismen achter de opname van deze tracers, gevolgd door een overzicht van de toepasbaarheid van deze tracers bij de verschillende subtypen van neuroendocriene tumoren. De sensitiviteit van de verschillende tracers wordt per tracer en per tumor grafisch weergegeven middels Forest Plots. Uit deze analyse volgt dat de metabole tracers ^{18}F -DOPA ^{11}C -5-HTP beter presteren dan de standaard gebruikte octreotide

scan voor het opsporen van neuroendocriene tumoren. Concluderend stellen we dan ook dat deze tracers in de toekomst waarschijnlijk een grote rol zullen gaan spelen, zowel voor het stadieren als voor de follow-up, van patiënten met neuroendocriene tumoren.

In **hoofdstuk 3** wordt de prospectieve studie beschreven waarin in 53 patiënten met een bewezen carcinoid de waarde van ^{18}F -DOPA PET voor het opsporen van carcinoid tumoren wordt onderzocht. Voor de detectie van carcinoid tumoren wordt in de kliniek gebruik gemaakt van de octreotide scan en CT. Deze twee technieken hebben echter een lage sensitiviteit voor het opsporen van deze tumoren, of met andere woorden, deze technieken missen tumorhaarden. Uit andere studies in kleine groepen patiënten was al bekend dat ^{18}F -DOPA PET een hoge sensitiviteit heeft voor het opsporen van carcinoid tumorhaarden in patiënten.

Uit de resultaten van onze studie concludeerden we dat ^{18}F -DOPA PET een significante verbetering oplevert voor het opsporen van carcinoid tumoren en hun metastasen ten opzichte van de huidige technieken. Ten opzichte van de combinatie van octreotide scan met CT, detecteerde ^{18}F -DOPA PET een extra tumor positieve regio in 1 op 3 patiënten. Daarbij werden gemiddeld 4 extra tot dan toe onbekende tumorhaarden per patiënt gevonden (oftewel gemiddeld 50% meer afwijkingen) met ^{18}F -DOPA PET. Als ^{18}F -DOPA PET gecombineerd wordt met CT, levert dat nog een kleine verbetering op van de sensitiviteit. Het grootste voordeel van deze combinatie is echter dat de tumorhaarden preciezer gelokaliseerd kunnen worden.

In **hoofdstuk 4** wordt een zeldzame reactie op injectie van ^{18}F -DOPA beschreven bij een patiënt met een uitgereid gemetastaseerde carcinoidtumor. Na de intraveneuze bolusinjectie met ^{18}F -DOPA ontwikkelde deze patiënt een carcinoid crisis. De symptomen begonnen ongeveer 3 minuten na injectie. Deze klachten verdwenen vervolgens na intraveneuze toediening van het antihistaminicum clemastine. Op basis van deze zeldzame reactie adviseren wij om bij

alle patiënten met carcinoid tumoren ^{18}F -DOPA langzaam in te spuiten om het ontstaan van een carcinoid crisis te voorkomen. Bovendien is het aan te bevelen om somatostatine analoga en ketanserine op voorraad te hebben in de voorbereidingsruimte van PET centra waar ^{18}F -DOPA wordt toegediend aan patiënten met carcinoid tumoren om een eventueel ontstane carcinoid crisis adequaat te kunnen bestrijden.

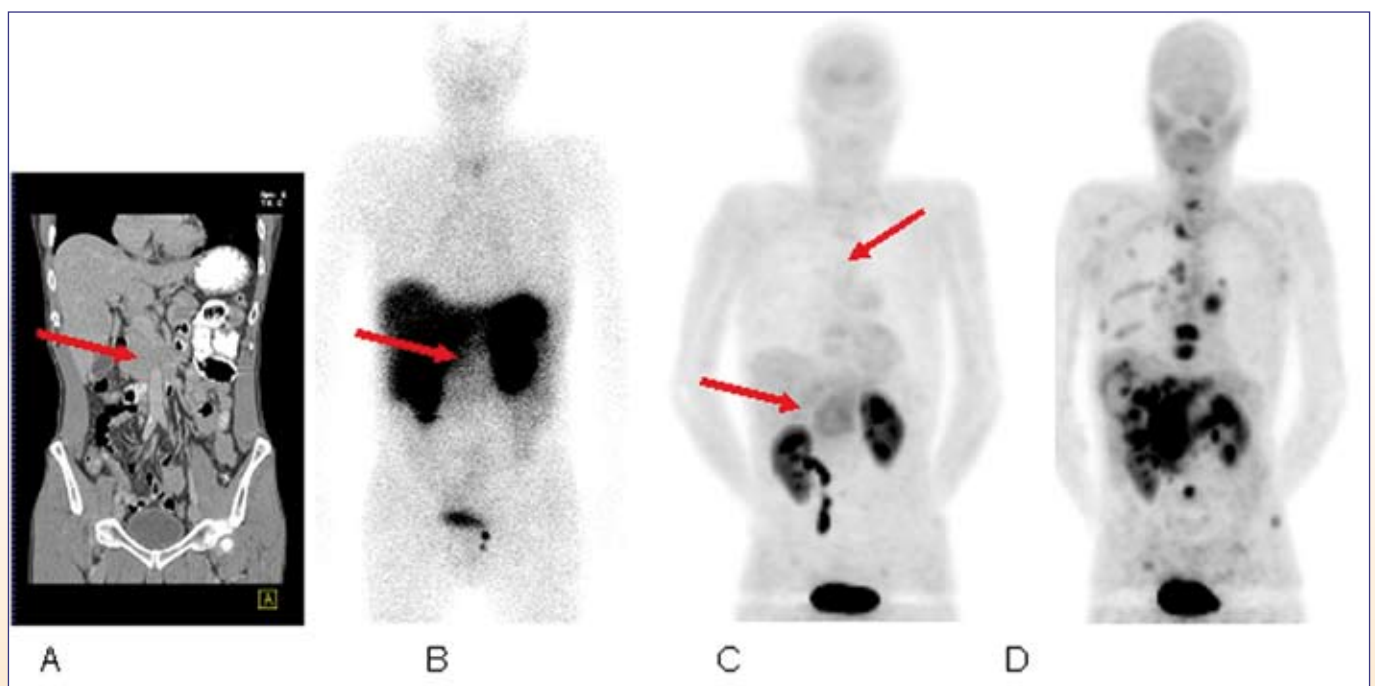
In **Hoofdstuk 5** wordt de studie beschreven waarin de gevoeligheid van PET technieken wordt getest bij patiënten met een carcinoid of eilandjesceltumor. In deze studie werden de tracers ^{11}C -5-HTP (dit is een precursor voor de serotonine pathway) en ^{18}F -DOPA met elkaar vergeleken. ^{11}C -5-HTP is pas recent in ons centrum beschikbaar gekomen voor klinisch gebruik, als tweede centrum wereldwijd. In deze prospectieve studie worden ^{11}C -5-HTP en ^{18}F -DOPA PET met elkaar vergeleken bij 24 patiënten met een carcinoid tumor en 23 patiënten met een eilandjesceltumor.

Op basis van de resultaten van deze studie concludeerden wij dat voor het aantonen van carcinoid tumoren ^{18}F -DOPA PET beter is dan de octreotide scan en de CT. Voor eilandjesceltumoren is ^{11}C -5-HTP PET superieur ten opzichte van de octreotide scan en ^{18}F -DOPA PET (figuur 1). CT toont qua aantal wel evenveel eilandjescel tumorhaarden aan, maar is complementair. Voor optimale stadiering is zowel voor carcinoid tumoren als voor eilandjesceltumoren de combinatie PET/CT optimaal.

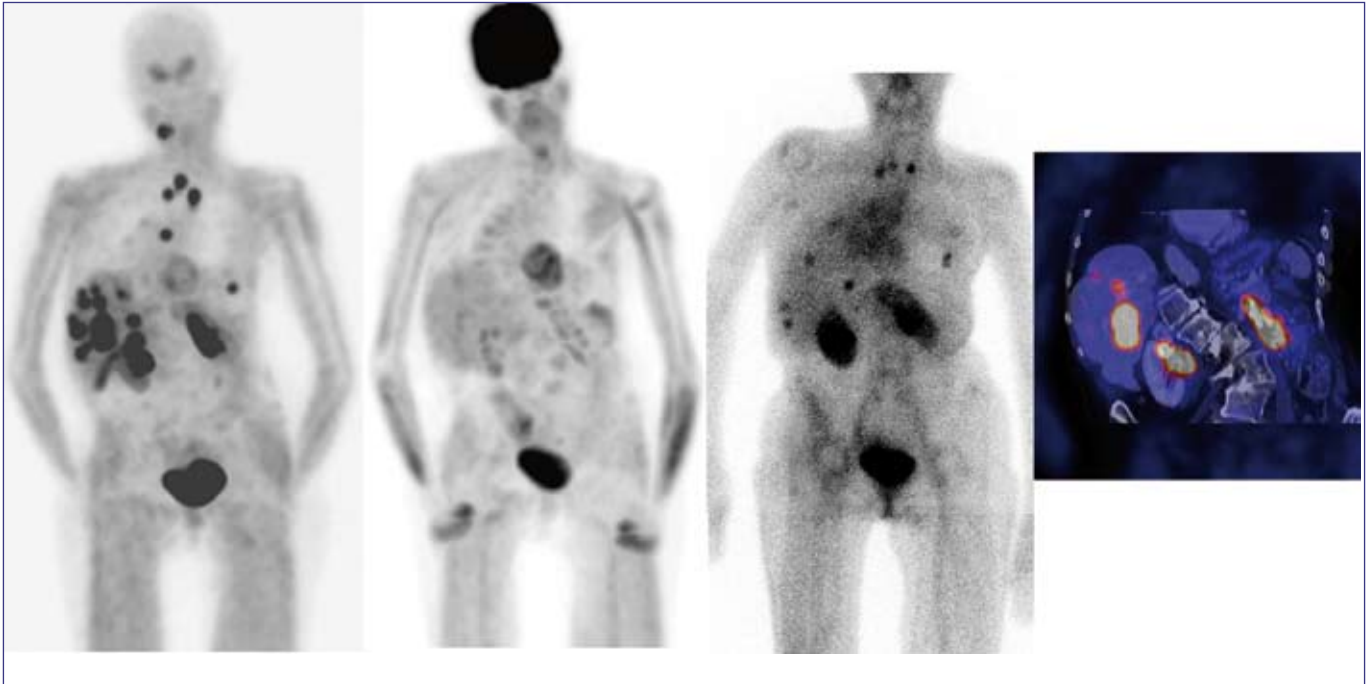
In **Hoofdstuk 6** wordt een studie beschreven waarin de waarde van ^{18}F -DOPA PET voor het opsporen van recidief medullair schildkliertumor werd onderzocht. Het opsporen van deze haarden is van groot belang omdat chirurgie de enige curatieve optie is voor deze patienten. De huidige technieken die hier tot nog toe voor gebruikt worden, bestaande uit de ^{18}F -deoxyglucose PET (^{18}F FDG PET), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -V-di-mercaptosulphuric acid (DMSA), octreotide, en radiologische technieken, maar deze hebben allen een vrije lage sensitiviteit voor het opsporen van recidief medullair schildklier carcinoom. Als tumormarkers voor het aantonen van een recidief van het medullair schildklier carcinoom worden calcitonine, carcino-embryogeen antigeen (CEA) en chromogranine A gebruikt. In deze studie werden ^{18}F -DOPA PET, ^{18}F FDG PET, DMSA scintigrafie en CT of MRI met elkaar vergeleken voor het opsporen van recidief medullair schildklier carcinoom bij patienten met verhoogde tumormarkers.

De conclusie van deze studie dat bij patienten met een goed gedifferentieerd medullair schildklier carcinoom, met een lange calcitonine verdubbelingstijd van >12 maanden, ^{18}F -DOPA PET superieur is aan ^{18}F FDG PET, DMSA scintigrafie en CT of MRI (figuur 2). Bij gedifferentieerd medullair schildklier carcinoom (met als kenmerk een korte calcitonine verdubbelingstijd van <12 maanden) lijkt het erop dat ^{18}F FDG PET de beste beeldvormende techniek is om deze tumor te stadieren.

In **Hoofdstuk 7** wordt de waarde van de octreotide scan en de ^{123}I -meta-iodo-benzylguanidine (MIBG) scan onderzocht




Figuur 1. 54 jarige patiënt met gemetastaseerd eilandjesceltumor. In figuur a is de CT scan afgebeeld, in b de octreotide scan, in c de ^{18}F -DOPA PET scan en in d de HTP PET. Het is duidelijk dat bij deze patiënt de HTP PET de meeste haarden laat zien.



Figuur 2. 68 jaar oude vrouwelijke patiënte met een MEN 2a gerelateerde gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom. De ^{18}F -DOPA PET in 2a toonde het grootste aantal haarden aan. De ^{18}F FDG PET, in figuur 2b, laat alleen fysiologische opname zien. Op de DMSA scan, figuur 2c, zijn wel haarden te zien, maar minder dan bij de ^{18}F -DOPA PET. In figuur 2d wordt een fusieplaatje getoond van de ^{18}F -DOPA PET met de CT.

voor het opsporen van hoofd-hals paragangliomen. Paragangliomen in het hoofd- en halsgebied zijn zeldzame tumoren, en tot nu toe zijn er alleen studies verricht met kleine groepen patienten waarin de waarde van ofwel de octreotide scan ofwel de MIBG scan wordt onderzocht voor de detectie van deze tumoren. In deze studie met een relatief groot aantal patienten met hoofd/hals paragangliomen werd de waarde van de octreotide scan en de MIBG scan onderzocht voor het aantonen van tumorhaarden. Wij concludeerden op basis van deze gegevens dat de

octreotide superieur is aan de MIBG scan, maar gelijk is aan de CT/MRI voor het aantonen van hoofd/hals paragangliomen. Octreotide blijft klinisch belangrijk omdat het beter in staat is de tumor te karakteriseren als neuroendocrien. Ook kan het gebruik van de octreotide scan leiden tot het aantonen van tot dan toe onbekende andere neuroendocriene tumoren. Het gebruik van de MIBG scan lijkt beperkt tot patienten bij wie het vermoeden bestaat dat er ook een feochromocytoom in de bijnierregio aanwezig is. 

STELLING

De General Aviation (ook wel kleine luchtvaart genoemd) is de kraamkamer voor de grote luchtvaart en dient meer door de lokale en landelijke overheden ondersteund te worden.

¹⁸F-FDG-PET/CT bij een patiënt met chronische lymfatische leukemie.

C Le, BLF van Eck-Smit

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam

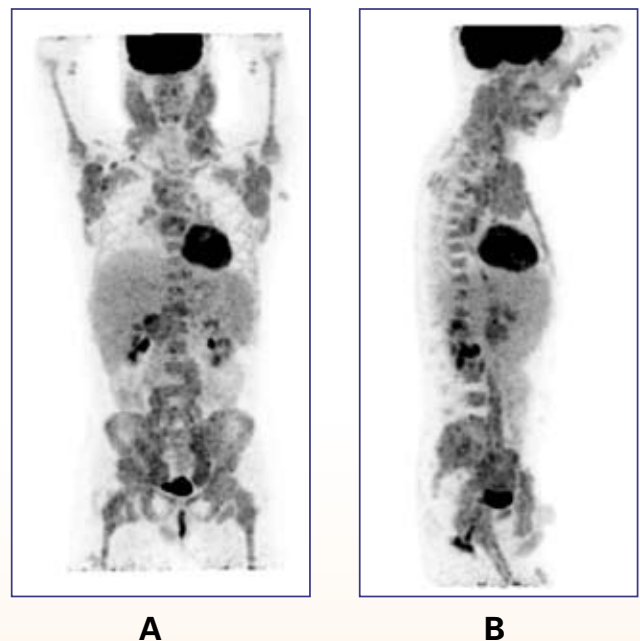
Een 36-jarige man is sinds ruim twee jaar bekend met chronische lymfatische leukemie (CLL), stadium III volgens de classificatie van Rai, met ongunstige prognostische parameters, te weten hoge expressie van CD38, ongemuteerde zware keten van de B-cel receptor en normale cytogenetica. Dit is een indicatie voor behandeling en patiënt had hiervoor achtereenvolgens chloorambucil, fludarabine, cyclofosfamide, rituximab en alemtuzumab kuren ontvangen, alle zonder duidelijk effect. Hierna werden R-CHOP-kuren (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicin, vincristine en prednison) gegeven met als intentie aansluitend stamceltransplantatie. De laatste kuren werden in aangepaste dosering gegeven in verband met een zeer traag beenmergherstel. Desondanks trad er progressie op van de CLL.

Histopathologisch onderzoek van een crista biopsie toonde een beeld, wat vrijwel geheel door B-cel lymfocyten werd ingenomen (>80%), met verdringing van het pre-existente beenmerg. Blastaire transformatie was niet uit te sluiten. Blastaire transformatie, ook wel Richter transformatie genoemd, vernoemd naar de Amerikaanse patholoog Maurice Richter, treedt op in ongeveer 5% van de CLL patiënten. Hierbij ontstaat een agressief grootcellig lymfoom. Ook gevallen van transformatie naar Hodgkin lymfoom zijn beschreven. Richter transformatie is geassocieerd met het Epstein-Barr virus, bepaalde chromosomale afwijkingen (in chromosoom 11 en 14) en tumorsuppressiegen defecten. Dit gaat tevens gepaard met een beduidend slechtere prognose. Mogelijkheden voor behandeling zijn beperkt en de mediane overleving is ongeveer 5 tot 8 maanden.

Om Richter transformatie bij bovengenoemde patiënt aan te tonen dan wel uit te sluiten werd een PET/CT-onderzoek aangevraagd. Deze toonde forse klierpakketten in het gehele lichaam, met licht verhoogde FDG stapeling hierin en in het beenmerg (zie figuur 1). De genoemde FDG stapeling is niet zo intens, zoals verwacht kan worden bij een hooggradig grootcellig lymfoom (SUV_{max} 2,5). Derhalve is Richter transformatie bij deze patiënt minder waarschijnlijk.

CLL is de meest voorkomende oorzaak van leukemie in de Westerse wereld en wordt gekenmerkt door woekering van monoclonale kleincellige B-cel lymfocyten. CLL heeft naast bloed- en beenmerglokalisaties ook lokalities in lymfeklieren

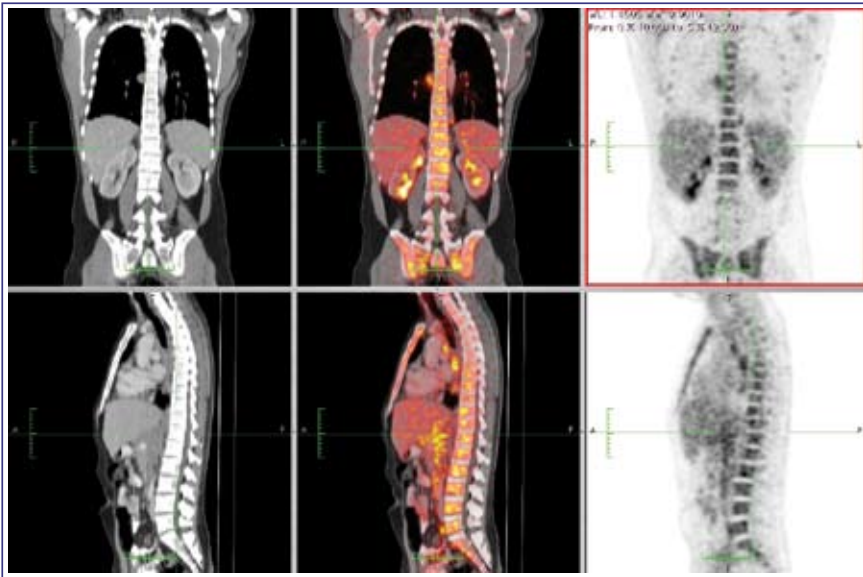
en milt, en wordt derhalve ook ingedeeld in de groep van laaggradige non-Hodgkin lymfomen. Over de specifieke relatie tussen PET/CT en CLL is niet veel gepubliceerd. Over FDG-PET en detectie van Richter transformatie van CLL naar hooggradig lymfoom is eveneens zeer weinig gepubliceerd. In een retrospectieve studie bij 37 patiënten met CLL blijkt PET/CT een goede sensitiviteit (91%) en negatief voorspellende waarde (97%) te hebben voor de detectie van Richter transformatie.



Figuur 1
A en B. Frontale en laterale projecties van de 3D reconstructie van de PET opnamen

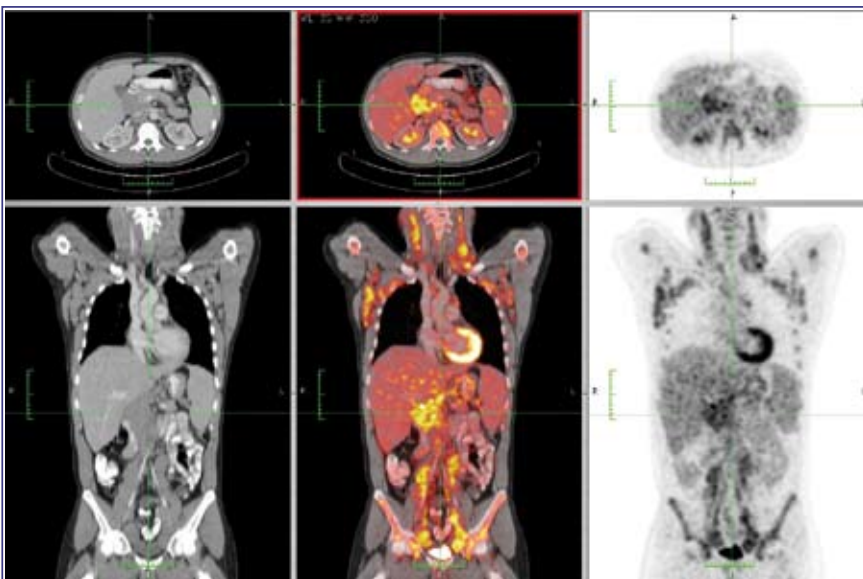
Conclusie:

36-jarige patiënt met therapie resistente CLL met diffuse lokalities in beenmerg en lymfeklieren. Op PET/CT low-grade FDG uptake, niet passend bij Richter transformatie.



C

Transversale en coronale beelden van PET (rechts) / CT (links) opnamen, midden: fusiebeelden.



D

Coronale en sagittale beelden van PET (rechts) / CT (links) opnamen, midden: fusiebeelden.
 Forse klierpakketten in hals, axillair, mediastinaal, porto-cavaal, para-aortaal, para-iliacaal en inguinaal met hierin diffuus licht verhoogde FDG stapeling (A,B,C).
 Eveneens licht verhoogde FDG stapeling diffuus in het beenmerg (D). De SUVmax bedraagt 2,5.

Literatuur:

1. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219-34.
2. Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, Truong MT, Keating MJ, Marom EM et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:1267-73.
3. Swords R, Bruzzi J, Giles F. Recent advances in the diagnosis and therapy of Richter's syndrome. *Med Oncol* 2007; 24:17-32.

Catharina-ziekenhuis Eindhoven

Dr. M. Edelbroek, nucleair geneeskundige

Dr. D. Huysmans, nucleair geneeskundige

Drs. A. Muller, nucleair geneeskundige

Dr. R. Pijpers, nucleair geneeskundige en medisch hoofd

Dhr. P. Jaegers, medisch nucleair werker en organisatorisch hoofd

Verleden

De oorsprong van het Catharina-ziekenhuis dateert uit de eerste helft van de 19e eeuw nadat het R.K. Armbestuur van de Catharina-parochie in Eindhoven de Congregatie van de Zusters van Liefde uit Tilburg de opdracht gaf om de ziekenzorg op zich te nemen. In de loop van 130 jaar groeide deze ziekenzorg uit tot het 'Rooms Katholieke Binnenziekenhuis van Onze Lieve Vrouwe, Moeder van Barmhartigheid'. Begin jaren zestig was het Binnenziekenhuis in het hart van Eindhoven volledig uit zijn jas gegroeid. In 1973 werd het nieuwe Catharina-ziekenhuis, vernoemd naar de patroonheilige Catharina van Siena, in de wijk Woensel in Eindhoven in gebruik genomen.

In het Binnenziekenhuis was er al vanaf 1950 een isotopenlab voor het uitvoeren van radiochemisch onderzoek van bloed- en urinemonsters (onder andere Schillingtest en de bepaling van FT4 en TSH) onder leiding van Dr. W. Smeets. Vanaf 1964 werd hieraan nucleair geneeskundig onderzoek bij patiënten en behandeling van schildklierziekten en polycytemia vera toegevoegd. Het radioactief I-131 en P-32, geadresseerd aan Dr. T. Meuwissen, geneesheer-directeur, werd aangevoerd per spoorexpres vanuit Amsterdam. De rectilineaire scanner werd in 1972 omgebouwd tot een 2-kanaals digitaal

meetsysteem door Baird-Atomic Europe NV, waardoor de diagnostiek kon worden uitgebreid met renogrammen, botskans en leverscans onder supervisie van Dr. J. Flendrig, internist. Na de verhuizing naar het Catharina-ziekenhuis in 1973 werd de cameragebonden diagnostiek uitgebreid. Vanaf 1983 stond de afdeling onder supervisie van Dr. J. van Geel, de eerste nucleair geneeskundige. Na de komst van Dr. D. Huysmans in 1996 werden de uitslagen en facturering gedigitaliseerd via NUGOS/RADOS en kwam de behandeling van schildklierziekten onder verantwoordelijkheid van de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Er stonden inmiddels drie gammacamera's. Vanaf eind 2002 werd met PET-diagnostiek begonnen, aanvankelijk met behulp van een mobiele PET/(CT)-camera. Vanaf oktober 2005 beschikte de afdeling over een vaste PET/CT-camera, wegens ruimtegebrek aanvankelijk buiten de afdeling geplaatst, en vanaf mei 2007 op de eigen afdeling.

Vanaf 2005 is er vanuit het Catharina-ziekenhuis een detachingsfunctie naar het Elkerliek Ziekenhuis in Helmond en een consultfunctie voor de afdeling Radiologie in het St. Anna Ziekenhuis in Geldrop.

In 2007 verhuisde de afdeling Nucleaire Geneeskunde naar de huidige locatie op de begane grond, naast de afdeling Radiologie en Radiotherapie. De ruimtelijke nabijheid van deze afdelingen geeft een impuls aan het opzetten van een Multi Imaging Center. De patiëntenstroom wordt via een gemeenschappelijke balie van Nucleaire Geneeskunde en Radiologie verwezen naar de verschillende wachtkamers van beide afdelingen.

Heden

De afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Catharina-ziekenhuis voert een grote diversiteit aan diagnostische verrichtingen uit. Daarnaast ligt een accent op de behandeling van schildklierziekten. De afdeling beschikt over twee dubbelkops gammacamera's, een enkelkops gammacamera, een vaste PET/CT-camera met drie incubatie-eenheden en vier therapiekamers. Radiofarmaca werden tot 2004 door de afdeling zelf bereid, na afkeuring van het B-lab werd overgegaan op het gebruik van externe radiofarmaca geleverd door een commerciële productiefaciliteit. De nabijheid van de productieplaats, op het terrein van de Technische Universiteit, speelde een belangrijke rol bij deze beslissing. Met name



2002

in de beginfase van levering gaf de afdeling de leverancier essentiële feedback over de producten.

Cardiologische myocardperfusie-testen worden, qua aantal, het meest frequent uitgevoerd. Door de jaren heen is men overgegaan van planair Thallium-201 naar Gated SPECT-Tc-99m tetrofosmine. Skeletscintigrafie komt op de tweede plaats. Daarnaast voert de afdeling al sinds 1998 de schildwachtklierprocedure uit voor mammacarcinoom,




CZE vooraanzicht

melanoom en meer recent vulvacarcinoom. PET-onderzoeken worden grotendeels uitgevoerd voor oncologische vraagstellingen; de vraag naar opsporing van infecties, vasculitis en beoordeling van vitaliteit van het myocard bedraagt 5% van het totale PET-onderzoek. Het aantal plannings-PET/CT-onderzoeken voor bepaling van het stralingsvolume neemt toe dankzij de regionale functie van de afdeling Radiotherapie. Sinds 2007 worden er ook diagnostische CT-scans in combinatie met ^{18}F -FDG-PET uitgevoerd voor longdiagnostiek. Dit is mede door de samenwerking met de afdeling Radiologie snel tot stand gekomen. Jaarlijks worden er circa 8500 gammacamera verrichtingen en ongeveer 1000 PET/CT-scans uitgevoerd. De therapie afdeling, 0-west, was aanvankelijk een onderdeel van de afdeling Radiotherapie. Sinds 1996 is deze afdeling onder de verantwoordelijkheid van de nucleair geneeskundigen geplaatst voor de behandeling van voornamelijk schildklierziekten. De afdeling beschikt over eigen verpleegkundigen. Jaarlijks worden circa 250 Jodium-131 capsules voor schildklierziekten uitgereikt, waarvan 110 tijdens een ziekenhuisopname. 0-west wordt tevens gebruikt voor de tijdelijke opvang van patiënten met Iridium-192-naalden ter behandeling van blaaskanker en het toedienen van radioactieve therapie voor pijnlijke skeletmetastasen en Yttrium-90-Zevalin-therapie. De afdeling stelt vanaf 2006 beelden en verslagen

beschikbaar op PACS, waardoor de aanvrager deze ziekenhuisbreed kan inzien. Sinds dezelfde tijd wordt de verslaglegging uitgevoerd met spraakherkenning. Diagnostiek van gecompliceerde problematiek wordt nader toegelicht in besprekingen met Cardiologie, Endocrinologie, Orthopaedie, Radiologie en Radiotherapie. Eind 2008 zal ook de planning van de onderzoeken elektronisch geregeld worden waarbij geselecteerde afdelingen van het ziekenhuis rechtstreeks toegang krijgen tot de agenda van de afdeling. Al dit werk wordt uitgevoerd en ondersteund door een enthousiast team bestaande uit vier nucleair-geneeskundigen (3,3 fte, inclusief detachering naar het Elkerliek Ziekenhuis te Helmond), twaalf medisch nucleair werkers (9,1 fte), drie secretaresses (2,0 fte), een receptioniste en vijf verpleegkundigen. Een vaste klinische fysicus en een klinisch fysicus in opleiding (KLIFIO) met aandachtsgebied nucleaire geneeskunde staan borg voor kwaliteit van de apparatuur en stralingshygiëne van de afdeling. Onderhoud en het verhelpen van malfunctie van de apparatuur wordt verzorgd door in-huis technici. De bijdrage van de ziekenhuisapotheker is logischerwijze verminderd na het gebruik van commerciële radiofarmaca. Een aantal leden van de afdeling hebben functies bij de beroepsvereniging.

Toekomst

De afdeling streeft er naar om de PET/CT-diagnostiek verder uit te breiden en te optimaliseren. Samen met de afdeling Radiologie zal onder andere het aantal diagnostische PET/CT's worden uitgebreid. Ook de ontwikkelingen ten aanzien van nieuwe tracers (bijvoorbeeld ^{18}F -DOPA en I-124) voor nieuwe indicaties, onder andere in de neurologie, worden door de afdeling op de voet gevolgd. Verder zal de participatie in wetenschappelijk onderzoek, veelal multicenter trials, zo veel mogelijk worden voortgezet en uitgebreid. Door aanmelding voor de NEDPAS trial zal de afdeling beschikken over landelijk gestandaardiseerde SUV-bepalingen voor onder andere de responsmeting op therapie bij verschillende kankerprocessen. De afdeling probeert de zorg voor patiënten met schildklierkanker verder te optimaliseren, door de invoering van structureel regionaal multidisciplinair overleg en deelname aan wetenschappelijk onderzoek op dit terrein (I-124-PET, rh-TSH toediening).

De afdeling ambieert een opleidingsplaats voor nucleaire geneeskunde, het liefst in samenwerking met een academisch ziekenhuis. 

AUTEURSINSTRUCTIES

Het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is een Nederlandstalig kwartaalblad dat wordt verspreid onder de leden van de aangesloten beroepsverenigingen in Nederland en België en onder belangstellenden die zich als abonnee hebben aangemeld. Doelstelling van het Tijdschrift is het bevorderen van de nucleaire geneeskunde in het algemeen en van publicaties van- en discussie tussen beroepsbeoefenaren in het bijzonder.

Om deze doelstelling te verwezenlijken publiceert het Tijdschrift ingezonden wetenschappelijke originele artikelen, review artikelen, afstudeer- en promotieonderzoeken, inaugurele redes, boekbesprekingen, casusbesprekingen, congres- en symposiumaankondigingen, mededelingen vanuit de verenigingen en wat verder relevant wordt bevonden. Daarnaast bevat het tijdschrift een rubriek "Dienst in de kijker", waarbij iedere keer op een andere afdeling een kijkje achter de schermen genomen wordt, en een rubriek "Forum", het discussiepodium waar reacties van lezers op geplaatst kunnen worden op actuele en/of controversiële onderwerpen. Inzendingen worden beoordeeld door de redactie. Indien er geen spontane inzendingen voor deze rubriek zijn, dan worden personen actief benaderd hun mening over een bepaald onderwerp te geven. Wetenschappelijke artikelen worden onderworpen aan peer review en worden geaccrediteerd. Medisch-nucleair werkers, in-service-leerlingen en studenten MBRT worden door de redactie van het tijdschrift nadrukkelijk aangemoedigd om bij te dragen aan de inhoud van het Tijdschrift. Om een zekere gelijkvormigheid te creëren en om het beoordelen van de inzendingen te vergemakkelijken zijn richtlijnen opgesteld. Deze richtlijnen voor achtereenvolgens de opbouw, de vormgeving en de inzending staan hieronder vermeld.

De redactie van het tijdschrift bestaat uit een gemêleerde groep waarin alle disciplines vertegenwoordigd zijn, werkzaam zowel in Nederland als België, academisch en perifeer. De redactie wordt ondersteund door de bureauredactie en laat zich adviseren door de redactieraad. In deze redactieraad zijn een aantal hoogleraren vanuit verschillende disciplines (Nucleair Geneeskundigen, Chemici, Fysici én een Biologe) gevraagd zitting te nemen. Zij zullen de redactie ondersteunen in hun visieontwikkeling. Omdat zij verschillende aandachtsgebieden hebben, kunnen zij de redactie attent maken op belangrijke ontwikkelingen en aangelegenheden die binnen een specifieke kennisveld spelen. Van hun expertise en/of hun netwerk wordt tevens gebruikt gemaakt bij het peer-review proces.

Hoofredacteur:

mw. dr. L.F. de Geus-Oei
e-mail: redactie@sbng.nl

Redactie:

dr. R. Boellaard
mw. drs. F. Celik
dr. E.M.W. van de Garde
J. van den Hurck
dr. J. Roland
mw. dr. ir. L.J.M. Rijk
dr. R.H.J.A. Slart
dr. H. Stevens
J. de Swart
Mw. J. Tjoa
dr. P. van Urk
drs. F.A. van der Weel

Redactieraad:

prof. dr. F.J. Beekman
prof. dr. O.C. Boerman
prof. dr. E.F.I. Comans
prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof. dr. ir. M. Hendriks-de Jong
prof. dr. O.S. Hoekstra
prof. dr. E.P. Krenning

prof. dr. A.A. Lammertsma
prof. dr. L. Mortelmans
prof. dr. W.J.G. Oyen
prof. dr. A.M.J. Paans
prof. dr. S. Stroobants
prof. dr. G.J.J. Teule
dr. R.A. Váldez Olmos

Bureauredactie

mw. ir. L. Helwegen
tel: 0475 597152
e-mail: redactie@sbng.nl
e-mail: loes@kloosterhof.nl

Uitgever

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonweg 128a
6086 AJ Neer
tel: 0475 597151
fax: 0475 597153
e-mail: info@kloosterhof.nl
internet: www.kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

E. Vullers
tel: 0475 597151
fax: 0475 597153

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving

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, tel: 0475 59 71 51.

Adreswijzigingen

Adreswijziging moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. 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 doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschriftadresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de penningmeester van de Stichting ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde gemeld worden: SBNG

tav. Koos Blokland, penningmeester SBNG
Nieuwe Parklaan 112
2587 BW Den Haag
e-mail: penningmeester@sbng.nl

Verschijningsdata

Nummer 1 in maart
Nummer 2 in juni
Nummer 3 in september
Nummer 4 in december

Aanleveren kopij

Nummer 1 voor 1 januari
Nummer 2 voor 1 april
Nummer 3 voor 1 juli
Nummer 4 voor 1 oktober

Richtlijnen voor inzenden van kopij aan het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde.

In deze richtlijn wordt bijzondere aandacht gegeven aan de (structurele) opbouw, de typografische verzorging en de wijze van aanleveren en beoordeling.

De redactiecommissie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde aanvaardt ter beoordeling kopij geschreven in de Nederlandse of in de Engelse (Brits) taal. Het Tijdschrift onderscheidt de volgende categorieën artikelen: oorspronkelijk artikel, review artikel, commentaar, (samenvatting) richtlijn, casus bespreking, inaugurele rede, promotie, boekbespreking, bijdrage aan de rubriek "forum" en aan de rubriek "dienst in de kijker", wetenschappelijk abstract (bijdragen aan de wetenschappelijke vergaderingen van de NVNG), verslag of aankondiging van symposium. In onderstaande tabel staat per categorie als richtlijn het maximaal aantal woorden/figuren/tabellen. Voor de overige categorieën wordt het aantal woorden en figuren/tabellen in onderling overleg vastgesteld.

Opbouw oorspronkelijk artikel/ wetenschappelijk abstract

Een oorspronkelijk artikel/ wetenschappelijk abstract dient gestructureerd te zijn. Dit betekent dat de hierna opgesomde elementen dienen te worden opgenomen.

Titel en auteurs

Een goede titel is relevant, eenduidig, en niet te lang. Gebruik in de titel geen afkortingen. Vermeld de auteursnamen (titulatuur, initialen, familienaam), en scheid auteurs door komma's. Vermeld van de auteurs hiernaast de vestigingsplaats(en) van het ziekenhuis of laboratorium.

Categorie	Maximaal aantal woorden	Figuren en tabellen	Gestructureerd	Engelse samenvatting	Foto van auteur
Oorspronkelijk artikel	3000	5	√	√	√
Review artikel	5000	10		√	√
Commentaar	1500	3			
Casus bespreking	1500	3		√	
Inaugurele rede	5000	10			√
Promotie	1500	2			√
Boekbespreking	500	-			
Forum	800	-			
Dienst in de kijker	1500	3			
Wetenschappelijk abstract	250	-	√		

Samenvatting

Het eigenlijke artikel wordt vooraf gegaan door een samenvatting. Deze mag niet meer dan 250 woorden bevatten. Bij een artikel in de Nederlandse taal dient tevens een Engelse samenvatting aanwezig te zijn ten behoeve van opname in internationale registers.

Inleiding

In de inleiding worden de probleemstelling en/of het doel van het onderzoek weergegeven.

Methoden

Geef een beknopte, relevante beschrijving van de patiëntengroep en de toegepaste methodieken. Patiënten en patiëntengegevens mogen niet tot de persoon herleidbaar weergegeven worden zonder diens toestemming. Namen en vestigingsplaatsen van leveranciers dienen uitsluitend weergegeven te worden waar deze van wezenlijke betekenis zijn. Namen van statische toetsen worden altijd weergegeven.

Resultaten

Bij de beschrijving van de resultaten is toevoeging van grafieken of tabellen toegestaan, maar niet als deze louter een duplicatie zijn van de tekst. Bij vermelding van gemiddelden geeft u eenmalig weer of daarbij sprake is van bijvoorbeeld gem. \pm SEM, gem. \pm 2SD, of anderszins (in afkorting).

Discussie/conclusies

Geef een bondige bespreking van de onderzoeksresultaten en eventuele conclusies en/of aanbevelingen.

Typografische verzorging

Algemeen

Neem voor de typografische verzorging de volgende richtlijnen in acht:

- Gebruik regelafstand 1,5, marges links en rechts 4 cm, marges boven en onder 2,5 cm.
- Nummer de bladzijden rechtsboven, doorlopend.
- Gebruik één lettertype, bij voorkeur de Times New Roman 12 punt; vul de tekst niet uit.
- Lever het artikel als platte tekst aan. Uitzonderingen hierop zijn opsommingen, lijsten en tabellen, waarbij u het betreffende opmaakprofiel van Word dient te gebruiken. Gebruik geen automatische (eind) nootnummers en geen voetnoten (behalve bij tabellen).
- Gebruik in de tekst geen onderstrepingen, en vet alleen bij koppen; maak spaarzaam gebruik van cursief.
- Plaats tabellen, figuren en afbeeldingen aan het eind van het artikel
- Hanteer bij auteurvermelding: titelatuur, initialen, familienaam

Houd als volgorde aan: titel (+ ondertitel), auteurs, gegevens over auteurs, samenvatting (Nederlands), tekst van het

manuscript, een eventuele dankbetuiging, financiering, literatuurlijst, abstract (Engels) en ten slotte de tabellen, figuren en afbeeldingen.

Afkortingen en meeteenheden

Afkortingen zijn slechts toelaatbaar als het standaardafkortingen betreft. Gebruik géén afkortingen in de titel, in de samenvatting of in de kopjes van alinea's. De eerste keer dat een afkorting in de tekst wordt toegepast, moet deze worden voorafgegaan door de voluit geschreven term.

Alle metingen worden uitgedrukt in het metrische systeem volgens het internationale systeem van meeteenheden (SI-eenheden). Deze SI-eenheden kunnen op de gebruikelijke wijze worden afgekort (MBq, s, g, mg, °C).

Schrijfwijze van elementen, isotopen en radiofarmaca

Voor de schrijfwijze worden door het Tijdschrift vaste conventies gehanteerd, waarvan hieronder enkele voorbeelden volgen. Het consequent hanteren van deze conventies door auteurs geldt als criterium voor acceptatie. Voorbeelden van notaties: ^{99m}Tc ; $^{99m}\text{Tc-TcO}_4$; ^{123}I , enzovoort.

Literatuurverwijzingen

Verwijzingen naar de literatuur moeten in de tekst worden aangegeven met een doorlopende nummering, in volgorde van eerste voorkomen in de tekst (de eerste verwijzing met een 1, de tweede met een 2, enzovoort).

Literatuurlijst

Richt de literatuurlijst in conform de Vancouver-stijl (1): geef elke referentie een nieuwe regel: nummer; namen en voorletters van alle auteurs (indien meer dan 6: alleen de eerste 6 vermelden gevolgd door "et al."). Volledige titel van de publicatie. Naam van het tijdschrift in de standaardafkorting volgens PubMed, gevolgd door een punt. Jaartal; deelnummer; eerste en laatste bladzijnummer zonder spaties. Voorbeeld: de Geus-Oei LF, van Laarhoven HW, Visser EP, Hermesen R, van Hoorn BA, Kamm YJ et al. Chemotherapy response evaluation with FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19:348-52.

Tabellen

Lever iedere tabel aan op een apart vel. Zet op dit vel behalve het nummer van de betreffende tabel ook het bijschrift (legenda). Gebruik ook voor tabellen een dubbele regelafstand.

Illustraties

Lever iedere figuur aan in een apart bestand. Verwijzingen naar figuren moeten in de tekst worden aangegeven. Het bijschrift (legenda) van de figuur kan in de tekst worden opgenomen. De volgende digitale formaten, met als minimale resolutie 300dpi, worden als geschikt beschouwd: TIFF, PICT, JPEG, EPS.

Insturen van kopij

Zend uw elektronische versie naar het redactiesecretariaat: redactie@sbng.nl. Papieren versies zijn niet gewenst. Stuur met het manuscript een elektronische aanbiedingsbrief mee en vermeld hierin:

- informatie over eerdere of herhaalde publicatie, of aanbieding aan een ander medium van hetzelfde manuscript;
- een verklaring dat de studie voldoet aan de principes van de declaratie van Helsinki (2);
- een verklaring over financiële of andersoortige betrekkingen van alle auteurs, die tot tegengestelde belangen zouden kunnen leiden.
- een verklaring dat het manuscript is gelezen en goedgekeurd door alle auteurs;
- naam, adres, telefoon-, faxnummer en e-mailadres van de auteur die verantwoordelijk is voor correspondentie en overleg. Vermeld ook het adres waar de drukproef naar toegestuurd moet worden.

Zorg voor kopieën van verklaringen waarin toestemming wordt gegeven om eerder gepubliceerd materiaal te reproduceren, om illustraties te gebruiken of om vertrouwelijke persoonlijke informatie van herkenbare personen te vermelden, of om personen te noemen wegens hun bijdragen.

Na de aanbieding

Ingezonden manuscripten worden beoordeeld door de redactiecommissie, die zich daarbij kan laten bijstaan door een – anonieme – adviseur. Bij oorspronkelijke artikelen vindt na initiële beoordeling door de redactiecommissie, altijd een peer-review proces plaats. Peer review is de kritische beoordeling van manuscripten door experts die geen deel uitmaken van de redactiecommissie. Peer review kan

daardoor worden gezien als een belangrijke uitbreiding van het wetenschappelijke proces.

Peer-review instructie

Aan de reviewer wordt gevraagd het aangeboden manuscript te voorzien van een kritisch commentaar waarin minimaal de volgende overwegingen/vragen dienen te worden meegenomen dan wel te worden beantwoord:

- Wat zijn de sterke en zwakkere punten in het artikel?
- Heeft het artikel voldoende nieuwswaarde?
- Is de informatie in het artikel origineel?
- Worden de getrokken conclusies onderbouwd door de gepresenteerde data?
- Is er een conflict/tegengesteld belang tussen reviewer en auteurs?
- Komt het manuscript in aanmerking voor begeleiding door een editorial? Zo ja, doe een aanbeveling voor een auteur van dit editorial

De auteur ontvangt bericht van het oordeel van de commissie uiterlijk 4 weken na aanbieding. Slechts zelden wordt een ingezonden manuscript zonder meer aanvaardbaar voor publicatie geacht; meestal ontvangt de auteur een verzoek tot gehele of gedeeltelijke herschrijving.

Wanneer een manuscript definitief voor publicatie is aanvaard, wordt het nog eindredactioneel bewerkt. De auteur ontvangt voor publicatie een drukproef ter beoordeling.

(1) International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *BMJ* 1979;1:532-535.

(2) Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *BMJ* 1964;2:177.

versie 2008.04.1

S

C

**Nucleair
Geneeskundige
of
Radioloog met
nucleair genees-
kundige expertise**

In het Leids Universitair Medisch Centrum werken we continu aan de verbetering van de gezondheidszorg. We streven naar de hoogste kwaliteit. Of het nu gaat om patiëntenzorg, onderzoek, onderwijs, opleiding of bij- en nascholing. Voor de versterking van onze afdeling Radiologie zoeken wij een ervaren nucleair geneeskundige of radioloog met nucleair geneeskundige expertise en een brede visie.

A

N

■ De afdeling Radiologie van het LUMC is een moderne radiologische en nucleair geneeskundige praktijk waar ruim 200 medewerkers wetenschappelijk onderzoek integreren met klinische zorg en onderwijsactiviteiten. Van onze specialisten verwachten wij multidisciplinair inzicht, creativiteit en innovativiteit. Samen streven we naar wetenschappelijk werk op hoog niveau waarbij natuurlijk de patiënt te allen tijde centraal staat.

■ Als **nucleair geneeskundige of radioloog met nucleair geneeskundige expertise** m/v op de afdeling Radiologie, draagt u actief bij aan alle activiteiten en doelstellingen van de sectie nucleaire geneeskunde. Dat betekent dat u zich zowel bezig houdt met klinische zorg als met wetenschappelijk onderzoek en onderwijs. Wij zoeken hiervoor kandidaten met ruime

klinische ervaring en ervaring op het gebied van PET/CT, SPECT/CT en de behandeling met openbronnen. U bent in het bezit van het diploma niveau 3 stralingshygiëne en u heeft aantoonbare ervaring met het zelfstandig beoordelen van nucleair geneeskundige onderzoeken. U werkt in een dienstverband van 40 tot 48 uur per week. In eerste instantie krijgt u een aanstelling voor een jaar, met uitzicht op een vast dienstverband. Uw salaris bedraagt maximaal € 9.250,- bruto per maand voor een fulltime functie (conform de CAO van de Universitair Medische Centra).

■ Een uitgebreide beschrijving van deze vacature vindt u op onze vacaturesite. Ga naar www.lumc.nl en kies 'vacatures'. Daar kunt u bovendien lezen wat het LUMC als werkgever te bieden heeft. U kunt ook telefonisch contact met ons opnemen. Voor

vragen over de functie belt u met de heer dr. M.P.M. Stokkel, nucleair geneeskundige Radiologie, telefoon 071 526 29 23, of met de heer prof. dr. J.L. Bloem, afdelingshoofd Radiologie, telefoon 071 526 20 52.

■ Wilt u solliciteren, stuur dan vóór 5 juli 2008 uw sollicitatiebrief met motivatie en CV naar: LUMC, Bureau Bedrijfsvoering divisie 2, Afdeling P&O (K5-S), Postbus 9600, 2300 RC Leiden. Vermeld zowel op de envelop als op de brief duidelijk het vacaturenummer van de functie: B.08.PV.14/TVNG26. U kunt ook direct solliciteren via www.lumc.nl, kies 'vacatures'.

LUMC
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Telefoon 071 526 91 11



WWW.LUMC.NL

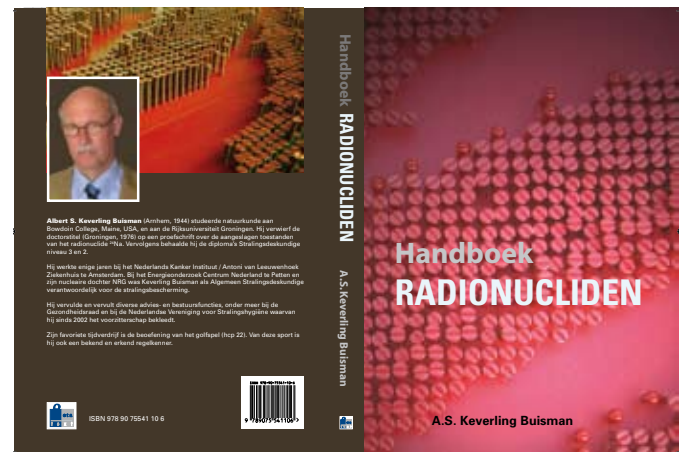



Handboek Radionucliden

A.S. Keverling Buisman. BetaText, 2007.
ISBN 978 90 75541 10 6

Met het verschijnen van de 2e, ingrijpend herziene druk van het Handboek Radionucliden hebben allen die met radio-isotopen werken een voortreffelijk naslagwerk ter beschikking gekregen.

Na een inleiding, waarin een duidelijke beschrijving en verklaring van de opgesomde gegevens wordt gegeven, volgen van 111 radionucliden in een vast en duidelijk format op een dubbele bladspiegel de meest belangrijke fysische en waar relevant biologische data. Helaas is de volgorde van de vermelde radionucliden niet helemaal consistent en moet er voor sommige nucliden wat gebladerd worden. Vanuit een nucleair-geneeskundige invalshoek moet geconstateerd worden dat de lijst van radionucliden door de snelle ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca wat uitgebreider had kunnen zijn (Sm-153, Lu-177, Re-186). Tevens is het



jammer dat de op zich nuttige vermeldingen van nucleair-geneeskundige toepassingen uiterst summier en soms ook niet helemaal up-to-date zijn. Een paar extra regels daarvoor had de bladspiegel wel toegelaten. Klein foutje: I-129 is een simulator voor I-125 en niet voor I-131. Al met al is dit *Handboek Radionucliden* een prachtig uitgevoerd handig te raadplegen boek dat op geen enkele afdeling Nucleaire Fysica, Stralingsbescherming en Nucleaire Geneeskunde mag ontbreken. (P.van Urk) 

Titel: **Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007**

Eindredactie: Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk

ISBN: 978-90-78876-01-4

Uitgever: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Omvang 480 pagina's

Uitvoering garengenaaid

Prijs € 53,- (leden NVNG exclusief verzendkosten)

€ 74,20 (exclusief verzendkosten)

Stuur uw aanvraag naar info@kloosterhof.nl

Deze Aanbevelingen beschrijven vrijwel alle gangbare patiëntonderzoeken en therapieën die op een afdeling Nucleaire Geneeskunde kunnen worden uitgevoerd. De nadruk ligt op de kwaliteit van de procedures en de daarvoor noodzakelijke apparatuur en radiofarmaca.

Het merendeel van de patiëntonderzoeken betreft diagnostische verrichtingen, maar ook therapeutische handelingen met behulp van radioactieve stoffen worden besproken. Verder komen in de Aanbevelingen fysische en farmaceutische aspecten aan de orde.

Het boek is vooral bedoeld als handboek en naslagwerk op een afdeling Nucleaire Geneeskunde en voor degenen die nog in opleiding zijn. Het is echter geen leerboek en het is niet gebaseerd op evidence based medicine methodiek omdat daarvoor te weinig tijd en onderzoek beschikbaar was.

De in deze Aanbevelingen opgenomen protocollen zijn onder regie van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) opgesteld door leden van de NVNG met medewerking van de NVKF (Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica) en NVZA (Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers).

De Aanbevelingen werden vastgesteld op een algemene ledenvergadering van de NVNG. Met deze publicatie worden de huidige inzichten binnen de Nucleaire Geneeskunde met betrekking tot kwalitatief goede patiëntenzorg vastgelegd.

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde

Commissie
Kwaliteitsbevordering

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

Met meer dan 1000 erkende bedden en circa 3500 medewerkers is het Albert Schweitzer ziekenhuis één van de grootste algemene ziekenhuizen van Nederland. Op vier locaties: Amstelveen, Dordrecht, Sliedrecht en Zwijndrecht bouwen wij samen aan een vooraanstaand medisch specialistisch bedrijf voor de Dordtse regio. Daarin combineren wij topklinische zorg met zorg om de hoek. Wij zijn tevens een opleidingsziekenhuis en hebben vrijwel alle specialisaties en disciplines in huis, met 240 medisch specialisten en 120 arts-assistenten.



Klantgerichtheid staat centraal: de behoeften en wensen van de patiënt zijn zowel startpunt als eindpunt van onze hoogwaardige medische en verpleegkundige zorg. In onze decentrale organisatie hebben medewerkers een grote mate van verantwoordelijkheid en worden ieders capaciteiten ten volle benut. De communicatie is open en direct

Binnen de divisie Zorgondersteuning is er op de afdeling NUCLEAIRE GENEESKUNDE een vacature voor de functie van

Coördinator m/v

voor minimaal 32 uur per week

(vac.nr. NTNG 0805100)

Uw functie De afdeling is op dit moment op twee locaties gevestigd. In de nabije toekomst zal worden overgegaan naar één locatie. De afdeling nucleaire geneeskunde is volledig gedigitaliseerd en beschikt over 4 dubbelkops gammacamera's, verdeeld over beide locaties en een mobiele PET scan. Tevens heeft de afdeling de beschikking over 2 botdensitometers. Jaarlijks vinden ongeveer 12000 diagnostische en therapeutische verrichtingen plaats. U coördineert een team van 12 collega's over beide locaties. Naast de coördinerende werkzaamheden verricht u zelfstandig alle voorkomende nucleair geneeskundige onderzoeken en de daarbij behorende taken op het gebied van data-analyse, stralingshygiëne en bereiding.

Onze vraag U heeft enkele jaren ervaring als coördinator en u heeft affiniteit met de bedrijfsmatige en organisatorische aspecten van een afdeling nucleaire geneeskunde. U beschikt over een MBRT- of gelijkwaardig diploma. Bij voorkeur heeft u een aantal jaar praktijkervaring als medisch nucleair werker. U bent ambitieus, enthousiast en bezit goede contactuele eigenschappen en sociale vaardigheden. Bovendien bent u patiëntgericht, accuraat, flexibel en in staat om in teamverband te werken.

Ons aanbod Het betreft in eerste instantie een functie voor bepaalde tijd voor de duur van een jaar. Bij gebleken geschiktheid is er uitzicht op een dienstverband voor onbepaalde tijd. De Cao-ziekenhuizen is van toepassing. De functie is ingedeeld in functiegroep 50. Inschaling is afhankelijk van opleiding en werkervaring.

Uw interesse Nadere informatie kan worden ingewonnen bij de heer C. Ritmeester, operationeel manager, telefoonnummer 078-6542418 of bij mevrouw dr. S. Han, medisch manager, telefoonnummer 078-6542419.

Informatie over het Albert Schweitzer ziekenhuis en onze overige vacatures vindt u op: www.asz.nl

Wijze van solliciteren Uw schriftelijke sollicitatie kunt u met vermelding van het vacaturenummer - NTNG 0805100 - tot uiterlijk 21 juni 2008 richten aan het Albert Schweitzer ziekenhuis, t.a.v. HR services, afdeling Werving & Selectie, Postbus 444, 3300 AK DORDRECHT of via e-mail: sollicitaties@asz.nl

Acquisitie naar aanleiding van deze advertentie wordt niet op prijs gesteld.

Aan niet door het hoofd PO&O geautoriseerde opdrachten kunnen geen rechten worden ontleend.

Zorg met hoofd, hart en ziel





Bureau NVNG

Secretariaat: Locatie B42,
Postbus 8213,
3503 RE Utrecht
Telefoon: (030) 291 99 39
Fax: (030) 291 99 58
Email: info@nvng.nl

Drs. F. Celik
Nieuw werkadres:
MCRZ Locatie Zuider
Afdeling Radiologie/Nucleaire
Geneeskunde
Groene Hilledijk 315
3075 EA ROTTERDAM
Telefoon: 010-2912456

Nieuwe leden

Drs. R. den Hollander
Werkadres:
GE Healthcare BV
Afdeling Radiofarmaca Apotheek
Eindhoven
Den Dolech 2, gebouw Athene
5612 AZ EINDHOVEN
Telefoon: 040-2478451
E-mail: roos.den.hollander@ge.com

Drs. H. Adams
Werkadres:
VU MC
Afdeling Nucleaire Geneeskunde &
PET Research
De Boelelaan 1117
1081 HV AMSTERDAM
Telefoon: 020-4442886
E-mail: h.adams@vumc.nl

Drs. E.W.H. Jansen
Werkadres:
St. Anna Ziekenhuis
Afdeling Radiologie
Bogardeind 2
5664 EH GELDROF
Telefoon: 040-2864040
E-mail: e.jansen@st-anna.nl

Drs.ir. L.E. Weijs
Werkadres:
Meander MC
Afdeling Interne Geneeskunde
Utrechtseweg 160
3818 ES AMERSFOORT
Telefoon: 033-8501345
E-mail: L.Weijs@meandermc.nl

Beëindiging lidmaatschap per 1 januari 2008

1. E.A.P. Hendriks, Haren
2. W. van der Veen, Hardenberg

Adreswijzigingen

Drs. H. Broekhuizen-de Gast
Nieuw werkadres:
UMC Utrecht
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
HPE02.222
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT
Telefoon: 088-7555555 pieper 1064
E-mail: H.Broekhuizen-deGast@umcutrecht.nl

Drs. L. Haslinghuis-Bajan
Nieuw werkadres:
Dr. Bernard Verbeeten Instituut
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 90120
5000 LA TILBURG
Telefoon: 013-5947569

Drs. A. Lafeber
Nieuw werkadres:
Reinier de Graaf Groep
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 5011
2600 GA DELFT
Telefoon: 015-2604548
E-mail: Lafeber@rdg.nl

Drs. K.A. Simons
Nieuw werkadres:
Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant,
St. Elisabeth Ziekenhuis &
TweeSteden Ziekenhuis
Postbus 90107
5000 LA TILBURG
Telefoon: 013- 5392793
E-mail: ksimons@tsz.nl



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@nvmbnr.nl
Internet: www.nvmbnr.nl

Hoofdbestuur

Dagelijks Bestuur
Voorzitter: Fred Felderhof,
Penningmeester: Dirk Prins,
Secretaris: Wim Dankaart

Overige bestuursleden:

Herma Hemelt-Vaanholt (echografie),
Cocky Heemskerk (Radiologie), Guus
Veenendaal (Radiotherapie), Susan
Lansbergen (Nucleaire Geneeskunde),
Maud Keltjens (Kwaliteit), Dirk Zweers
(Straling),

Nascholing

Nascholing MNW
De nascholing met het thema

'Nefrologie' wordt georganiseerd op
18 september 2008 in congrescentrum
'Jaarbeurs' te Utrecht.
De nascholing met het thema 'Techniek'
wordt georganiseerd op 4 november
2008 in congrescentrum 'Jaarbeurs' te
Utrecht.

NVMBR Workshop Ergometrie
22 oktober 2008 en 5 november 2008,
NVMBR verenigingsbureau te Utrecht.

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-484 , nr. 2, juni 2008

Uitgever



KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ

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

Hoofredacteur

mw. dr. L.F. de Geus-Oei
E redactie@sbng.nl

Redactie

dr. R. Boellaard
mw. drs. F. Celik
dr. E. v.d. Garde
J. van den Hurck
dr. J. Roland
mw. dr. ir. L.J.M. Rijks
dr. R.H.A.J. Slart
dr. H. Stevens
J. de Swart
mw. J. Tjoa
dr. P. van Urk
drs. F.A. van der Weel

Redactieraad

Prof. dr. F.J. Beekman
Prof. dr. O.C. Boerman
Prof. dr. Comans
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
Mw. prof. dr. ir. M.Hendriks-
de Jong
Prof. dr. O.S. Hoekstra
Prof. dr. E.P. Krenning
Prof. dr. A.A. Lammertsma
Prof. dr. L. Mortelmans
Prof. dr. W.J.G. Oyen
Prof. dr. A.M.J. Paans
Mw. prof. dr. S. Stroobants
Prof. dr. G.J.J. Teule
Dr. R.A. Valdes Olmos

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

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
E marie-josé@kloosterhof.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 30

Nummer 1 28 maart 2008
Nummer 2 27 juni 2008
Nummer 3 26 september 2008
Nummer 4 19 december 2008

Aanleveren kopij, jaargang 30

Nummer 2 2 april 2008
Nummer 3 2 juli 2008
Nummer 4 1 oktober 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 Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Cursus- en Congresagenda

2008

Computerized Tomography (CT) Case Review for the Nuclear Medicine Physician. Aug 2-3, 2008, Grand Hyatt Seattle, 721 Pine Street, Seattle, WA 98101, (206) 774-1234. Info: <http://www.grandseattle.hyatt.com/hyatt/hotels/index.jsp>

ESC Congress 2008. 30 August 2008 - 03 September 2008, Munich, Germany. Info: http://www.escardio.org/congresses/esc_congress/esc2008/

World Molecular Imaging Congress. Wednesday, 9/10/2008 - Saturday, 9/13/2008, Nice, Provence, France, Info: ami@mednet.ucla.edu, <http://www.wmicmeeting.org/dev/>

The ASNC Annual Scientific Session. Boston, MA, September 10 - 14, 2008. Info: www.asnc.org

International cancer imaging society 8th annual teaching course. 6 - 8 oktober 2008, The Assembly Rooms, Bath, UK. Info: www.icimagingociety.org.uk

EANM'08 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 11 - 15, 2008
Munich, Germany. Info: www.eanm.org

Twelfth Conference on Cancer Therapy with Antibodies & Immunoconjugates. Thursday, 10/16/2008 - Saturday, 10/18/2008, Sheraton Parsippany Hotel, Parsippany, New Jersey. Info: rchurch@gscancer.org

12th International Congress of the International Radiation Protection Association. Convention Center in Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. October 19 - 24, 2008. Info: <http://www.irpa12.org.ar/>

2008 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. Saturday, 10/18/2008 - Saturday, 10/25/2008, Dresden, Germany. Info: nssmic2008@fzd.de

12th International Congress of the International Radiation protection Association.
19 okt 2008 - 24 okt 2008, Convention Center in Buenos Aires, Argentinië.
Info: www.irpa12.org.ar

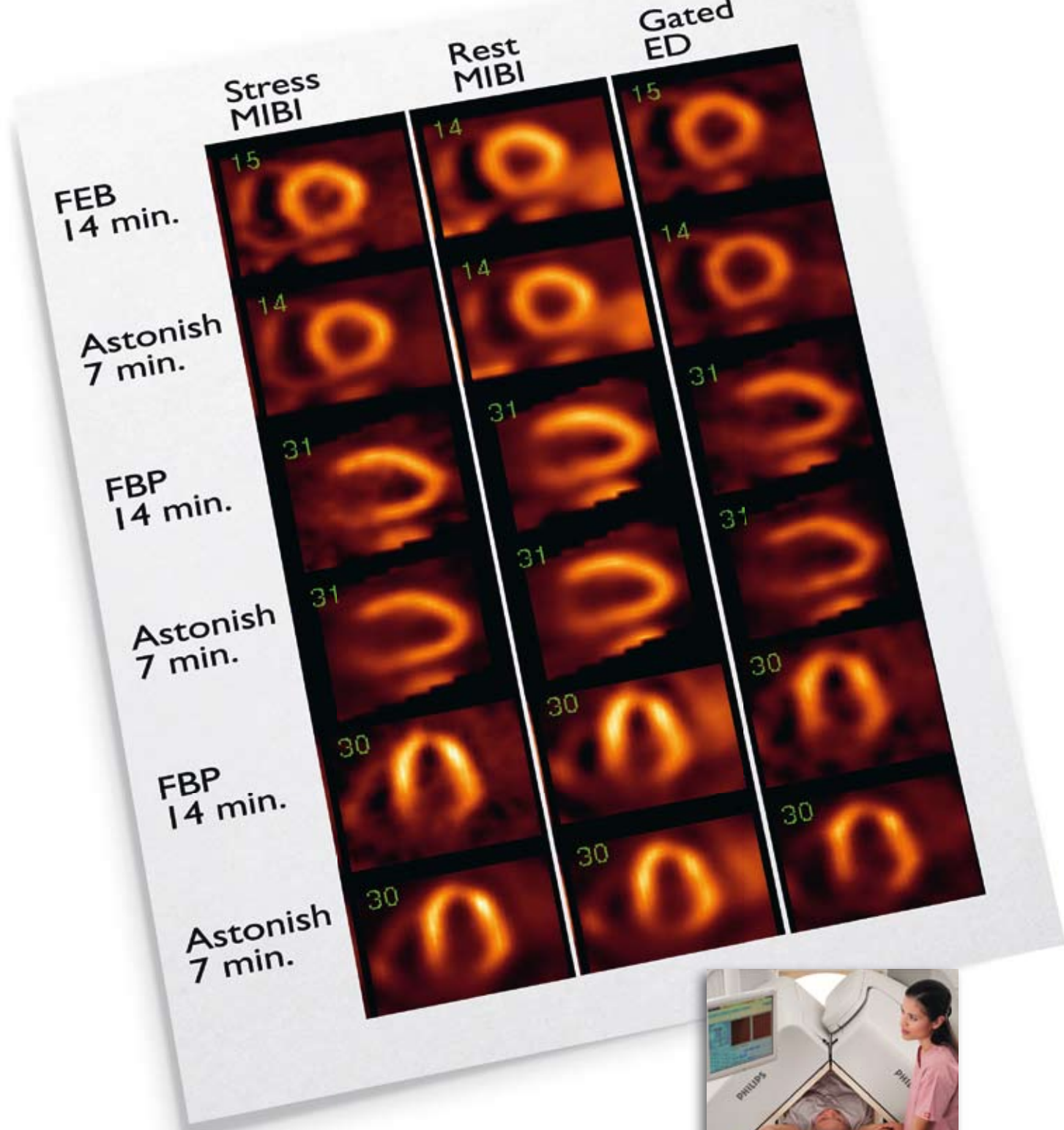
1st Barcelona International Imaging Symposium and Course of PET/CT. November 13 - 14, 2008, Barcelona, Spain. Info: <http://www.barcelonapet-ct.com/>

RSNA 2008 November 30-December 5. McCormick Place, Chicago, Illinois. Info: www.rsna.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 doorgegeven. 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 doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de penningmeester van de Stg. 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



Simplicity is scanning your cardiac patient at twice the speed with a Philips Gamma camera

PHILIPS
sense and simplicity

Where dementia symptoms blend in



A diagnosis that stands out

DaTSCAN, helping you make a more accurate differential diagnosis between probable dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease.

New indication



GE imagination at work

DaTSCAN™
IOFLUPANE (¹²³I)

INFORMATIE VOOR HET VOORSCHRIJVEN VAN DaTSCAN™ ioflupaan (¹²³I)
Raadpleeg voordat u dit geneesmiddel voorschrijft de volledige samenvatting van de productkenmerken. De indicaties en goedkeuringen kunnen per land verschillen. Aanvullende informatie is op verzoek verkrijgbaar. **PRESENTATIE** Flacons met 185 MBq of 370 MBq ioflupaan (¹²³I) op referentietijdstip. **INDICATIES** Het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum. i) Bij patiënten met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie (MSA) en progressieve supranucleaire palsy (PSP). Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. ii) Als hulpmiddel bij het differentiëren van waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** DaTSCAN is een oplossing voor intraveneuze injectie met 5% ethanol en dient onverdund toegepast te worden. De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 - 185 MBq. Gebruik het middel niet buiten dit gebied. Voorafgaand aan de injectie en na afloop dient de schildklier op een adequate wijze te worden geblokkeerd. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur

na de DaTSCAN injectie. DaTSCAN wordt niet aanbevolen voor toepassing bij kinderen of adolescenten. Voor gebruik bij patiënten die zijn doorverwezen door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van bewegingsstoornissen en/of dementie. **CONTRA-INDICATIES** Zwangerschap en overgevoeligheid voor jodide of één van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN** Radioactieve geneesmiddelen mogen alleen worden gebruikt door gekwalificeerde personen met de toepasselijke goedkeuring van de regering en dienen te worden bereid met behulp van aseptische en radiodiagnostische voorzorgsmaatregelen. DaTSCAN wordt niet aanbevolen voor patiënten met en matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. **INTERACTIES** Houd rekening met de huidige medicatie. Geneesmiddelen die binden aan de dopamine transporter kunnen de diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, benztropine, bupropion, cocaïne, mazindol, methylfenidaat, fentermine en sertraline. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantadine, trihexyfenidyl, budipine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol en selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de postsynaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. **ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING** Gecontra-indiceerd bij zwangerschap. Er dient altijd navraag te worden gedaan naar een

eventuele zwangerschap bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Van een vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is. Indien toediening noodzakelijk is bij een vrouw die borstvoeding geeft, dient het geven van borstvoeding worden onderbroken en worden vervangen door flesvoeding. **BIJWERKINGEN** Er zijn geen ernstige nadelige reacties gemeld. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, verhoogde eetlust en jeuk. Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. De dosis moet daarom zo laag mogelijk worden gehouden. Zeer zelden werd hevige pijn op de injectieplaats gemeld na toediening in kleinere aderen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis als gevolg van de toediening van 185 MBq is 4,35 mSv. **OVERDOSERING** In geval van overdosering moet worden aangeraden vaak te urineren en te defeceren. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, HP7 9NA, Verenigd Koninkrijk. **INDELING VOOR DE AFLEVERING** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 en EU/1/00/135/002. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 14 november 2006.