

32e jaargang 2010 nummer 3 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

**Invited commentary:
Toepassingsmogelijkheden van PET/CT
bij het slokdarmcarcinoom**

**Asymmetric ischiopubic synchondrosis in
case of non traumatic hip complaints:
a dilemma for the imaging specialist?**

**Implementatie van E-learning binnen het
opleidingscontinuüm van student,
AIOS en medisch specialist**

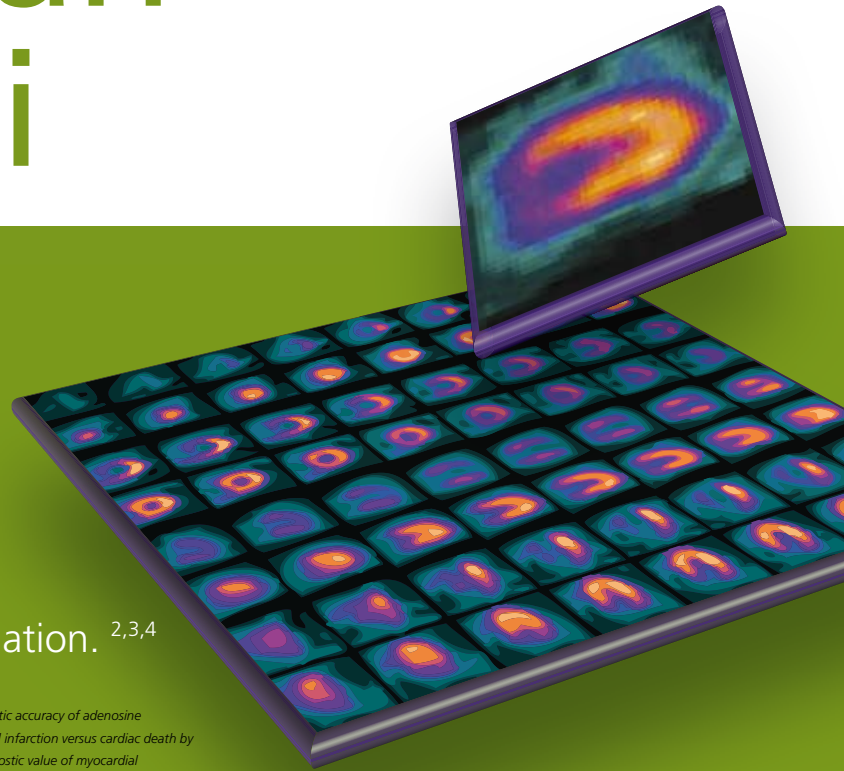


COVIDIEN

positive results for life™

Technescan Sestamibi

- delivers a high degree of sensitivity and specificity for the detection of CAD (> 50% stenosis).¹
- with pharmacologic stress provides diagnostic reliability and accuracy.¹
- provides powerful prognostic information.^{2,3,4}



1) Amanullah et al. Usefulness of hemodynamic changes during adenosine infusion in predicting the diagnostic accuracy of adenosine Technetium-99m Sestamibi SPECT. *Am J Cardiol* 1997;79:1319-1322 2) Sharir et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2001;42:831-837 3) Hachamatovic et al. Prediction of prognostic value of myocardial perfusion SPECT for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998;97:535-543 4) Hachamatovitch et al. Incremental prognostic value of adenosine stress myocardial perfusion SPECT and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:426-433

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Technescan™ Sestamibi 1 mg kit for radio-pharmaceutical preparation. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each vial contains 1 mg [Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropyl-1-isocyanide)copper(II) tetrafluoroborate **INDICATIONS:** This medicinal product is for diagnostic use only. After reconstitution with sodium technetium (^{99m}Tc) pertechnetate solution for injection, the solution of Technetium (^{99m}Tc) Sestamibi obtained is indicated: -Myocardial perfusion scintigraphy Detection and localisation of coronary artery disease (angina and myocardial infarction) - Assessment of global ventricular function First-pass technique for determination of ejection fraction and/or ECG-triggered, gated SPECT for evaluation of left ventricular ejection fraction, volumes and regional wall motion. - Scintimammography for the detection of breast cancer. Detection of breast cancer when mammography is equivocal, inadequate or indeterminate. - Localisation of hyperfunctioning parathyroid tissue in patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism, and in patients scheduled to undergo surgery of the parathyroid glands. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** For intravenous use. The suggested activity range for intravenous administration to a patient of average weight (70 kg) is: **Diagnosis of reduced coronary perfusion and myocardial infarction: 400 – 900 MBq Assessment of global ventricular function: 600 – 800 MBq** Injected as a bolus. For diagnosis of ischaemic heart disease two injections (stress and rest) are required in order to differentiate transiently from persistently reduced myocardial uptake. The recommended activity range for diagnosis of ischaemic heart disease according to the European procedural guideline is – Two-day protocol: 600 – 900 MBq / study – One-day protocol: 400 – 500 MBq for the first injection, three times more for the second injection. Not more than a total of 2000 MBq should be administered for a one-day protocol and 1800 MBq for a two-day-protocol. For a one day protocol, the two injections (stress and rest) should be done at least two hours apart but maybe performed in either order. After the stress injection, exercise should be encouraged for an additional one minute (if possible). For diagnosis of myocardial infarction one injection at rest may be sufficient. The injection of activities greater than local DRLs (Diagnostic Reference Levels) should be justified. **For breast imaging: 740 - 925 MBq** Injected as a bolus in the arm opposite to the lesion. **For parathyroid imaging: 200 – 750 MBq** Injected as a bolus. The activity used should in every case be as low as reasonably practical. The use in children and adolescents has to be considered carefully, based upon clinical needs and assessing the risk/benefit ratio in this patient group. The activities to be administered for paediatric patients should be modified according to the recommendations of the Paediatric Task Group of the EANM (1990). This activity can be determined from the recommended activity for adults on the basis of body mass. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE** In myocardial scintigraphy investigations under stress conditions, the general contraindications and precautions associated with the induction of ergometric or pharmacological stress should be considered. Because of potential tissue damage extravasal injection of this radioactive product has to be strictly avoided. In case of kidney failure, exposure to ionising radiation can be increased. This must be taken into account when calculating the activity to be administered. In patients with reduced hepatobiliary function, a very careful consideration is required since an increased radiation exposure is possible in these patients. Breast lesions less than 1 cm in diameter may not all be detected with scintimammography as the sensitivity of Technetium (^{99m}Tc) Sestamibi for the detection of these lesions is low. A negative examination does not exclude breast cancer especially in such a small lesion. Proper hydration and frequent urination are necessary to reduce bladder irradiation. Radiopharmaceutical agents should be used only by qualified personnel with the appropriate government authorisation for use and manipulation of radionuclides. Its receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licences of the local competent official organisation. For each patient, exposure to ionising radiation must be justified on the basis of likely benefit. The activity administered must be such that the

resulting radiation dose is as low as reasonably achievable bearing in mind the need to obtain the intended diagnostic or therapeutic result. Radiopharmaceuticals should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken, complying with the requirements of Good Manufacturing Practice for pharmaceuticals. If hypersensitivity or anaphylactoid reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and intravenous treatment initiated, if necessary. To enable immediate action in emergencies, the necessary medicinal products and equipment such as endotracheal tube and ventilator must be immediately available. **PREGNANCY AND LACTATION: Women of childbearing potential:** When it is necessary to inject radiopharmaceuticals to women of childbearing potential, information should always be sought about pregnancy. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. Where uncertainty exists it is important that radiation exposure should be the minimum consistent with achieving the desired clinical information. Alternative techniques, which do not involve ionising radiation should always be considered. **Pregnancy:** Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation dose to the fetus. Only imperative investigations should therefore be carried out during pregnancy, when the likely benefit far exceeds the risk incurred by the mother and fetus. An effective dose to fetus of 1 mSv should not be exceeded, unless clinically justified. However, it should be taken into consideration that any reduction in administered activity must not impact on the likelihood of achieving a diagnostic outcome. **Lactation:** Before administering radio-pharmaceuticals to a mother who is breast feeding consideration should be given as to whether the investigation could be reasonably delayed until after the mother has ceased breast feeding and as to whether the most appropriate choice of radiopharmaceuticals has been made, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, breast-feeding should be interrupted for 24 hours and the expressed feeds discarded. Close contact with infants should be restricted during this period. **EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES** Technescan MIBI has no influence on the ability to drive and use machines. **UNDESIRABLE EFFECTS General disorders and administration site conditions:** Common: Immediately after injection, a metallic or bitter taste, partly in combination with dry mouth and an alteration in the sense of smell may be observed. Rare: Fever, fatigue, dizziness, transient arthritic-like pain. **Cardiac disorders:** Uncommon: Chest pain/angina pectoris, abnormal ECG. Rare: Arrhythmia. **Gastrointestinal disorders:** Uncommon: Nausea. Rare: Abdominal pain. **Nervous system disorders:** Uncommon: Headache Rare: Seizures (shortly after administration), syncope. Immune system disorders: Rare: Severe hypersensitivity reactions such as dyspnoea, hypotension, bradycardia, asthenia and vomiting (usually within two hours of administration), angioedema. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rare: Allergic skin and mucosa reactions with exanthema (pruritus, urticaria, oedema), vasodilatation, local reactions at the injection site, hypoesthesia and paraesthesia, flushing. Very rare: Other hypersensitivity reactions have been described in predisposed patients. Not known (cannot be estimated from the available data): Erythema multiforme. If hypersensitivity reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and, if necessary, intravenous treatment initiated. Respective medicinal products and equipment (e.g. endotracheal tube and ventilator) have to be readily available. **Other disorders:** Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. As most diagnostic nuclear medicinal product investigations are done with low radiation doses of less than 20 mSv these adverse events are expected to occur with a low probability. The effective dose is 18 mSv at rest and 15.8 mSv at stress when the maximal recommended activity of 2000 MBq is administered. **SUPPLY CLASSIFICATION:** Prescription only medicine. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Mallinckrodt Medical B.V. Westerduinweg 3 1755 LE Petten The Netherlands **DATE OF PREPARATION:** 17-Feb-2010

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

**WETENSCHAPPELIJKE PRESENTATIE
DUTCH OESOPHAGEAL CANCER GROUP**
Toepassingsmogelijkheden van PET of PET/
CT bij slokdarmcarcinoom 532
Prof. dr. J.Th.Plukker

KLINISCHE LES
Asymmetric ischiopubic synchondrosis in
case of non traumatic hip complaints:
a dilemma for the imaging specialist? 536
Drs. L.A. de Leeuw

ORATIE
Plooibare hersenen 546
Prof. dr. J. Booij

PROEFSCHRIFT
Immune responses in ovarian cancer
patients treated with intraperitoneal
yttrium-90 labeled HMFG1 553
Dr. A.L.M. Oei

Imaging Alzheimer's disease pathology in
vivo: towards an early diagnosis 554
Dr. N. Tolboom

OPLEIDINGEN
Implementatie E-learningplatform voor
nucleair geneeskundigen (i.o.) 556
Dr. R.H.J.A. Slart

Implementatie van e-learning voor
studenten 558
Prof. dr. M. Gotthardt

E-learning als onderdeel van het moderni-
seringsproces binnen het opleidingsconti-
nuüm van medisch specialisten:
het VUmc Digital Imaging Skills Lab 561
Prof. dr. E.F.I. Comans

Technische geneeskunde: een nieuwe disci-
pline binnen de nucleaire geneeskunde 564

Onderwijsinnovatie in Utrecht
Integratie nucleaire geneeskunde en
radiologie 567
Drs. J.A.F. de Jong

KLINISCHE TRIAL
I-131 Remnant Ablation in Differentiated
Thyroid Cancer - optimal treatment with
maximal outcome - 572

BOEKBESPREKING
Principles and Practice of PET and PET/CT 573

DIENST IN DE KIJKER
Isala Klinieken 574

**MEDEDELINGEN UIT
DE VERENIGINGEN** 577

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 578

Een leven lang leren

Dit enkele jaren terug gekozen Europees onderwijsadagium is van toepassing op een groot deel van de inhoud van dit nummer. Natuurlijk, onze beroepsgroep is van oudsher gewend en getraind om in gesprek met elkaar tijdens overdracht, refereeravonden, congressen en andere nascholingsactiviteiten onze medische kennis te verversen en uit te breiden, maar in iedere tijd vinden innovaties plaats in de manier waarop dat gestalte krijgt. Niet alleen het 'wat' verandert en vernieuwt, maar ook het 'hoe'. Nieuwe didactische inzichten volgen oude op en nieuwe technologieën bieden nieuwe mogelijkheden om kennis aan te bieden, te vergaren en te toetsen. Was het vroeger gebruikelijk om in een 4-jarige meester-gezelverhouding 'learning on the job' het vak je eigen te maken, hoe anders wordt dat de komende tijd met een 5-jarige competentiegerichte opleiding waarin de AIOS samen met de opleider een bijna individueel opleidingsplan samenstelt waarin multimodality imaging veel meer centraal komt te staan. Over multimodality imaging gesproken; in het stuk van collega de Jong kunt u lezen dat inmiddels al tijdens het basiscurriculum geneeskunde in Utrecht sprake is van geïntegreerd onderwijs 'beeldvorming', waarin ons vak zeer ruim aan bod komt. En ook tijdens een 6 weken durend co-schap beeldvorming is het mogelijk om gedurende 2 weken een zeer gestructureerde stage nucleaire geneeskunde te lopen. Al met al een mooie kweekvijver om de Nachwuchs van enthousiaste en getalenteerde toekomstige collega's te faciliteren. Tevens binnen de context van 'onderwijsinnovaties' treft u drie artikelen in het kader van E-learning waarbij zowel studenten, AIOS, alsook gearriveerde medisch specialisten op moderne wijze geaccrediteerd onderwijs kunnen volgen. Deze benchmarkingprogramma's zorgen ervoor dat u kunt zien welk kennisniveau er van u verwacht wordt, hoe u presteert ten opzichte van collega's en wat uw vorderingen in de tijd zijn. Wilt u het onderwijs individueel, tijd- en plaatsafhankelijk volgen, of prefereert u 'blended learning' en 'Skills Lab sessies'? Het behoort allemaal tot de mogelijkheden door de enorme inspanningen van enkele collega's. Maar zoals u in het stuk van collega Slart kunt lezen kunt u hier binnenkort zelf ook een bijdrage aan leveren. Over onderwijsinnovaties gesproken; wie heeft nog niet kennis gemaakt met onze nieuwe collega, de 'technisch geneeskundige'? Was deze tot voor kort waarschijnlijk nog stagiair, inmiddels hebben de eerste afgestudeerden de weg naar de arbeidsmarkt gevonden. En wat zijn ze gewild! In dit nummer geven twee jonge klare technisch geneeskundigen toelichting op het studiecurriculum en laten zij zien hoe zij hun kennis toepassen in hun eerste baan.



Lioe-Fee de Geus-Oei,
Hoofdredacteur

Bij de voorplaat (met dank aan Françoise J. Siepel en Wieger I. de Bruin, Medisch Spectrum Twente, Enschede): bewerkte 3D FDG-PET/CT bij een patiënt met een verdenking op een primaire longmaligniteit centraal in de rechterlong, hilar. Perifeer in de onderpool van de rechter hilus en tevens subcarinaal bevinden zich voor metastasen verdachte lymfklieren.

Toepassingsmogelijkheden van PET of PET/CT bij het slokdarmcarcinoom



Prof. dr. J.Th. Plukker

Universitair Medisch Centrum Groningen, Afdeling Heelkunde, Groningen, Nederland

Abstract

Plukker JTh. Toepassingsmogelijkheden van PET of PET/CT bij het slokdarmcarcinoom

PET/CT plays a pivotal role in accurate staging and in appropriate treatment planning in oesophageal cancer patients. It is a non-invasive and more useful diagnostic tool in detecting distant nodal and organ metastases at the initial staging than the conventional staging methods. As guidance for endoscopic fine needle aspiration PET/CT increases the yield of nodal involvement. PET/CT has also an important role in the assessment of treatment response. Changes in FDG-SUV max after or in an early stage of neoadjuvant therapy may distinguish responders from non-responders. The use of PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning is still limited, although changes in target volumes leading to changes in radiation treatment have been observed in several studies. **Tijdschr Nucl Geneesk 2010; 32(3):532-535**

Introductie

De prognose van patiënten met een slokdarmcarcinoom is slecht. Meestal is de tumor al in een vergevorderd stadium van de ziekte, waarbij in meer dan 30% van de gevallen metastasen op afstand worden waargenomen. Toepassing van geavanceerde diagnostische middelen, zoals 64-multidetector computer tomografie (md-CT), endoscopische ultrasonografie (EUS) en de 18-F-fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie (¹⁸F-FDG PET) hebben de stadiëring aanzienlijk verbeterd (1-6). Door significant gunstige studieresultaten wordt neoadjuvante chemoradiatie tegenwoordig min of meer standaard gegeven in de behandeling van het slokdarmcarcinoom (7-11). Implementatie en routinematig inzetten van PET of hybride PET/CT in de stadiëring en in de behandeling van deze tumoren is echter nog controversieel. Niet alleen is de geïntegreerde PET/CT patiëntvriendelijker door een kortere acquisitietijd, maar ook leidt co-registratie van anatomische en functionele beeldvorming tot

een hogere specificiteit en sensitiviteit met adequate lokalisatie van significante hotspots. In dit artikel gaan we nader in op de invloed van PET of PET/CT in de preoperatieve beoordeling en in de behandeling van patiënten met een slokdarmcarcinoom.

Stadiëring: PET en PET/CT meer complementair dan competitief

Voor een adequate initiële behandeling is optimale diagnostiek essentieel. PET en PET/CT worden regelmatig uitgevoerd bij patiënten met een slokdarmcarcinoom. Meestal voor een zo goed mogelijke primaire stadiëring van de tumor. Daarnaast worden zij ook gebruikt in de evaluatie van tumorrespons op preoperatief gegeven chemoradiatie en om prognostische doeleinden. Toepassing van PET c.q. PET/CT in de stadiëring van het slokdarmcarcinoom is echter (nog) geen standaard procedure, maar meer aanvullend op conventionele technieken (CT, EUS en cervicale echografie). De accumulatie van FDG blijkt geassocieerd te zijn aan diepte-invasie van de tumor, lymfeklier pathologie en lymfebaaninvasie. In de vroege stadia (ST I-II) is de waarde van de PET c.q. PET/CT echter beperkt. Laesies <4-5 mm kunnen niet worden geïdentificeerd. PET kan ook geen goed onderscheid maken tussen T1-T3 invasie. In de beoordeling van de primaire tumoruitbreiding is EUS met een betrouwbaarheid van 71%-89% t.o.v. 42% voor CT en PET veruit de beste. Echter, de betrouwbaarheid van EUS neemt sterk af bij stenotische tumoren, die in >20% van de gevallen voorkomt, bij tumoren >5 cm en kleine laesies nabij de gastrooesophageal junction (GEJ), vooral bij het vooral bij het zegelringcelcarcinoom door het frequent afwezig zijn van Glutamine-1 (3-5). De aanwezigheid van lymfekliermetastasen, in ongeveer 80% van de tumoren, is een zeer sterke prognostische factor en gaat gepaard met een aanzienlijke kans op locoregionale recidieven. In de preoperatieve beoordeling van de N-status wordt aan de lymfeklier grootte een relatief te grote rol toebedeeld. Vaak wordt een lymfeklier van >10 mm als verdacht beschouwd, terwijl deze maar in 15% is aangedaan en het verschil in de gemiddelde klier grootte tussen N+ en N- van respectievelijk 6.7 mm en 5.0 mm, maar klein

is (6). De beoordeling van de N-status met PET/CT is naast de lymfeklier grootte, ook afhankelijk van tumoruitbreiding/volume en achtergrondactiviteit. Het blijft helaas moeilijk om door tumor aangetaste lymfeklieren in de directe nabijheid van de primaire tumor goed te beoordelen, maar de sensitiviteit in het detecteren van niet regionale lymfekliermetastasen, vooral abdominaal en cervicaal, is wel relatief hoog ($\pm 90\%$) (1-6). In de detectie van regionale klier pathologie geeft EUS in combinatie met een dunne naald biopsie (EUS-FNA) een betrouwbare uitkomst, en heeft PET een belangrijke rol in de EUS-geleiding van biopsien. De sensitiviteit en specificiteit van EUS, CT en PET is respectievelijk 73%/86%, 81%/82% en 81%/91%. Voor de combinatie EUS/CT is deze, respectievelijk 84%/67% versus 51%/84% voor de PET/CT en in geval van FNA geleide biopsieën 53%-98%/77%-100% (12).

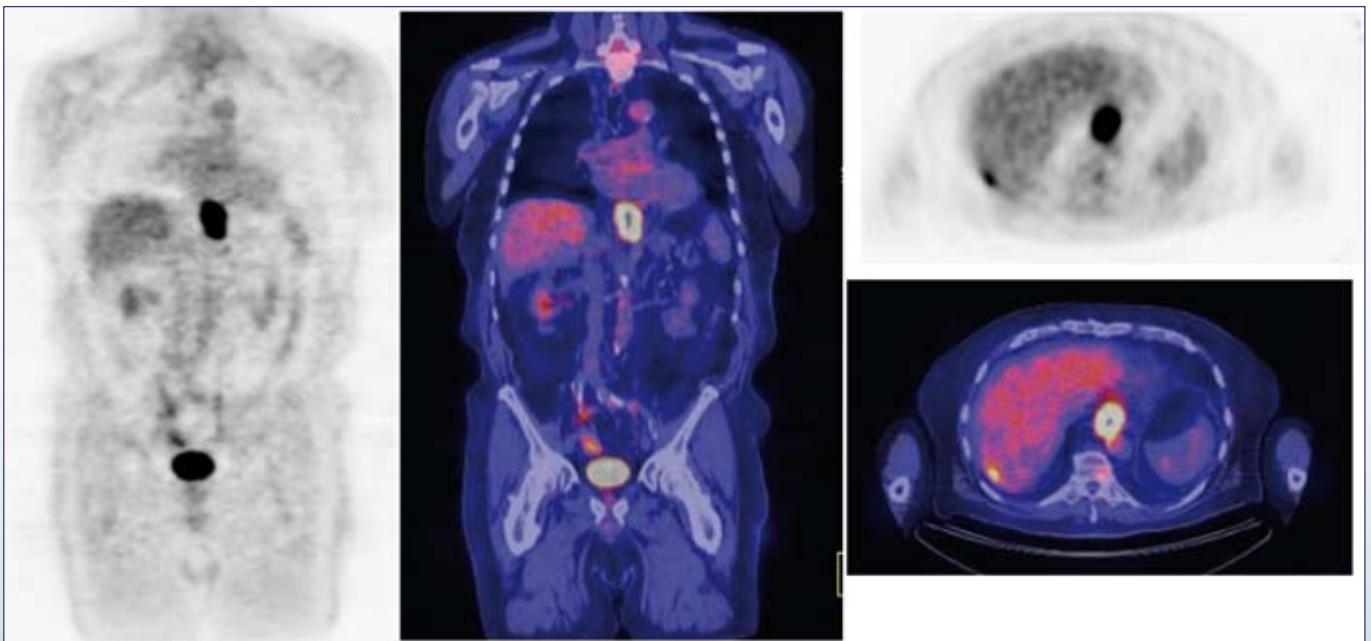
Toepassing van geïntegreerde PET/CT leidt vaak tot een iets nauwkeurigere stadiëring, zoals ook Schreurs et al dit constateerden bij 19 (31%) van de 61 patiënten, met een pathologisch anatomische biopsie upstaging in 2% en een downstaging in 5% (13). Meerdere studies laten zien dat PET/CT in 2-22% tot een verandering in het beleid kan leiden met een betrouwbaarheid van 90-96% versus 83% tov PET alleen (1,4-6). In een logistisch regressie model naar de waarde van primaire resectabiliteit kwam PET/CT als eerste selectiemethode, er significant beter uit (14).

Metastasen op afstand (M) worden frequent in niet regionaal gelokaliseerde cervicale en of paraaortale lymfeklieren ($\pm 20\%$ bij initiële presentatie) gevonden. Multipole metastasen en atypisch gelokaliseerde metastasen, veelal in bot en weke delen, kunnen beter door de PET/CT worden geïdentificeerd. Deze

“ware” uitbreiding is voor een juiste toepassing van neoadjuvante chemoradiatie van belang (figuur 1). Een systematische review, gebaseerd op 12 artikelen met totaal 490 patiënten, naar de waarde van PET in de detectie van afstandsmetastasen toonde een gepoolde sensitiviteit van 0,67 (95%-BI: 0,58-0,76) en een gepoolde specificiteit van 0,97 (95%-BI: 0,90-1,00) (5). In acht studies werd bij 44 van de 355 patiënten (12%: range 3% tot 28% per onderzoek) een ‘upstaging’ van M0 naar M1 waargenomen. Ook in twee recente studies werden bij respectievelijk, 20% en 12% van de patiënten, afstandsmetastasen gevonden die niet werden gezien met conventionele stadiëring van EUS en CT. In de beoordeling van metastasen op afstand heeft CT en PET een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 52% / 91% en van 71% / 93%. De relatieve diagnostische odds ratio van PET ten opzichte van CT was 2.26 (95% CI 1.09-4.71, $p < 0.03$), wat inhoudt dat de diagnostische waarde van PET relatief groter is dan die van CT (15,16). In verschillende studies worden na een preoperatieve beoordeling met de combinatie CT/EUS aangevuld met PET beduidend minder metastasering op afstand (M+) bij de operatie waargenomen, vooral in de coeliacale regio (3,5).

PET/CT in de behandeling van het slokdarmcarcinoom

Respons evaluatie van neoadjuvante chemoradiatie
Gebaseerd op recente meta-analyses en resultaten van gerandomiseerde studies in het bijzonder uit eigen land is de neoadjuvante behandeling met chemoradiatie nu een gestandaardiseerde behandeling bij patiënten met een in opzet te cureren slokdarmcarcinoom (11). Hierdoor neemt het aantal radicale R0 resecties significant toe en wordt afhankelijk van de toegepaste Mandard classificatie in ongeveer 25-35%



Figuur 1.
Upstaging PET/CT: Occulte metastase in de lever op PET/CT t.o.v. CT alleen

pathologisch anatomisch complete respons met een significant overlevingsvoordeel waargenomen. In de evaluatie van response heeft EUS en CT slechts een beperkte impact.

Voor een goed onderscheid tussen responders en niet responders is een goed vergelijk tussen de pre- en posttherapie scan van groot belang. Daarnaast is een uniforme definitie van respons noodzakelijk. In de literatuur bestaat helaas een gebrek aan adequate en uniform toegepaste definities. Men maakt onderscheid in metabole respons (PET/CT) en volume respons (CT) en eventueel ook in een vastgelegd tijdsverloop, de vroege of late respons monitoring. Metabole respons is gebaseerd op vermindering van de standardised uptake value (SUV), een semikwantitatieve index van het glucosemetabolisme. Uit een recente meta-analyse blijkt dat de SUV een voorspellende waarde heeft op de overall overleving en ziektevrije overleving met een hazard ratio (HR) van respectievelijk 1.86 (95%CI 1.53-2.27) en 2.52 (95%CI 1.98-3.21) (18).

Maar de SUV blijkt ook te correleren met de response op neoadjuvante behandeling. Sommigen nemen aan dat een SUV drempel ≥ 4 een goede voorspeller is van de pathologische respons. Anderen stellen dat een SUV-reductie van $>25-60\%$ correleert met de histologische respons en betere overleving (18-21). Daarnaast is de SUV afhankelijk van vele factoren, als bloedglucose spiegel, tijd tussen FDG toediening en onderzoek en de toegepaste attenuatie correctie. Een negatieve PET/CT is echter niet gelijk aan een pathologisch anatomisch complete respons (pCR). Te vaak wordt residuale tumor preoperatief niet gedetecteerd of kan in een palpabele massa toch geen vitale tumor worden vastgesteld. In de studie van Nakamura et al. bleek in 42% locoregionale recidieven te ontstaan na een complete respons, indien geen aansluitende slokdarmresectie werd uitgevoerd (22). Anderzijds kan in ongeveer 15% van de gevallen een PET scan als fout positief worden beoordeeld door de aanwezige oesofagitis of ulceratie, die 2 weken na het begin van de radiatie kunnen ontstaan. Ook postradiatie effecten op de lever kunnen fout positieve metastasen suggereren.

In een recente systematische review van 7 studies naar het effect van de tumorrespons, toonde PET een sensitiviteit van 27-93% bij een specificiteit van 42-95% op de T-status en een sensitiviteit van 16-68% bij een specificiteit van 86-100% op de N-status (23). Facey et al toonden een sensitiviteit en specificiteit van, respectievelijk 33-55% en 50-71% voor de CT, 50-100% en 36-100% voor de EUS en 71-100% en 55-100% voor PET (24). De betrouwbaarheid van CT bleek significant lager dan die van EUS en PET, maar EUS en PET waren gelijkwaardig in de respons evaluatie (15, 23, 24). In de NEOPEC studie naar de waarde van een late en vroege PET en CT, respectievelijk 2 weken na en tijdens de chemoradiatie in responders en niet responders, toonde PET een goede correlatie met respons maar was de negatief voorspellende waarde ($<80\%$) te gering om de neoadjuvante behandeling vroegtijdig te beëindigen in de niet responders groep (25). Ook uit de studie van Swisher et al blijkt residuale tumor aanwezig, soms tot 18%, bij een adequate aantoonbare metabole respons (18).

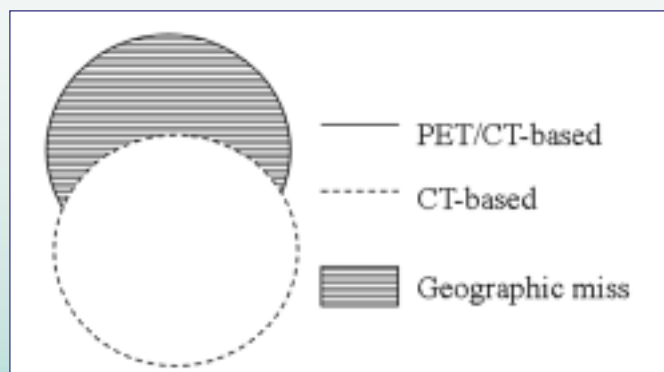
Welke waarde gesteld moet worden aan een restadiëring na neoadjuvante therapie is lastig. In de literatuur worden met PET/

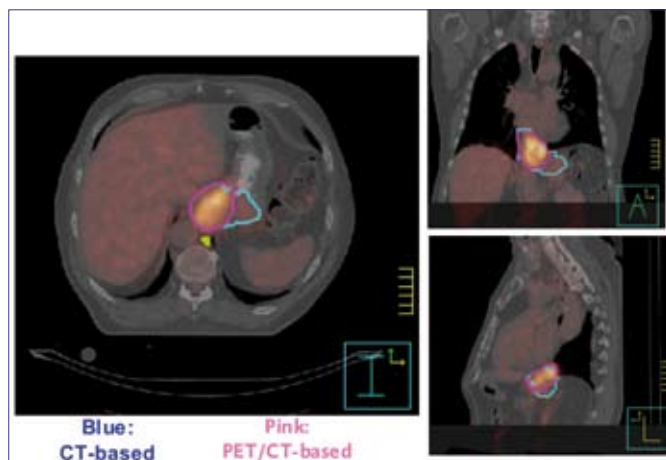
CT toch occulte metastasen geïdentificeerd. Zo beschrijven Bruzzi et al bij 7 van de 85 patiënten (8%) het ontstaan van intervalmetastasen (12).

PET/CT planning in neoadjuvante gegeven radiotherapie

Locoregionale recidieven komen helaas relatief vaak voor ($\pm 50\%$) en hebben een belangrijke impact op de overleving en kwaliteit van leven. Vaak, in 6-22% van de gevallen, gaat het om occulte niet regionale kliermetastasen. Door toepassing van een gecombineerde behandeling met radiochemotherapie proberen we dit risico te verminderen. Voor een juiste beoordeling van target(doel)volumina (TV) in de radiotherapie als onderdeel in de neoadjuvante behandeling, neemt PET een belangrijke plaats in. Het gaat niet alleen om het beperken van een eventueel recidief, maar ook om het vermijden van complicaties, als radiatiepneumonitis, radiotherapie geïnduceerde harttoxiciteit en pulmonale fibrose. CT alleen heeft een matige discriminerende waarde vooral in de beoordeling van de craniale en caudale tumoruitbreiding en leidt mogelijk tot missers door inadequate dekking van het doelgebied. Op de PET zou de tumorlengte goed correleren met de pathologisch anatomische bevindingen na resectie en zou met PET/CT een onder- en overschatting van het primair tumorvolume kunnen afnemen (26). In een recente studie van het UMCG naar de waarde van PET/CT in de radiotherapie planning werd een modificatie van minstens 10% in het GTV_{CT} (CT bepaald gross target volume) bij 12 van de 21 patiënten (57%) waargenomen. Toepassing PET/CT in de radiotherapie planning gaf een volume reductie in 9 en een toename in 3 patiënten. De mediane geografic miss index (GMI), als maat voor het deel van de op PET/CT gebaseerd GTV dat niet wordt ingenomen door de op CT gebaseerd GTV, was 0.16; d.w.z. 16% van GTV_{PET/CT} valt niet samen met CT/GTV (27).

Met PET/CT in de radiotherapie planning (figuur 2) werd er een reductie (range 6-48mm) en toename (range 3-14mm) in tumorlengte gezien bij respectievelijk, 11 en 5 patiënten. PET/CT bevindingen leiden in 4-25% tot een verandering in het beleid, waaronder het afzien van een in opzet curatieve resectie, toepassen van neoadjuvante chemoradiatie en optimalisatie van het doelvolume in de radiotherapie planning. In een lopende (RESPECT) studie wordt dit nader geanalyseerd.





Figuur 2. GTV modificatie met behulp van PET/CT

Conclusies

1. PET/CT is superieur in het detecteren van niet regionale metastasen op afstand (M) en speelt een belangrijke rol in EUS-geleide biopsieën. PET/CT heeft bij een vergevorderd locoregionaal carcinoom (Stadium III/IV) in vergelijking met EUS/CT een relatief hoge betrouwbaarheid (82% versus 64%; $p=0.004$).
2. CT en EUS hebben een relatief lage betrouwbaarheid in de detectie van regionale en niet regionale lymfekliermetastasen (33% versus 81%).
3. PET/CT heeft een toegevoegde additionele diagnostische waarde bij 22% van de patiënten, met een upstaging in 15% en downstaging in 7% en leidt mogelijk tot een betere vastlegging van target volumes in de curatieve bestraling van slokdarmtumoren.

Referenties

1. Bar-Shalom R, Guralnik L, Tsalic M, Leiderman M, Frenkel A, Gaitini D et al. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:918-24
2. van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemlen HM, van der Jagt EJ, Jager PL, Groen H et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:54-61
3. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, Nathan M, Jensen E, Mullan B et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*. 2005;7:422-30
4. Heeren PA, van Westreenen HL, Geersing GJ, van Dullemlen HM, Plukker JT. Influence of tumor characteristics on the accuracy of endoscopic ultrasonography in staging cancer of the esophagus and esophagogastric junction. *Endoscopy*. 2004;36:966-71
5. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, Pruijm J, Sloof GW, van Lanschot JJ et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3805-12
6. Rice TW. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET.

7. Williams et al. *J. Gastrointest. Surg*. 2009;113:868-73
8. McDonough PB, Jones DR, Shen KR, Northup PG, Galysh RL, Hernandez A et al. Does FDG-PET add information to EUS and CT in the initial management of esophageal cancer? A prospective single center study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:570-4
9. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalberg J, Simes J et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:226-34
10. Cao Lv J et al. *World J. Gastroenterol*. 2009;15:4962-8
11. van der Gaast A et al. *ASCO 2001; June 7 (Abstract 4004)*
12. Bruzzi et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics* 2007; 27:1635-52
13. Schreurs et al. *Dis. of Esoph*. 2009
14. Schreurs et al. *Abstract V.04.07 Nvvh 2009*
15. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98:547-57
16. Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, Frick TJ, Gopal DV, Said A et al. The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:377-84
17. Pan L, Gu P, Huang G, Xue H, Wu S. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1008-15
18. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, Correa AM, Ajani JA, Bresalier R et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1152-60
19. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:797-805
20. Downey RJ, Ilson DH. PET-guided induction chemotherapy. *Lancet Oncol*. 2007;8:754-5
21. Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, Hoekstra OS, Stoker J, Fockens P et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy—systematic review. *Radiology*. 2005;236:841-51
22. Nakamura et al. *Radiat Med*. 2002;4:181
23. Aguirre A et al. The role of surgery and hyperalimentation in therapy of gastrointestinal-cutaneous fistulae. 2009;250:247-54
24. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess*. 2007;11(44):iii-iv, xi-267
25. van Heijl et al. *Abstract V.03.01 Nvvh 2009*
26. Konski AA, Cheng JD, Goldberg M, Li T, Maurer A, Yu JQ et al. Correlation of molecular response as measured by 18-FDG positron emission tomography with outcome after chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:358-63
27. Muijs CT, Schreurs LM, Busz DM, Beukema JC, van der Borden AJ, Pruijm J et al. Consequences of additional use of PET information for target volume delineation and radiotherapy dose distribution for esophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2009;93:447-53

Asymmetric ischiopubic synchondrosis in case of non traumatic hip complaints: a dilemma for the imaging specialist?



Drs. L.A. de Leeuw¹



Drs. F. Celik²

¹Department of Radiology, Deventer Hospital, Deventer, the Netherlands

²Department of Nuclear Medicine, Deventer Hospital, Deventer, the Netherlands

Abstract

De Leeuw LA, Celik F. Asymmetric ischiopubic synchondrosis in case of non traumatic hip complaints: a dilemma for the imaging specialist?

The ischio-pubic synchondrosis (IPS) is a temporary joint in childhood between the pubic and ischial bones. When a child walks with a limp and there is an asymmetric IPS it can become a diagnostic challenge to find out whether there is local pathology at the IPS. We present a case of an 8 year old boy with unilateral hip complaints and we discuss all imaging modalities that were performed, including late phase ^{99m}Techetium-Hydroxy Diphosponate whole body bonescintigraphy and SPECT/CT images. Based on this clinical case we present an overview of the literature and the differential diagnoses with their specific imaging characteristics. At the end we formulate an advice for the best imaging strategy for a child afflicted with unilateral non traumatic hip complaints based on the literature and daily practice. **Tijdschr Nucl Geneesk 2010; 32(3):536-544**

Introduction

Leg or hip pain especially in a child is a problem to assess clinically. This is why many of these patients are sent for radiographic and scintigraphic examinations. Because of the asymmetric closure of the ischiopubic synchondrosis (IPS) on all imaging modalities it is sometimes confused with pathology. Imaging can play an important role to differentiate in the list of differential diagnoses. We illustrate this by a case of an otherwise healthy 8 year old boy who presented himself at the orthopaedic surgeon with sudden onset right leg pain located at the right hip. There

was no history of significant trauma, recent respiratory illness or other infection. He limped with his right leg. There was a decreased range of motion (ROM) and local tenderness of the ipsilateral gluteal and adductor muscles. No systemic symptoms like pyrexia and no superficial inflammatory signs like swelling or erythema were present.

Laboratory findings like erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were normal.

Radiographs showed normal pelvic structures and a congenital open arc of lumbar vertebra L5, which is of no clinical significance (figure 1). Magnetic Resonance Imaging (MRI) demonstrated synovial thickening and joint effusion of the right hip consistent with coxitis fugax (figure 2). At the right IPS there was some high signal on the T2 fat saturation MRI sequence consistent with some oedema (figure 3). The complaints disappeared spontaneously in a few weeks.

One year later he returned with the same complaints, again on the right side. Now there was a normal ROM. He underwent a late phase ^{99m}Techetium-Hydroxy Diphosponate (^{99m}Tc-HDP) whole body bonescintigraphy, which showed a minimally asymmetric uptake at the pubic symphysis (figure 4). Furthermore the bonescintigraphy showed a physiological uptake pattern matching with his age. This asymmetric uptake at the pubic symphysis was interpreted as indeterminate.

Additional GE-Hawkeye Single Photon Emission Computer Tomography-single slice Computer Tomography (SPECT/CT) images of the pelvis and hips were obtained next. The SPECT/CT images showed moderate focal uptake at the left IPS and the CT showed some local swelling and sclerosis of the bone (figure 5). There was a minimally increased uptake at the right IPS, the CT showed no abnormality at this side (figure 6).

Because of the asymmetric and aspecific hybrid bone-imaging an additional MRI was obtained. This time there was some oedema of the left IPS (figure 7). The oedema on the right



Figure 1. AP pelvic radiograph. Some local swelling of the IPS on both sides (right side marked). Note: congenital variant: unclosed arc of corpus L5.

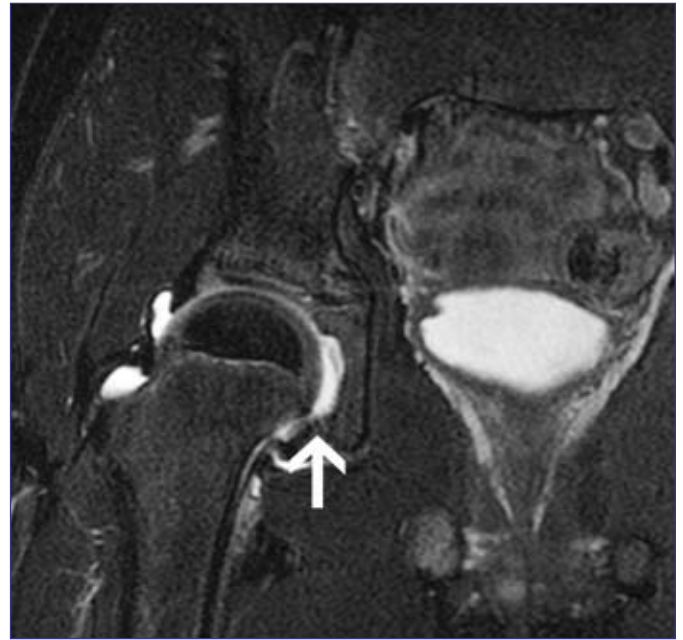


Figure 2. Coronal T2 weighted fat saturation MR image with detail of the right hip. High signal due to joint effusion in the right hip joint (arrow).



Figure 3. Axial T2 fat saturation MR image shows some high signal due to oedema of the right IPS (arrow).

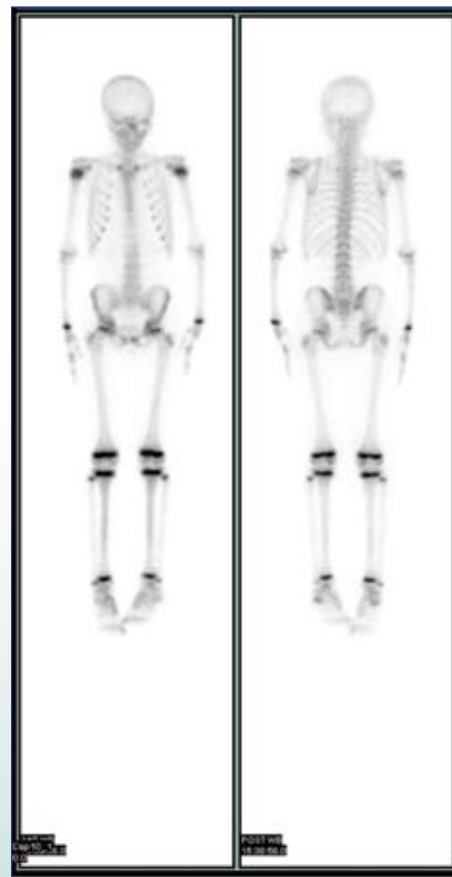


Figure 4. ^{99m}Tc-HDP bone scintigraphy with a minimally asymmetric uptake at the pubic symphysis.

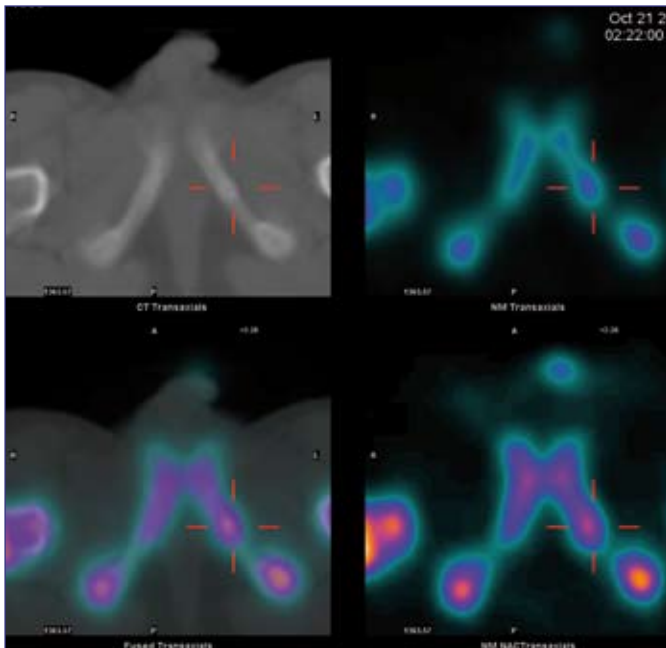


Figure 5. Fused axial SPECT/CT images of the pubic region with moderate uptake at the left IPS, and some local swelling of the bone with sclerosis on CT (marked). The right IPS shows a minimally increased uptake with no abnormality on CT.

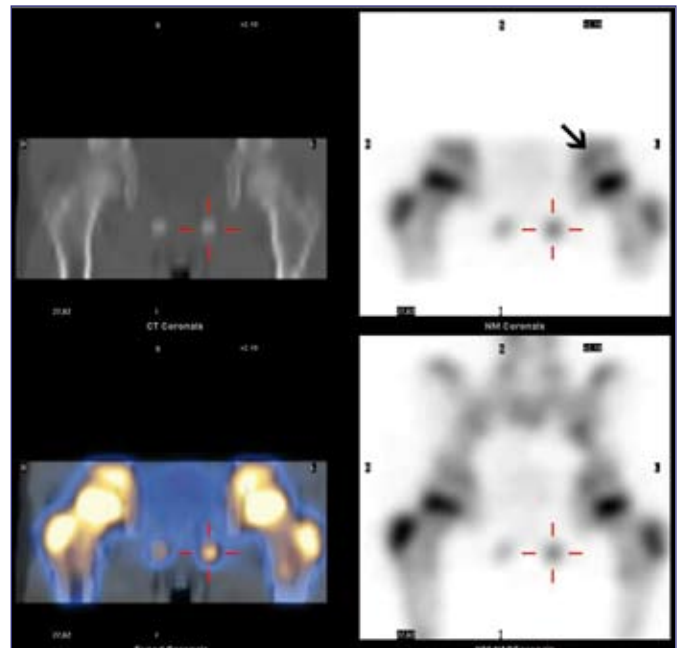


Figure 6. Fused coronal SPECT/CT images of the pubic region with moderate uptake at the left IPS, and some local swelling with sclerosis on CT (marked). The uptake at the left IPS is slightly lower compared to the ipsilateral triradiate cartilage (arrow).

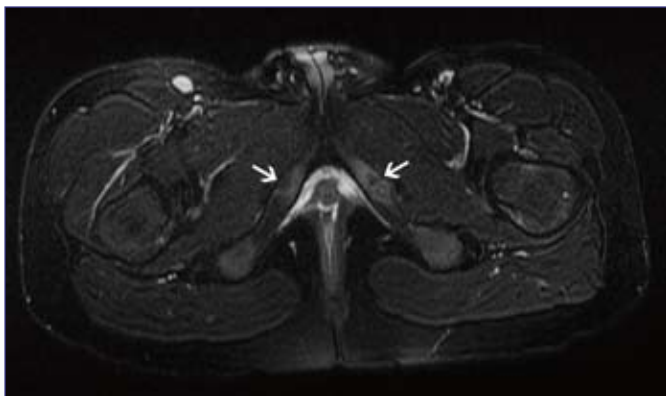


Figure 7. Axial T2 fat saturation MR image with some high signal at the left IPS consistent with oedema (arrow). The right IPS shows minimal oedema consistent with almost completed closure.

side, as seen before, had almost disappeared and this time no joint effusion or synovial thickening of either hip was present.

Ischiopubic synchondrosis, physiology and imaging

In childhood there is a temporary joint (synchondrosis) between the pubic and ischial bones. Development of the ischiopubic region begins between the fifth and sixth month of intra-uterine life. This process is almost finished at birth. The ischiopubic bone grows from two

different ossification centres: the superomedial pubic centre and the inferolateral ischial centre. Between these two nuclei there is a strip of hyaline cartilage which is called the IPS (1). This synchondrosis normally closes before puberty (2). Physiologically the IPS bears great resemblance to the metaphysis of growing long bones (3). With maturation the synchondrosis becomes thinner and usually obliterates by bony union or synostosis. IPS enlargement is a frequent radiological finding with usually no pathological significance. This IPS enlargement is considered a normal phenomenon of growth and frequently shows a correlation with age. There is a great variability in both pattern and time of the closure, which often is asymmetric (4,5). Bilateral fusion of the IPS is complete in about 6% of children at age 4 and at least 80% is bilaterally closed at age 12 (6). Before closure there is often an increased osteoblastic activity which can be exaggerated by excessive weight bearing (4,7). On conventional radiographs this can result in a pseudo-tumoral appearance with a fusiform radiolucent area.

In 1924 Van Neck was the first to describe this fragmentation and swelling of the ischiopubic synchondrosis (8). The swelling can last for one to three years preceding the closure (4). Some authors claim there is an osteochondritis when there is a local irregular mineralization, especially when there is local discomfort (Van Neck-Odelberg disease or Van Neck ischaemic necrosis) (7). Other authors are in doubt whether this is an existing entity and they claim this as a physiologic phenomenon (6,9).

On bonescintigraphy physiological IPS uptake can be seen, which may mimic disease (5). There seems to be a relation between leg dominance and the closure of the IPS, which normally closes first on the dominant side. It is thought that increased ground reaction forces are applied on the weight bearing standing (usually the non-dominant) leg compared to the swinging (usually the dominant) leg. The increased mechanical stress probably prolongs the fusion of the cartilage layers and thus delays the ossification of the IPS of the non-dominant side (10). Fusion on the non-dominant side usually follows within one year. Re-opening with expansion of the IPS and radioisotope uptake followed by repeated closure (seen by radiograph) was described (6,11,12).

Scintigraphic IPS uptake is most intense at the time of fusion. Before and after closure no scintigraphic uptake is detected (12).

Gilday reported, in a prospective study of 134 children, that in case of osteomyelitis at least in the early stages of infection bonescintigraphy is more sensitive than radiography (13). Bonescintigraphy can be positive after 24 hours after the onset of symptoms, which is much earlier than the onset of bone changes on conventional radiographs, which normally takes at least 7 to 10 days (14).

Carty favours imaging limbs separately from the axial skeleton when using bonescintigraphy, in order to obtain an adequate count rate in the affected regions.

Gilday stated that with bonescintigraphy bloodflow and bloodpool studies show a higher specificity and add no additional radiation exposure (13).

According to Carty, in case of suspected osteomyelitis, septic arthritis or cellulitis ideally a three phase bonescintigraphy should be performed. In daily practice the scintigraphic uptake is increased in the very early phase because of hyperaemia. In the delayed phase there is increased osteoblastic activity and therefore increased Hydroxy Diphosphonate uptake, for example in case of immature osteoid or developing hydroxyapatite crystal in young bone. These conditions are for example present in healing fractures, avascular necrosis and during closure of the growth plates and the synchondrosis (12). This physiologically high accumulation at the synchondrosis is thought to be due to increased nutritional support according to the high energy turnover at the transition zone (2). Local scintigraphic pathology of the IPS can be a stress fracture, posttraumatic osteolysis, eosinophilic granuloma, tuberculous osteitis, osteomyelitis or neoplasia (1,7,12). Although in case of infection of the IPS various patterns and grades of increased uptake have been described, the degree of uptake of the triradiate cartilage seems to be the best reference point (5). Radioisotope uptake equal to or greater than the uptake of the ipsilateral triradiate cartilage has to be considered as abnormal (3). This triradiate cartilage is the epiphysis of the acetabulum. It consists of three ossification centres: the ilium, the ischium and the pubis (15). This epiphysis closes normally at the age of 12 for girls and 14

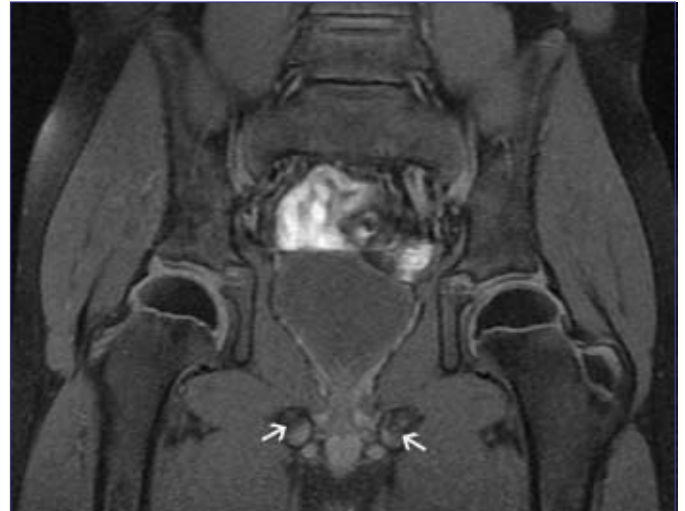


Figure 8. Coronal T2 fat saturation MR image with bilateral hypo-intense bands perpendicular in orientation to the axis of the inferior pubic ramus at both IPS which is called "fibrous bridging" (arrows), characteristic for physiological IPS.

for boys (17).

Herneth describes a hypo-intense band with smooth margins on all MRI sequences perpendicular in orientation to the axis of the inferior pubic ramus which was called "fibrous bridging". This is the only MRI finding that is characteristic for the physiological IPS described in the literature so far and is seen in about two-third of the cases. This phenomenon was also visible in our case (figure 8).

Clinically the limping child exhibits a great range of complaints mostly hip or groin pain or pain in the lower abdomen. Inability to bear weight and limited ROM are often present (5). Trauma is by far the most common cause of acute limp in children (13). Trauma may induce limping as a result of fracture, strain or contusion. Therefore the clinical presentation is non-specific and that is the reason that in growing individuals with hip or groin complaints a variety of diseases have to be excluded. Because of this most patients are presented for radiologic or nuclear imaging.

Differential diagnosis

The age of the child is an important factor in limiting the diagnostic possibilities since the presentation and incidence of the various aetiologies significantly vary with age. Below we discuss the most important differential diagnoses.

Congenital dysplasia of the hip

In a newborn child with suspicion of hip pathology the most important diagnosis is congenital dysplasia of the hip. In this case there is an abnormal position of the femoral head relative to the acetabulum which results in abnormal growth of both. Normally patients are examined at the age of 3 months by ultrasound. When in doubt conventional AP radiographs to measure the angle of the acetabular roof are obtained

(18). MRI has an additional role in difficult cases and casted patients. In case of dysplasia of the hip, in the newborn child there is no role for bonescintigraphy. The left hip is affected about 3 times as often as the right hip. Norton suggests that the intra-uterine left occiput anterior position of most neonates, which may limit abduction of the left hip as it lies against the mother's spine, is responsible (19). The incidence is about 1 in 200 births with a male to female ratio of about 1 to 6.

Discitis

Discitis is an inflammatory disease of the intervertebral disc space. It is most frequent in young children between 6 months and 4 years of age, with a second peak incidence between 10 to 14 years of age. Because of the gradual devascularisation of the intervertebral disc there is a predilection for younger children, where especially the lumbar spine is involved. It is generally considered to be a low grade bacterial infection. The concept of the initial infection beginning with the bone is supported by the anatomic analogy of the blood supply of the vertebral endplates to that of the metaphyses of the long bones (20). Initially radiographs are normal. The earliest radiographic sign is a loss of height of the disc space, which can appear 10 to 12 days after the onset of symptoms. Later on paravertebral soft tissue widening can be seen. When evaluating radiographs it is important to note that normally the disc spaces increase in height at each level from the lower thorax downwards. MRI shows the same characteristics and local oedema of the disc, the adjacent vertebrae and also in the surrounding soft tissue. After contrast administration enhancement can be seen. Bonescintigraphy shows increased uptake in the vertebral bodies on both sides of the involved disc space. This becomes diagnostic as early as 2 to 3 days after the onset of symptoms. The incidence in childhood is about 1 in 100.000 with a male to female ratio of about 1.4 to 1 (21).

Legg-Calvé-Perthes disease

When a child between 4 and 8 years has leg or hip complaints Legg-Calvé-Perthes disease (LCPD) is the most important differential. There is osteochondrosis due to avascular necrosis of the capital femoral epiphysis because of insufficient blood supply which can be arterial or venous. The vascular supply of the proximal femur is thought to be in a transitional stage between the age of 4 to 7 years and therefore this blood supply is especially vulnerable during this period. The best diagnostic clue is fragmentation and flattening of sclerotic capital epiphysis which is best seen on a Lauenstein view. MRI can detect early stages with peripheral or linear areas of epiphysial hypo-intensities on coronal T1 images and epiphysial ossification irregularities. Bonescintigraphy is accurate in early diagnosis. In the acute phase the femoral head is photopenic in its lateral two thirds due to blood supply interruption. With progressive disease, there is

increased uptake due to hyperaemia and reactive changes especially seen in the metaphysis. Bonescintigraphy is a much more sensitive indicator of the repair process and will precede radiographic changes by some months (15). It must be remembered that a "cold" femoral head may also be identified in conditions such as transient synovitis, trauma and septic arthritis. The scintigraphic size of the initial infarct correlates well with prognosis, the larger the defect the poorer the prognosis. Also, the older the patient at presentation the worse the prognosis. The incidence is about 1 in 1200 with a male to female ratio of about 5 to 1.

Coxitis fugax

Coxitis fugax (transient synovitis) is a self-limiting disease, where most imaging studies are normal. Normally complaints resolve within 2 weeks after onset of symptoms. Typical patient age is between 4 to 10 years. A history of recent viral illness (usually upper respiratory tract) is present in more than 60% of patients. About 20% of patients have mild fever, sometimes in combination with an elevated ESR. The diagnosis is made by exclusion. Sometimes there is a teardrop sign on radiography (i.e. displacement of the femoral head away from the acetabulum). With ultrasound and MRI there is some joint effusion of the hip joint. The bonescintigraphic findings may not be diagnostic and may be normal or exhibit several different patterns. This usually proves to be of clinical significance because it can virtually exclude an osteomyelitis near the hip joint. The most common patterns are: 1) normal bloodpool and delayed images, 2) normal bloodpool and slight increase in tracer deposition in the acetabular rim on delayed imaging or 3) a photon deficient area at bloodpool imaging due to joint effusion and a slight decrease in tracer deposition at the acetabulum and growth plate of the hip on delayed imaging due to incomplete vascular tamponade (20). Carty recommends a three phase bonescintigraphy, however in daily practice in small infants imaging during injection is sometimes difficult and experience has shown that two phase scanning is adequate for reliable diagnosis (15). If the complaints persist LCPD is the main differential (22-24). The incidence of coxitis fugax is about 1 in 1000 with a male to female ratio of about 2 to 1.

Slipped Capital Femoral Epiphysis

When a child has hip complaints at the age of 10 to 15 years a slipped capital femoral epiphysis is the most probable diagnosis. Girls present clinical symptoms about 2 years earlier than boys. On conventional imaging the capital femoral epiphysis slips posteriorly and medially relative to the metaphysis. Like LCPD this is also best seen on the Lauenstein view. Normal radiographs do not exclude this disease. In an early stage MRI can show epiphysial widening. Marrow oedema and synovitis are inconsistent signs. Bonescintigraphy normally shows increased uptake on both acetabular and femoral sides

of the hip joint due to associated synovitis and chondrolysis. Because of the diminished blood supply avascular necrosis succeeding decreased uptake can occur. The incidence is about 1 in 30.000 with a male to female ratio of about 3 to 1.

Septic Arthritis

Septic arthritis is seen among all ages. In childhood the peak incidence is early in the first decade (24,25, 26). It is sometimes secondary to a contiguous spread, but mostly the pathogenesis is primary haematogenous. In infancy the infection may spread into the epiphysis through blood vessels that cross the cartilaginous epiphysis. From the epiphysis, the infection may break directly into the adjacent joint, resulting in septic arthritis. This mechanism of spread directly into the epiphysis is unique to infancy. The blood vessels that cross the epiphysis disappear by the age of 18 months and the growth plate becomes a barrier to the spread of infection. Clinical symptoms are fever and malaise. In the distal extremities the affected joint shows swelling, erythema, and tenderness. The most consistent sign is pain with passive motion. The patient will generally hold the joint in the position that maximizes intracapsular volume. For the hip this is: flexion, abduction and external rotation. The inability of a child to bear weight on or spontaneously move the joint must be considered as a sign of septic arthritis until proven otherwise. About 75% of the cases of septic arthritis in children involve the lower extremities with the hip being the most common site.

Septic arthritis is a surgical emergency because of the production of enzymatic products by the pyogenic bacteria which are potent chondrolytic agents. Rapid irreversible joint damage follows if therapy is delayed (20). Secondary to the joint effusion, vascular compression or thrombosis and femoral head necrosis can occur. Often there is a raised ESR, WBC and CRP. Gram stains of joint aspirates should always be performed; however a negative result should never be interpreted as evidence that infection is not present. Plain radiographs are not helpful in diagnosing acute septic arthritis, but are obtained to rule out other diseases. Ultrasound can confirm or exclude joint effusion and can be used to guide joint aspiration. Because MRI is expensive and time-consuming, it should be reserved for situations in which other examinations fail to provide a diagnosis. Bonescintigraphy is generally not requested because it can delay the diagnosis and thus treatment, but it may be helpful in locating or ruling out other sites of involvement, particularly in very ill children and in neonates. Usually there is an increased activity on all three scintigraphic phases. The delayed phase shows more diffuse uptake at the level of the joint and normally shows no focal activity in the bone itself, unless there is concomitant osteomyelitis (15). Peri-articular accumulation of the tracer is usually detected early in the course of the disease. The incidence is about 1 in 10.000 with a male to female ratio of about 1 (27,28).

Osteomyelitis at the IPS

Osteomyelitis of the IPS is typically seen between 5 and 8 years. Kloiber already mentioned in 1988 that in children the bone adjacent to the IPS bears considerable resemblance in structure and vascular anatomy to the metaphysis of long bones. Because of large venous blood channels at the IPS, like the metaphysis of long bones, this location is an ideal spot for the residence and proliferation of blood born bacteria (3). At the time of clinical presentation of acute osteomyelitis plain radiographs are usually normal. After at least 7 to 10 days loss of bone mineralization and cortical changes appear, which can be seen radiographically (14). CT is helpful in showing demineralization or the development of a sequestrum or so called involucrum. MRI shows extensive oedema with often enhancement after contrast administration. Normally all three phases of bonescintigraphy are positive. Kloiber described 5 cases of osteomyelitis of the IPS among 180 cases of children with treated osteomyelitis (3). The exact incidence and male to female ratio of osteomyelitis at the IPS are not known.

Stress fractures at the IPS

Stress fracture is the result when micro damage rate exceeds the repair rate. It is seen in all ages, but typically affects the more active individuals. Physical examination may reveal pain with passive hip motion, particularly with internal rotation. There is a high recurrence rate up to 60%. On radiography the early subtle signs are intra-cortical lucent striations normally perpendicular to cortex, sclerotic bands (trabecular micro-callus) or subperiosteal new bone formation. Bonescintigraphy is very sensitive with often increased uptake in the early phases due to hyperaemia and shows intense cortical uptake on the delayed phase within 6 to 72 hours. Three patterns of abnormality on bonescintigraphy are described by Sty: 1) sharply marginated increased focal uptake, 2) ill defined increased uptake involving more than one third of the long bone, 3) combination of both (20).

The smooth hypo-intense bands seen on all MRI sequences called fibrous bridging is generally not smoothly shaped but shows a more irregular course surrounded by bone-marrow oedema (10). On MRI the periosteal reaction can also be visualized. The exact incidence and male to female ratio of stress fractures at the IPS are not known. Oliveira however claims that a stress fracture is the most common pathological IPS condition (1).

Post-traumatic osteolysis

Post-traumatic osteolysis can occur in some patients after trauma. In such cases excessive bone resorption may appear, particularly in the distal end of the clavicle, pubic and ischial rami. Post-traumatic osteolysis of the pelvis is radiographically characterized by rapidly progressing destructive changes in fractures of the pubic body or rami. MRI shows oedema and bone destruction. Most patients are elderly especially post menopausal women because of osteopenia. In childhood it is very rare. We assume that, because of the traumatic origin,

on a bonescintigraphy this has the same uptake pattern as a stress fracture, but there is no literature available on this subject. The exact incidence and male to female ratio, especially in childhood, are not known.

Eosinophilic granuloma

Eosinophilic granuloma, which is Langerhans cell histiocytosis with only bone involvement, are benign single or multiple skeletal lesions that predominantly affect children, adolescents and young adults. The age range is about 2 to 30 years with a mean age of 5-10 years. Clinical symptoms are local pain, tenderness and local swelling. Often there is a palpable soft tissue mass. Fever, leucocytosis, elevated ESR and normocytic anaemia might be present, sometimes together with eosinophilia. Patients sometimes present themselves with a pathological fracture. On pelvic radiography normally there is a well defined lytic area with or without surrounding sclerosis often localized at the diaphysis.

When there is osseous expansion this can mimic malignant neoplasm or osteomyelitis. Bonescintigraphy is less sensitive because there is often a pure lytic lesion and it is often located near areas with physiological uptake. When there is abnormal uptake on a bonescintigraphy this uptake can vary from decreased or absent activity to increased activity.

On MRI there are often foci of oedema, sometimes with contrast enhancement. With cortical disruption there often is a poor definition and inhomogeneity of the soft tissue, which makes it difficult or impossible to differentiate from malignancy or infection (29).

The lesions usually begin to regress after approximately 3 months but they may take as long as 2 years to resolve. The incidence at the IPS is not known and the male to female ratio in general is about 2 to 1.

Osteoid osteoma

Osteoid osteoma is a benign skeletal neoplasm of unknown aetiology which is composed of osteoid and woven bone and is frequently located in the cortex of long bones. The tumor is usually smaller than 1.5 cm in diameter. Patients are normally between 5 and 30 years. Clinically the pain is usually worse at night and is often relieved by salicylates, like aspirin. On radiography a well defined lytic to sclerotic lesion with surrounding sclerosis and a lucent nidus is seen. Dynamic MRI shows extensive marrow oedema which can obscure the nidus.

On bonescintigraphy normally there is hyperaemia and increased uptake in the delayed phase with a double density sign, which is typical for an osteoid osteoma. This is particularly important in the differentiation with osteomyelitis where no double density sign is present (30). Normally there is a small focus of increased activity (nidus) surrounded by a larger area of less intense activity (double density sign). The absolute incidence at the IPS is not known. The male to female ratio in general is about 3 to 1.

Tumors at the IPS

IPS tumors are very rare. Pain at night or at rest should raise some suspicion. The radiographic pattern of tumors often differs from the pattern of physiologic IPS, especially in advanced stage. In general in case of a tumor often there is a bony non-specific lytic lesion with considerable involvement of the soft tissue on MRI (1). Because of the high soft tissue contrast of MRI in contrast to other imaging modalities in our opinion MRI should be the imaging modality of choice when there is suspicion of an IPS tumor.

The pelvis, especially the ischiopubic region, is one of the most common sites for Ewing sarcoma. This sarcoma is normally seen in the central diaphysis or metaphysis of long bones. It has in general the highest incidence between the ages of 5 to 10 years.

Chondral tumors, such as enchondromas, which are benign, or the malignant chondrosarcomas are located centrally in the metaphysis and normally occur above the age of 10 years. The exact incidence and male to female ratio of these IPS tumors are not known.

Tuberculous osteomyelitis

Tuberculous osteomyelitis or osteitis of the bone is secondary to the spread of infection from a primary source in the lung or Gastro Intestinal tract. Tuberculous osteitis was sporadically seen when tuberculosis was still endemic, but in the last decades it was described a few times after Bacille Calmette-Guérin vaccination (31). There is a chronic inflammatory reaction where small patches of caseous necrosis occur; these coalesce to form larger abscesses. The infection spreads across the epiphysis into the joints. The infection may track along soft tissue to appear as a cold abscess at a distant site. Radiography shows bone destruction, including cortical erosion and periosteal reaction, sometimes with calcification in the surrounding soft tissue. On bonescintigraphy it cannot be differentiated from osteomyelitis. In general the prevalence of tuberculous osteomyelitis is 1-5% of the population affected by tuberculosis (32, 33). The incidence and the male to female ratio at the IPS are not known.

Discussion and conclusion

Radiographic evaluation of the IPS is difficult due to the marked natural variation and asymmetry. Of course it has a role as reference point, to compare with later on, especially in the case of osteomyelitis.

It is also important to realize that specific diseases are age dependent which narrows down the differential diagnosis. In our opinion based on the literature and clinical practice the best diagnostic strategy for the limping child is to start with pelvic radiography. This is easy to obtain and can give some clues, especially in the case of traumatic pathology, Perthes or slipped capital femoral epiphysis. When not diagnostic, it can be helpful for follow up. Because of the low cost and the absence of radiation ultrasound should be the next imaging modality of choice. When the radiographs

are normal and there is no joint effusion, normally you can decide to be expectative for about 2 weeks. With persistent complaints both examinations should be repeated. This time the Lauenstein view is again indispensable. Special attention should be given to the placing of the gonadal shielding, because the IPS could easily be located behind the shielding and therefore be missed. Our advice is to perform the first pelvic X-ray without gonadal shielding.

If there is joint effusion of the hip and the pelvic radiographs are normal, it could be coxitis fugax. If there are clinical symptoms, like fever, elevated ESR, WBC and CRP, a serological testing of the joint effusion should be performed. This might be skipped in the case of an already proven positive blood culture.

If the patient does not show joint effusion or any of the clinical symptoms mentioned above it is allowed to wait for another two weeks. With persistent complaints further imaging should be done. Because bonescintigraphy does not help the physician to differentiate between aetiologies, as described above, in case of general hip complaints MRI should be the next imaging modality.

Nevertheless bonescintigraphy provides an excellent way to localize abnormalities responsible for pain or limping and often definitive information for diagnosis is obtained (20). Bonescintigraphy is especially essential when there is some pathology on conventional imaging located at the IPS and thus a more thorough understanding of the normal appearances and scintigraphic activity is needed. A three phase bonescintigraphy gives the best information without significant dose increase and thus is recommended (13,15).

When in doubt whether the exact location of uptake is at the IPS additional SPECT/CT images will give you a precise location. The additional radiation dose is low for the low dose CT part. In our case the additional effective dose was about 0.98 mSv (Dose Length Product of 65 mGy.cm).

Uptake at the IPS can visually be compared to the HDP-uptake at the triradiate cartilage. In our case the uptake was lower than the ipsilateral triradiate cartilage and thus normal. When in doubt additional MRI can be useful. Although the radiation dose is low we in general advise to avoid CT scanning whenever possible. Because osteomyelitis is often accompanied by clinical symptoms like fever and because malignancy at the IPS is extremely rare, careful watching seems to be a good policy (12).

In conclusion we can state that if any uptake at the IPS is seen in childhood one should always bear in mind that there are many differential diagnoses. We want to emphasize that a physiological IPS can mimic disease. Depending on age one could narrow down the differential diagnosis and thus the need for further imaging.

For correspondence e-mail to:

l.a.deleeuw@dz.nl

f.celik@dz.nl


Departments of radiology and nuclear medicine Deventer Hospital

References

- Oliveira F. Differential diagnosis in painful ischiopubic synchondrosis (IPS): a case report. *Iowa Orthop J.* 2010;30:195-200
- Herneth AM, Philipp MO, Pretterklieber ML, Balassy C, Winkelbauer FW, Beaulieu CF. Asymmetric closure of ischiopubic synchondrosis in pediatric patients: correlation with foot dominance. *Am J Roentgenol.* 2004;182:361-5
- Kloiber R, Udjus K, McIntyre W, Jarvis J. The scintigraphic and radiographic appearance of the ischiopubic synchondrosis in normal children and in osteomyelitis. *Pediatr Radiol.* 1988;18:57-61
- Hardoff R, Gips S. Ischiopubic Synchondrosis, normal finding, increased pubic uptake on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1992;17:139
- Iqbal A, McKenna D, Hayes R, O'Keeffe D. Osteomyelitis of the ischiopubic synchondrosis: imaging findings. *Skeletal Radiol.* 2004;33:176-80
- Caffey J, Ross SE. The ischiopubic synchondrosis in healthy children: some normal roentgenologic findings. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1956;76:488-94
- Kozłowski K, Hochberger O, Povysil B. Swollen ischiopubic synchondrosis: a dilemma for the radiologist. *Australas Radiol.* 1995;39:224-7
- Neck M van. Osteochondrite du pubis. *Arch Franco-Belges de Chir.* 1924;27:238-40
- Laczay A, Garay G. A persistent error : osteochondrosis ischpubica *Radiol Diagn.* 1983;24:627-30
- Herneth AM, Trattng S, Bader TR, Ba-Ssalamah A, Ponhold W, Wandl-Verfesslich K et al. MR imaging of the ischiopubic synchondrosis. *Magn Reson Imaging.* 2000;18:519-24
- Drubach LA, Voss SD, Kourmouzi V, Connolly LP. The ischiopubic synchondrosis: changing appearance on PET/CT as mimic of disease. *Clin Nucl Med.* 2006;31:414-7
- Cawley KA, Dvorak AD, Wilmot MD. Normal anatomic variant: scintigraphy of the ischiopubic synchondrosis. *J Nucl Med.* 1983;24:14-6
- Gilday DL, Paul DJ, Paterson J. Diagnosis of osteomyelitis in children by combined blood pool and bone imaging. *Radiology.* 1975;117:331-5
- Barkin RM, Barkin SZ, Barkin AZ. The limping child. *J Emerg Med.* 2000;18:331-9
- Carty H. Radionuclide bone scanning. *Arch Dis Child.* 1993;69:160-5
- Tönnis D, Brunken D. Differentiation of normal and pathological acetabular roof angle in the diagnosis of hip dysplasia. Evaluation of 2294 acetabular roof angles of hip joints in children. *Arch Orthop Unfallchir.* 1968;64:197-228
- Dimeglio A. Growth in pediatric orthopaedics. *J Pediatr Orthop.* 2001;21:549-55
- Tönnis D, Remus W. Development of hip dysplasia in puberty due to normal ossification of femoral nucleus, growth plate and triradiate cartilage. *J Pediatr Orthop B.* 2004;13:287-92
- Norton KI, Mitre Polin SA. Developmental dysplasia of the hip. *eMedicine online.* Last update 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/408225-overview>

20. Sty JR, Wells RG, Smith WB. The child with acute leg pain. *Semin Nucl Med.* 1988;18:137-58
21. Jallo GI, Marcovici A. Diskitis. *eMedicine online.* Last update 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/1263845-overview>
22. de Pellegrin M, Fracassetti D, Ciampi P. Coxitis fugax. The role of diagnostic imaging. *Orthopade.* 1997;26:858-67
23. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:1662-70
24. Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D'Italia JG, Dormans JP. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:1251-7
25. Whitelaw CC, Schikler KN. Transient Synovitis. *eMedicine online.* Last update 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/1007186-overview>
26. Yagupsky P, Bar-Ziv Y, Howard CB, Dagan R. Epidemiology, etiology, and clinical features of septic arthritis in children younger than 24 months. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:537-40
27. Gillespie WJ. Epidemiology in bone and joint infection. *Infect Dis North Am.* 1990;4:361-76
28. Schwentker EP. Septic arthritis, pediatrics, *eMedicine online.* Last update 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/1259337-overview>
29. Kahn AN, Chandramohan M, Turnbull I. Skeletal eosinophilic granuloma. *eMedicine online.* Last update 2008. <http://emedicine.medscape.com/article/389350-overview>
30. Helms CA, Hattner RS, Vogler JB 3rd. Osteoid osteoma: radionuclide diagnosis. *Radiology.* 1984;151:779-84
31. Wang MN, Chen WM, Lee KS, Chin LS, Lo WH. Tuberculous osteomyelitis in young children. *J Pediatr Orthop.* 1999;19:151-5
32. Magnusson R. Tuberculous osteitis of the ischium. *J Bone Joint Surg Am.* 1938;20:23-34
33. Hahm SH, Lee YR, Kim DJ, Sung K. Radiographic Features of Tuberculous Osteitis in Greater Trochanter and Ischium. *J Korean Radiol Soc.* 1996;35:793-797

Text books (latest edition):

- Resnick D. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders.* W.B. Saunders, 2002
 Devas MB. *Stress fractures.* Churchill Livingstone, 1975
 Donnelly LF. *Diagnostic Imaging Pediatrics.* Amirsys, 2005
 Stoller DW. *Diagnostic Imaging orthopaedics.* Amirsys, 2004
 Manaster BJ. *Expert DDX Musculoskeletal.* Amirsys, 2009 



**Hersenstichting
Nederland**

Giro 860

**NA EEN BEROERTE BEN
JE NIET MEER WIE JE
WAS, TERWIJL JE NOG
WEL HETZELFDE LIJKT.**

**Vraag de folder 'Leven na een
beroerte' aan op hersenstichting.nl**

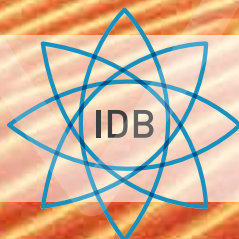


Gratis advertentie

Draxmibi® 1mg

Kit for radiopharmaceutical preparation

- Up to 11.1 GBq (300 mCi) of Tc-99m per vial
- 10 hours stability post reconstitution
- 5 vial kit
- Vial of 10 ml



IDB Holland bv
From Atom to Image

Plooibare hersenen

Samenvatting van de rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Experimentele Nucleaire Geneeskunde, in het bijzonder onderzoek naar neuropsychiatrische aandoeningen, aan de Universiteit van Amsterdam op vrijdag 16 april 2010 door Prof. dr. J. Booi

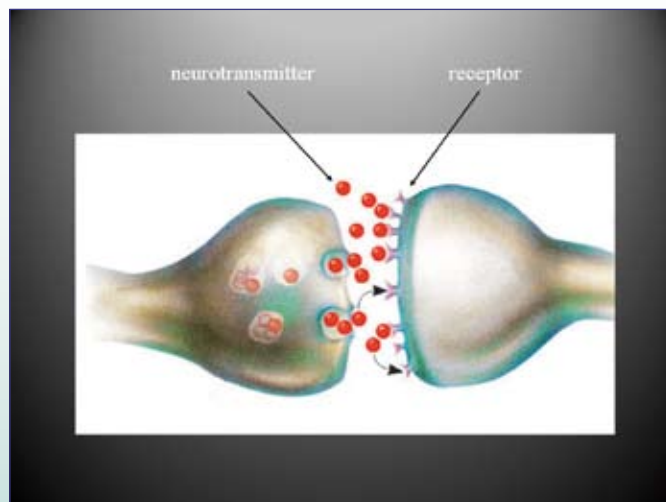


Mevrouw de rector magnificus, waarde toehoorders,

Onze hersenen zijn niet alleen letterlijk geplooid, maar ook in overdrachtelijke zin zijn ze plooibaar. De hersenen zijn aan voortdurende verandering onderhevig tot op het niveau van de individuele hersencellen en hun onderlinge verbindingen. Zenuwcellen in de hersenen kunnen met elkaar communiceren door boodschapperstoffen te produceren, zogenaamde neurotransmitters. Zenuwcellen kunnen deze neurotransmitters herkennen omdat ze specifieke eiwitten tot expressie brengen, zogenaamde receptoren (figuur 1). U moet zich voorstellen dat er vele soorten neurotransmitters zijn en dat zenuwcellen (of neuronen) vaak meerdere soorten receptoren tot expressie brengen. U begrijpt, de zenuwcellen in uw hersenen zijn onderdeel van een uitgebreid communicatienetwerk, en dat is ook maar goed ook want elke dag krijgt u veel informatie, en sommige informatie kan belangrijk zijn om bijvoorbeeld actie te ondernemen. Als u nu een duidelijke brandlucht ruikt dan

zult u actie ondernemen, door bijvoorbeeld in te schatten waar de lucht vandaan komt, en u kijkt of vlammen zichtbaar zijn. En mocht u vlammen zien, dan is het niet erg waarschijnlijk dat u denkt "ik ga eens even rustig achteroverzitten om naar deze openbare les te luisteren". Dus kennelijk zijn uw hersenen goed in staat informatie tot zich te nemen, de waarde ervan te beoordelen, en, minstens zo belangrijk, ook de omstandigheden in het oordeel mee te wegen. Stel u twijfelt of u brandlucht ruikt. Als u thuis zou zijn zou u wellicht aan een huisgenoot vragen of zij of hij het ook ruikt, en snel gaan kijken waar de lucht vandaan komt. Maar mocht u er nu aan twijfelen of u brandlucht ruikt, dan zult u niet zo snel hardop aan uw buurvrouw of buurman vragen of zij of hij het ook ruikt, laat staan dat u direct de hoek inloopt waar u meent dat de lucht vandaan komt. Dus de omstandigheden spelen een rol bij uw gedragingen. Stel dat wij allen een brandlucht ruiken dat van achteruit deze aula komt, dan is het ook opmerkelijk dat de één veel sneller dan de ander zijn hoofd zal wenden in die richting en misschien zelfs hoorbaar zijn neus ophaalt. Dus ondanks dat we allen hier in eenzelfde omgeving zitten zijn er toch verschillen tussen personen hoe ze zich gedragen in dezelfde omstandigheid. Dames en heren, communicatie tussen zenuwcellen, veranderingen in de communicatie tussen zenuwcellen, verschil in gedrag tussen personen, invloed van omgeving en genen op deze communicatie, en miscommunicatie bij neuropsychiatrische ziekten, zijn onderwerpen die me al jaren intrigeren. En vooral ben ik geïnteresseerd om deze processen letterlijk in beeld te brengen.

Ik heb mijzelf meermalen afgevraagd waar deze fascinatie vandaan komt. Ik denk dat dit voortgekomen is uit verbazing. Ik verbaas me nog steeds over de efficiëntie waarmee de hersenen functioneren, maar ook hoe ernstig de communicatie tussen hersencellen mis kan gaan bij neurologische en psychiatrische ziekten. Zo staat bij de ziekte van Parkinson de miscommunicatie tussen hersencellen, die belangrijk zijn voor



Figuur 1. Communicatie tussen twee zenuwcellen.

de motoriek, op de voorgrond. Bij dementiële ziekten staat echter de miscommunicatie tussen hersencellen, die belangrijk zijn voor cognitieve vermogens, op de voorgrond. Verwondering is een belangrijke drijfveer waarom ik me al jaren met veel enthousiasme bezig houd met het bestuderen en afbeelden van communicatieprocessen in de hersenen.

De ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson wordt gekenmerkt door onder andere motorische klachten zoals stijfheid/traagheid en trillen/beven. Bij de ziekte van Parkinson treedt een belangrijk verlies op van neuronen. Hierdoor worden allerlei neurotransmitters niet in voldoende mate geproduceerd. Het verlies van de neurotransmitter dopamine bepaalt voor een belangrijk deel de klachten die optreden bij de ziekte van Parkinson. Vaak is bij een individuele patiënt de ziekte voor een neuroloog of geriater goed te herkennen, maar dit is zeker niet altijd het geval. Dit was dan ook een van de belangrijkste redenen om gedurende mijn promotieonderzoek na te gaan of het mogelijk was het verlies van dopamine producerende neuronen af te beelden met de SPECT techniek. Gelukkig bleek dit zeer vruchtbaar onderzoek te zijn. Aan het uiteinde van dopamine producerende cellen komen namelijk moleculen voor (dopamine transporters genaamd) die exclusief tot expressie komen in deze hersencellen.

Het verlies van deze hersencellen bleek goed in beeld te brengen door een radiofarmacon te gebruiken dat bindt aan deze moleculen. Als er verlies is van dopamine producerende cellen dan is er dus ook verlies van dopamine transporters, en heeft het radiofarmacon minder plaatsen om aan te binden. Deze dopamine transporter komt vooral voor in een hersengebied dat een belangrijke rol speelt bij motoriek, het zogenaamde striatum. Conform de bevindingen bij obductieonderzoek treedt bij de ziekte van Parkinson het ernstigste verlies op in een onderdeel van het striatum, het zogenaamde putamen, en is het verlies veelal asymmetrisch (figuur 2). Dit laatste komt overeen met de klinische situatie: bij bijna alle patiënten die lijden aan de ziekte van Parkinson zijn de klinische verschijnselen aanvankelijk aanwezig aan één kant van het lichaam.

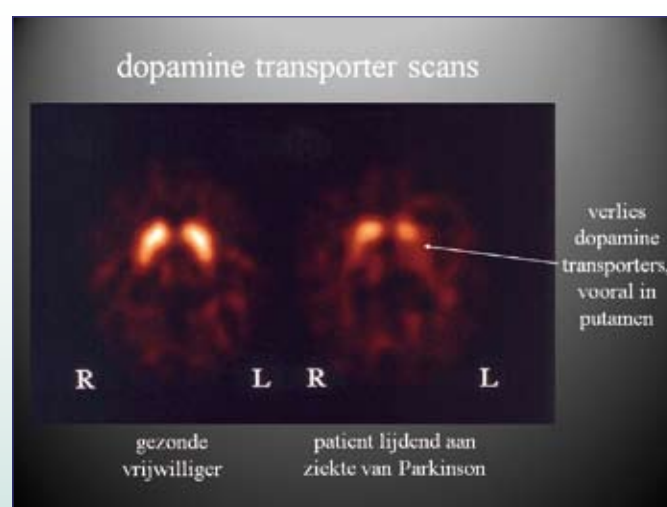
Wij hebben in samenwerking met de afdeling neurologie van het AMC, en in het bijzonder met Hans Speelman, en de afdeling neurologie van het VUMC kunnen aantonen dat de dopamine transporter scan al in de vroegste motorische fase van de ziekte van Parkinson afwijkend is. Dit is voor een diagnostische test uiteraard een belangrijke voorwaarde om succesvol te kunnen worden toegepast. Deze vinding is meermalen bevestigd door andere onderzoeksgroepen. De dopamine transporter techniek wordt thans in de routinezorg gebruikt om de diagnose ziekte van Parkinson te ondersteunen of uit te sluiten.

De techniek om dopamine transporters af te beelden, is niet alleen van belang voor de diagnostiek. In samenwerking met, en geïnitieerd door, de neurologen Henk Berendse en Eric Wolters van het VUMC hebben we met behulp van

beeldvorming van dopamine transporters een zeer innovatieve studie kunnen uitvoeren. In deze studie hebben we aangetoond dat de dopamine transporter scan zelfs al afwijkend kan zijn in de fase van de ziekte van Parkinson waarbij er nog geen motorische klachten zijn maar wel een verminderd reukvermogen is. Door de deelnemers aan de studie te verder te volgen konden we aantonen dat een verminderd reukvermogen vooraf kan gaan aan de motorische klachten van de ziekte van Parkinson en dat we al in staat zijn verlies van dopamine producerende hersencellen te detecteren voordat er motorische klachten zijn, dus in een hele vroege fase van de ziekte.

Dopamine, dementie met Lewy lichaampjes, dystonieën en psychose

Naar aanleiding van mijn betoog zult u wellicht het woord dopamine vooral associëren met motorische vaardigheden. Maar dopamine is ook bij andere hersenprocessen betrokken. De laatste 2 decennia is de belangstelling toegenomen voor een vorm van dementie genaamd "dementie met Lewy lichaampjes". Net als bij de ziekte van Parkinson wordt dit ziektebeeld gekenmerkt door het voorkomen van zogenaamde Lewy lichaampjes en verlies van dopamine producerende cellen. In tegenstelling tot de ziekte van Parkinson staat bij dementie met Lewy lichaampjes de cognitieve symptomatologie vaak al vroeg in het ziekteproces op de voorgrond. Omdat het soms lastig kan zijn op klinische gronden dit ziektebeeld te onderscheiden van de ziekte van Alzheimer, hebben we de afgelopen jaren onderzoek gedaan naar de meerwaarde van beeldvorming van dopamine transporters. Inderdaad bleek door het afbeelden van dopamine transporters goed te differentiëren tussen patiënten met de klinische diagnose dementie met Lewy lichaampjes ten opzichte van de ziekte van Alzheimer. Als reactie hierop zien we de laatste jaren



Figuur 2. Dopamine transporter SPECT scans bij een gezonde vrijwilliger en een patiënt lijdend aan de ziekte van Parkinson.

op de afdeling Nucleaire Geneeskunde niet alleen patiënten die verwezen worden met klachten die kunnen wijzen op de ziekte van Parkinson, maar ook patiënten die mogelijk lijden aan dementie met Lewy lichaampjes.

Het is u vast en zeker al opgevallen, onderzoek naar het dopamine systeem is een rode draad in mijn onderzoeksactiviteiten. Zo zijn er veel aanwijzingen dat een psychose geassocieerd is met afwijkingen in het dopamine systeem. De hoeveelheid dopamine die afgegeven wordt na toediening van amfetamine is bijvoorbeeld groter bij psychotische patiënten dan bij gezonde controle personen. Maar hier komt de kip/ei discussie naar voren; was er al een afwijkend dopamine systeem voordat de patiënt psychotisch is geworden, of leidt een psychose tot een afwijkend systeem. Om meer inzicht in deze belangrijke vraag te krijgen hebben we in samenwerking met Thérèse van Amelsvoort experimenten uitgevoerd bij patiënten met het zogenaamde velocardiofaciale syndroom, of wel het VCFS syndroom. Deze patiënten hebben een sterk verhoogd risico om psychotisch te worden, en ze hebben een genetische afwijking die wellicht verband houdt met verminderde afbraak van dopamine. Bij jong volwassen VCFS patiënten die nog nooit psychotisch zijn geweest vond de arts-onderzoeker Erik Boot al afwijkingen in de dopaminerge respons op een bepaald geneesmiddel dat de aanmaak van dopamine tijdelijk remt. Dit soort interventie onderzoek met geneesmiddelen geeft meer inzicht in de rol van dopamine bij psychose. In deze context is ook boeiend het onderzoek dat de arts-onderzoekers Mariken de Koning en Oswald Bloemen uitvoeren bij patiënten die nog nooit psychotisch zijn geweest maar wel een verhoogd risico daarop hebben op grond van een bepaald neuropsychologisch profiel. Door de resultaten van dit onderzoek hopen we meer zicht te krijgen op een antwoord op de vraag of een afwijkend dopamine systeem al aanwezig is voordat een patiënt psychotisch wordt of dat een psychose leidt tot een afwijkend systeem.

Dopamine en het beloningssysteem

Dopamine is dus niet alleen betrokken bij motorische vaardigheden. Dopamine is ook een belangrijke neurotransmitter binnen het beloningssysteem van de hersenen. Als u eet, sex heeft, of een sigaret rookt dan leidt dit tot een uitstoot van dopamine in de hersenen. Muizen die geen dopamine kunnen aanmaken zijn inert en sterven binnen een aantal weken na de geboorte. Wereldberoemd elektrofysiologisch onderzoek uitgevoerd bij apen heeft glashelder aangetoond dat dopamine producerende cellen aanvankelijk alleen vuren als een beloning ontvangen wordt, maar na verloop van tijd ook gaan vuren als een geconditioneerde voorspeller van de beloning wordt waargenomen. De afgifte van dopamine blijft echter achterwege als de beloning niet wordt ontvangen. Dit geeft aan dat dopamine een rol speelt bij een cognitief proces dat we "reward-learning" noemen en bij het nemen van beslissingen. Zo leren we van eerdere ervaringen, en wegen die mee in onze volgende beslissingen in onzekere situaties.

Verslavende middelen (zoals cocaïne of amfetamine) geven direct of indirect een uitstoot van dopamine. De laatste jaren komen steeds meer aanwijzingen dat bij verslavingen aan drugs allerlei veranderingen te detecteren zijn binnen het beloningssysteem. Met name beeldvormende technieken zoals PET/SPECT, maar zeker ook allerlei MRI technieken hebben een belangrijke basis gelegd voor deze inzichten. Wim van den Brink is binnen het AMC de grote initiator van onderzoek naar de neurobiologische achtergronden van verslaving. Samen met zijn groep hebben we veel beeldvormend onderzoek mogen doen naar verslaving, en ik hoop deze onderzoekslijn de komende jaren te continueren. Zo is recent een klinische studie gestart naar cocaïneverslaving bij patiënten die tevens lijden aan ADHD. Het merendeel van de ADHD patiënten is goed te behandelen met een geneesmiddel dat de dopamine transporter als zijn aangrijpingsplaats heeft. Dit medicijn heet methylfenidaat en is op de markt beschikbaar als Ritalin of Concerta. Het opmerkelijke is dat een belangrijk deel van de volwassen ADHD patiënten tevens verslaafd is aan cocaïne. Een aantal gerandomiseerde studies heeft aangetoond dat ADHD patiënten die tevens verslaafd zijn aan cocaïne geen verbetering van hun klachten ervaren bij het gebruik van methylfenidaat. Wij proberen meer inzicht te krijgen in het mechanisme waarom methylfenidaat niet werkzaam is bij aan cocaïne verslaafde ADHD patiënten. Dit doen we o.a. door te bepalen wat de bezetting van de dopamine transporter is bij een vaste dosering methylfenidaat. In een andere klinische studie evalueren we de potentiële waarde van een nieuw geneesmiddel om de hunkering naar cocaïne en de daarmee samenhangende terugval in gebruik na een periode van abstinentie, te onderzoeken. Beide projecten worden uitgevoerd door Cleo Crunelle. Om ook meer inzicht te krijgen in het proces van reward learning en het nemen van beslissingen in onzekere situaties zal tevens functioneel MRI onderzoek worden uitgevoerd met taken gericht op het beloningssysteem. Onze verwachting is dat waar Frank Zappa al over zong waarheid zal blijken te zijn: "cocaine decisions" zijn beslissingen die *niet* gericht zijn op de toekomst maar op het heden. Eten leidt ook tot stimulatie van het beloningssysteem. Zeer inspirerend humaan onderzoek van een Amerikaanse groep heeft laten zien dat wellicht veranderingen die aan te tonen zijn bij drugsverslaafden ook aanwezig zijn bij personen die zeer zwaarlijvig zijn. Arts-onderzoekster Elsmarieke van de Giessen is op dit onderwerp gedoken en aan het bestuderen of zwaarlijvigheid inderdaad geassocieerd is met veranderingen in het beloningssysteem, en of dit op een gunstige manier te beïnvloeden is met geneesmiddelen of anderszins. Dit is een zeer boeiend onderzoek met wellicht maatschappelijke consequenties.

Plooibare hersenen

Dames en Heren, toen ik Geneeskunde studeerde werd mij geleerd dat hersencellen die verloren gaan niet meer vervangen kunnen worden. Een uitzondering op de regel was de situatie bij kinderen, want er werd dan op gewezen dat plasticiteit

een onderdeel is van de normale hersenontwikkeling, en dat hersenletsel bij kinderen nog wel tot op zeker hoogte kan herstellen.

De mens wordt geboren met miljarden zenuwcellen. De belangrijkste hersenontwikkeling in de jeugd jaren bestaat uit de vorming van verbindingen tussen deze hersencellen: er komen nieuwe verbindingen bij, zogenaamde synapsen, maar er worden ook overbodige verbindingen opgeruimd (figuur 3). Aanvankelijk bestaan vermoedelijk veel meer verbindingen dan nodig zijn. In het uiteindelijke netwerk blijven na eliminatie van de niet effectieve verbindingen alleen de effectieve verbindingen over. Dit maakt geleidelijk een verfijnde afstemming mogelijk.

Voor de ontwikkeling van volwassen hersenen was er tijdens mijn opleiding een nihilistisch beeld. Er kon niets gewonnen worden, alleen maar verloren. Hoe anders is de kennis heden ten dage. Er komen steeds meer aanwijzingen dat zowel leren als ervaring kan leiden tot veranderingen in de hersenen van volwassenen.

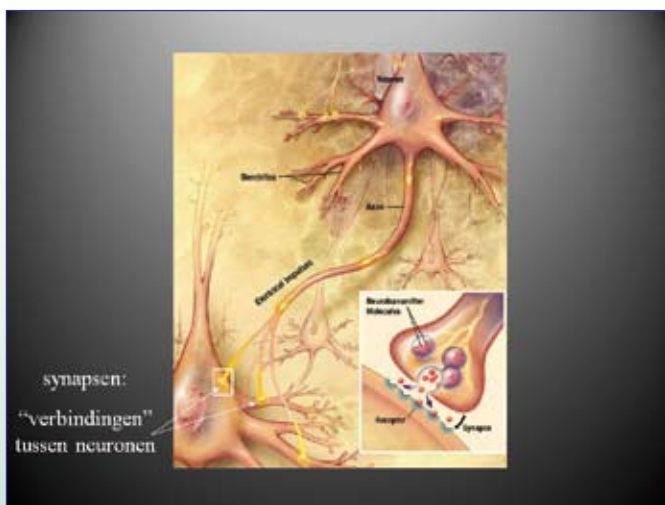
Eenzijds is er bewijs gevonden voor neurogenese, dat wil zeggen de groei van nieuwe zenuwcellen bij volwassenen. Hoewel dit nog een nieuw gebied van onderzoek betreft, is in sommige studies met apen en mensen aangetoond dat ook in de volwassen hersenen de groei van nieuwe zenuwcellen mogelijk is in bepaalde neurogene gebieden zoals de hippocampus, een belangrijk hersengebied voor geheugen. Er komen ook voorzichtige aanwijzingen dat dit wellicht ook mogelijk is in niet neurogene hersengebieden, zoals het striatum, althans wellicht mogelijk alleen geïnduceerd door een hersenziekte. Het is echter nog onzeker wat precies de functie is van deze nieuwe cellen, en of zij bijvoorbeeld in staat zijn functies van verloren cellen over te nemen.

De veranderingen in de hersenen van volwassenen betreffen waarschijnlijk het aantal en de organisatie van de *verbindingen* tussen de cellen. Maar ook kunnen er structurele veranderingen optreden in hersengebieden die bij leerprocessen betrokken zijn. Met micro-elektroden is vastgesteld dat het hersengebied

dat betrokken is bij motorische vaardigheden van de vingers, groter is bij volwassenen apen die langdurig fijne vingerbewegingen moesten maken dan apen die grovere bewegingen met de hand moesten maken. Dit lijkt goed aan te sluiten bij humaan onderzoek. Bij violisten, is het hersengebied dat betrokken is bij motorische vaardigheden van de vingers van de linkerhand, groter dan bij mensen die niet musiceren. Ook toonde recent MRI onderzoek aan dat 6 weken lang dagelijks een half uurtje jongleren leidt tot een toename van zogenaamde witte stof in hersengebieden die betrokken zijn bij motorische en visuele vaardigheden. Tenslotte is waargenomen dat bij chauffeurs een deel van de hersenen dat betrokken is bij navigatie (in dit geval het posterieure deel van de hippocampus) groter is dan bij controle personen. Het lijkt er dus op dat hersenen van volwassenen ook de capaciteit bezitten om veranderingen te ondergaan. Het is uiteraard wenselijk dat een taxichauffeur goed kan navigeren en dan is het nuttig dat hersengebieden die betrokken zijn bij navigatie veranderingen ondergaan. Al kan je natuurlijk niet uitsluiten dat iemand taxichauffeur is geworden omdat hij al goed kon navigeren aangezien deze hersengebieden al goed ontwikkeld waren. Vrienden van mij denken nu wellicht te weten waarom ik zelden de route mag bepalen: het posterieure deel van mijn hippocampus is waarschijnlijk een beetje krapjes. Maar ik mag nog wellicht hoop hebben: veel blijven oefenen.

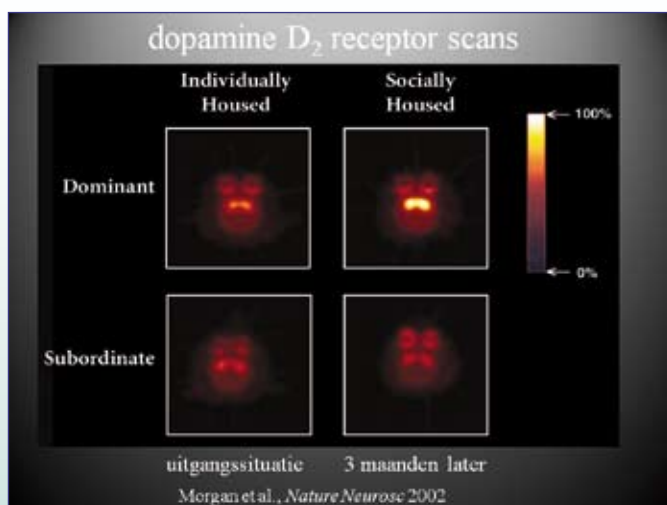
Een laatste vorm van plasticiteit bij volwassenen heeft te maken met *functionele* reorganisatie van hersenfuncties als gevolg van oefening en leren. Het is bekend dat na oefening cognitieve taken efficiënter uitgevoerd worden. Ook blijken de taken minder mentale inspanning te vergen. Het lijkt waarschijnlijk dat dergelijke effecten mede een gevolg zijn van verandering of reorganisatie van netwerken in de hersenen die tijdens taakuitvoering actief zijn. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk echter eerder *functioneel dan structureel* van aard. Dit betekent dat er geen nieuwe verbindingen gevormd worden, maar dat de bestaande verbindingen in de netwerken worden versterkt of verzwakt. Ook is het mogelijk dat verbindingen worden geactiveerd, die voorheen niet actief waren. Een belangrijk mechanisme hierbij is wat we noemen langetermijnpotentiatie, ofwel de geleidelijke versterking van een synaptische verbinding tussen twee zenuwcellen bij herhaalde stimulatie. Langetermijnpotentiatie is vermoedelijk een belangrijk mechanisme dat ten grondslag ligt aan betere prestaties bij oefening. Ook neurotransmitters zoals glutamaat en dopamine lijken op celniveau een rol te spelen bij de vorming van verbindingen tussen zenuwcellen, en als zodanig op geheugen- en leerprocessen.

In deze context is het spannend dat een beroemde onderzoeksgroep uit Stockholm recent heeft aangetoond dat cognitieve oefeningen gericht op het werkgeheugen niet alleen leidt tot een verbeterd werkgeheugen bij gezonde vrijwilligers, maar dat deze verbeteringen ook positief geassocieerd zijn met de expressie van dopamine receptoren in de grijze hersenstof. In dit geval dopamine D₁ receptoren in hersengebieden die betrokken zijn bij werkgeheugen. Dit konden ze meten met PET en een radiofarmacon dat bindt aan dopamine D₁ receptoren.



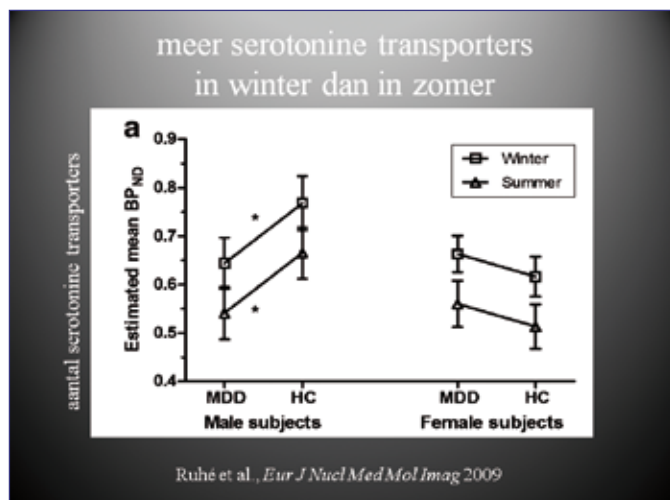
Figuur 3.
Synapsen: "verbindingen" tussen zenuwcellen.

Dagelijks ruim een half uur oefenen gedurende maar 5 weken leidde tot een verbetering van het werkgeheugen en tot detecteerbare veranderingen in de biochemie van de hersenen. De resultaten van deze inspirerende studie suggereren niet alleen dat een verbeterd werkgeheugen samenhangt met een veranderde dopaminerge neurotransmissie, maar ook dat veranderingen van de hersenen op receptor niveau te meten zijn. Een ander sprekend voorbeeld van snel optredende veranderingen in de expressie van receptoren komt voort uit het verslavingsonderzoek. Eén van de meest consistente bevindingen bij humaan verslavingsonderzoek is een laag aantal dopamine D₂ receptoren. Een unieke studie over het verband tussen dopamine D₂ receptoren en verslaving aan cocaïne is een aantal jaar geleden gepubliceerd. De onderzoeksgroep van Nader bepaalde het aantal dopamine D₂ receptoren met PET bij een groep apen die solitair gehuisvest waren. U moet weten, solitaire huisvesting is zeer stresserend voor apen. Daarna werden de apen uit hun isolatie gehaald, en ontstond er in de groep een natuurlijke hiërarchie. Drie maanden nadat apen uit hun isolatie waren bevrijd, en de natuurlijke hiërarchie weer was hersteld, werd opnieuw het aantal dopamine D₂ receptoren bepaald. Interessant genoeg hadden de apen die nu een dominante positie in de groep hadden ingenomen, een duidelijke stijging in het aantal dopamine D₂ receptoren, terwijl dit niet het geval was voor de niet-dominante apen (figuur 4). Dit geeft aan dat de expressie van D₂ receptoren snel kan veranderen, want er waren immers maar 3 maanden verstreken na de uitgangsbepaling. Tevens suggereert deze studie dat stresserende omgevingsfactoren een rol kunnen spelen bij de expressie van dopamine receptoren. Overigens een minstens zo interessant onderdeel van het experiment volgde na de tweede PET scan. Toen kregen namelijk de apen de beschikking over cocaïne om bij zichzelf toe te dienen. Interessant genoeg diende de groep niet-dominante apen, dus de groep met een laag aantal dopamine D₂ receptoren, zichzelf meer cocaïne toe dan de groep dominante apen.



Figuur 4. Dopamine D₂ PET scans bij apen. Effect omgevingsfactoren op expressie D₂ receptoren.

Hoewel deze studie de kip/ei discussie over de relatie tussen cocaïne gebruik en dopamine receptoren niet kan ontrafelen pleit het wel voor de hypothese dat een laag aantal van deze receptoren leidt tot verslaving. De expert op het gebied van beeldvormend onderzoek bij verslaving Nora Volkow, opperde wel eens dat een therapie voor verslaafden zich zou moeten richten op het verhogen van het aantal dopamine D₂ receptoren. Uiteraard is dit een simplistische benadering van de complexe neurobiologische aspecten van verslaving, maar het is wel boeiend om te melden dat we laatst hebben vastgesteld dat toediening van een recent op de markt verschenen geneesmiddel om het stoppen met roken te ondersteunen leidt tot een toename van dopamine D₂ receptoren bij ratten. Dat omgevingsfactoren een rol spelen bij de expressie van receptoren was een nevenbevinding die we recent deden toen we onderzoek uitvoerden naar de rol van de neurotransmitter serotonine bij depressie. Dit onderzoek dat geïnitieerd was door Aart Schene en Eric Ruhé van de afdeling psychiatrie richtte zich op de rol van de serotonine transporter bij depressie. De serotonine transporter is een eiwit dat exclusief tot expressie komt in serotonine producerende cellen. Al hoewel het onderzoek zich primair richtte op de hoeveelheid serotonine transporters en de bezetting ervan door een veelgebruikt antidepressivum, observeerden we dat het veel uitmaakte of we de serotonine transporter expressie bepaalde in de winter of zomerperiode. In de winter was het aantal van deze transporters veel hoger dan in de zomer (figuur 5). Dit toont aan dat een eenvoudig te meten omgevingsfactor, in dit geval seizoen, een belangrijke invloed kan hebben op de expressie van receptoren. De laatste jaren is veel geld uitgeven aan genetisch en beeldvormend onderzoek naar de oorzaak van psychiatrische ziekten. Ik denk dat we het inzicht in de oorzaak van psychiatrische ziekten enorm kunnen verbeteren als we binnen het onderzoek ook de wisselwerking tussen genetische aanleg en omgevingsfactoren in ogenschouw nemen, en hoe deze wisselwerking de expressie van relevante receptoren kan beïnvloeden. Zo ervaren depressieve patiënten weinig tot geen plezier op situaties of omstandigheden die over het algemeen als prettig worden ervaren. In het Engels wordt deze ervaring "reward experience" genoemd. Een recente studie uit Maastricht toonde aan dat een succesvolle behandeling met een antidepressivum wel eens te maken zou kunnen hebben met een herstel van een afwijkende "reward experience", terwijl dit herstel niet optreedt bij niet succesvolle behandeling. Nu heeft een afwijkende reward experience veel te maken met reward learning en dus wellicht met een afwijkend dopaminerg systeem. Bovendien geeft het net genoemde Maastrichtse onderzoek handvatten hoe je op een elegante wijze de gevoelens op situaties of omstandigheden die optreden in het dagelijks leven adequaat vast kan leggen. De deelnemers aan de studie liepen namelijk een aantal dagen rond met een soort horloge dat een aantal keer per dag een piepje gaf. Op dat moment moesten ze in een dagboek een serie vragen beantwoorden over de situatie of omstandigheid waarin ze waren, en hoe ze die ervoeren. En dan ging het om



Figuur 5.
Effect seizoen op expressie serotonine transporters.

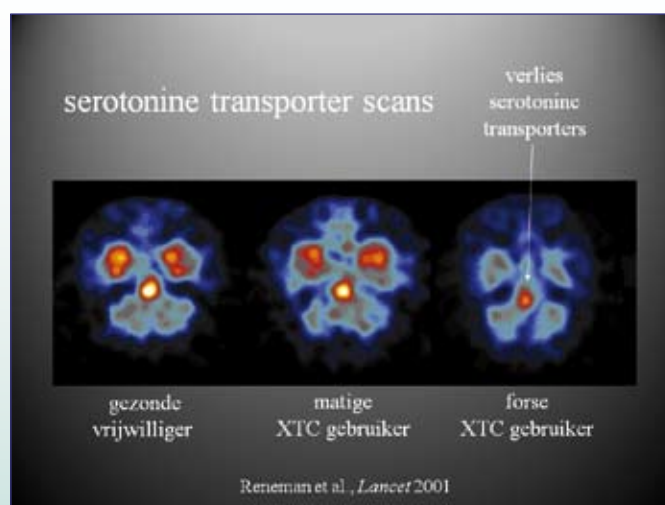
alledaagse zaken. Bijvoorbeeld of je een opdracht op je werk als prettig ervaart. Tevens werd hun leefomgeving nauwgezet in kaart gebracht. Dit soort methodes lijken mij veelbelovend om in de toekomst meer inzicht te krijgen in reward experience zoals dat ervaren wordt in het dagelijks leven en de relatie met genetische factoren en de expressie van receptoren die we kunnen meten met SPECT of PET. Tevens lijkt het me relevant om veranderingen, bijvoorbeeld op therapie, vast te leggen. Met deze combinatie van technieken denk ik dat we bijvoorbeeld meer inzicht kunnen krijgen waarom sommige depressieve patiënten nu juist wel opknappen op een bepaald antidepressivum en anderen niet.

Genen en dopamine

U zult zich wellicht afvragen of de expressie van bijvoorbeeld de dopamine transporter niet voor een belangrijk deel bepaald wordt door genen. Het antwoord hierop is bevestigend. Elsmarieke van de Giessen heeft aangetoond dat bij gezonde vrijwilligers de expressie van dopamine transporters inderdaad geassocieerd is met polymorfisme in het dopamine transporter gen. De variatie die we konden verklaren was ongeveer 35%, hetgeen uiteraard een belangrijke bevinding is maar ook aangeeft dat alleen genetische markers de variatie in expressie niet volledig kan verklaren. Zoals ik net schetste, lijken er boeiende interacties te bestaan tussen genen, omgevingsfactoren, en de expressie van neuroreceptoren. Studies die deze complexe wisselwerking in hun onderzoek betrekken beginnen nu al vruchten af te werpen. Dames en Heren, beeldvormende technieken zoals PET en SPECT lijken bij uitstek geschikt te zijn om de complexe wisselwerking tussen expressie van moleculen in de hersenen, genetica, omgevingsfactoren, effecten van oefeningen en ervaringen, en persoonskenmerken te bestuderen. Vanuit mijn interesse voor de plooibaarheid van hersenen, zal de komende jaren bestudering van dergelijke complexe interacties centraal komen te staan.

XTC en wetenschappelijk onderzoek in Nederland

De afgelopen jaren hebben we succesvol onderzoek kunnen doen naar de schadelijkheid van XTC op serotonerge neuronen (figuur 6). Dit onderzoek heeft geleid tot promoties aan de Universiteit van Amsterdam voor Liesbeth Reneman, Maartje de Wim, Thelma Schilt en Hylke Vervaeke. Dit onderzoek is succesvol geweest omdat we als een van de eersten beeldvormend onderzoek met SPECT combineerden met MRI technieken, neuropsychologische maten en genetica. Dus een multimodulaire en multidisciplinaire aanpak heeft tot succes geleid. Om in de toekomst meer kennis te verkrijgen over mogelijke schadelijkheid van drugs of geneesmiddelen, maar ook meer in het algemeen over de plooibaarheid van hersenen, vind ik het noodzakelijk om beeldvormend onderzoek naar receptoren zo veel mogelijk te combineren met andere modaliteiten en disciplines. Alleen op deze wijze meen ik dat we in de toekomst in staat zullen zijn belangrijke onderzoeksvragen naar de relatie tussen expressie van receptoren, omgevingsfactoren en de invloed van genen bevredigend te kunnen beantwoorden. Dit brengt mij automatisch op het volgende onderwerp. Om in de toekomst het wetenschappelijk onderzoek met PET/SPECT technieken in Nederland te versterken, is het noodzakelijk om op nationaal niveau de krachten te bundelen. De Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) spreekt in haar strategierapport (2006) over de inzet van de tweede geldstroom de expliciete wens uit om in de naaste toekomst het accent te leggen op financiering van grote programma's in de orde van grootte van vele miljoenen euro's. Zo'n programma kan alleen uitgevoerd worden door bundeling van onderzoek op die gebieden waar Nederland mondiaal al een toppositie inneemt via interdisciplinaire nationale samenwerking. De Nucleaire Geneeskunde in Nederland is van een hoogstaand nivo en goed georganiseerd, maar aan de andere kant is het maar een klein vakgebied. Daarom denk ik dat wij de uitdaging aan moeten



Figuur 6. Serotonine transporter SPECT scans. Verlies serotonine transporter binding bij fors XTC gebruik.

gaan om op nationaal niveau intensiever binnen de Nucleaire Geneeskunde samen te gaan werken. Van mij kunt u in ieder geval alle medewerking verwachten.

PET/SPECT

Tot op heden maken we bij neuroreceptor onderzoek in het AMC gebruik van de SPECT techniek. Ondanks evidente voordelen van SPECT boven PET, heeft het ook zijn beperkingen. Twee voordelen van PET wil ik hier noemen. Ten eerste zijn er veel meer succesvolle PET dan SPECT tracers ontwikkeld voor humane toepassingen bij neuroreceptor onderzoek. Daarnaast is de spatiële resolutie van een PET camera, die gebruikt kan worden voor humaan onderzoek, beter dan die van een SPECT camera.

De laatste 5 jaar zijn steeds meer PET/CT camera's in Nederlandse ziekenhuizen in gebruik genomen. Ook op onze afdeling is in 2007 een vaste PET/CT scanner geïnstalleerd. Willen we in de toekomst wederom prestigieuze onderzoeksgelden binnenhalen, dan denk ik dat het onvermijdelijk is dat we aan moeten haken bij de ontwikkelingen op het gebied van de toepassing van nieuwe PET tracers voor neuroreceptor onderzoek. Overigens geldt dit voor beeldvorming van moleculen met PET in het algemeen. Met name binnen de oncologie zijn de laatste jaren zeer interessante ontwikkelingen gaande om op moleculair niveau met PET meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van oncologische ziekten. Bovendien is het ook zo dat steeds meer PET tracers de weg naar de kliniek vinden. Werd een aantal jaar geleden alleen maar FDG PET gebruikt in de dagelijkse routine, nu wordt perfusie PET al gebruikt binnen de cardiologie en wordt bijvoorbeeld ^{18}F -DOPA PET meer en meer gebruikt bij de diagnostiek van neuro-endocriene tumoren.

Dames en Heren, al met al wordt het steeds urgenter om de plaatsing van een cyclotron op het AMC terrein, en om dus zelf PET tracers te kunnen gaan maken, serieus te overwegen.

Ik wil er graag op wijzen dat de radiochemie in Nederland van hoog niveau is. Dit komt tot uiting in een continue stroom van publicaties waarin nieuwe PET tracers staan beschreven. Met zoveel al aanwezige kennis is het denk ik, in een klein land als Nederland, niet nodig, noch haalbaar, dat elk ziekenhuis met een cyclotron zich zou moeten toeleggen op syntheses van nieuwe PET tracers. Het zou al een grote stap voorwaarts zijn als we in het AMC over een aantal jaar al gevalideerde PET tracers zelf kunnen produceren voor eigen gebruik of binnen bijvoorbeeld het kader van multi-center studies. Een voorbeeld om aan te geven dat samenwerking tussen verschillende centra zeer vruchtbaar kan zijn is de aan ons toegekende onderzoekssubsidie van STW/NWO om in een samenwerking met Groningen en Eindhoven nieuwe radiotracers te ontwikkelen om dopamine receptoren in de zogenaamde high-affinity toestand af te kunnen beelden. Binnen dit project worden de tracers gesynthetiseerd in Eindhoven en Groningen, en farmacologisch gekarakteriseerd in het AMC door Jan-Peter van Wieringen onder supervisie van Martin Michel.

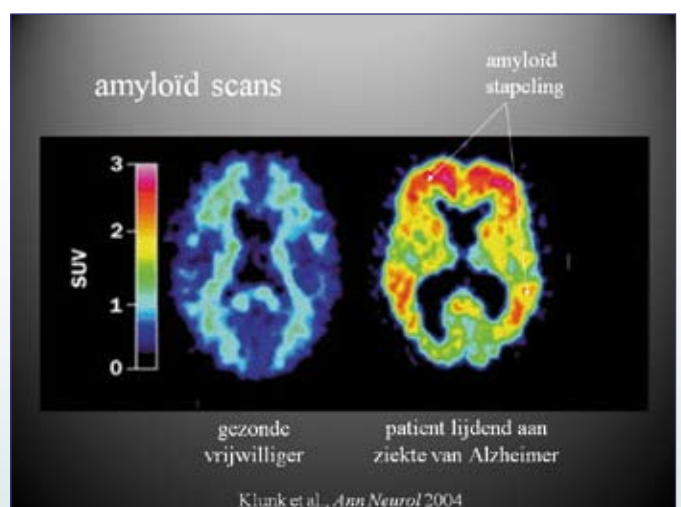
Patiëntenzorg

Binnen de patiëntenzorg heeft vooral de introductie van de PET/CT scanner ertoe geleid dat de Nucleaire Geneeskunde een belangrijkere rol is gaan spelen in de diagnostiek, stagering en therapiemonitoring van oncologische patiënten. De diagnostiek is enorm verbeterd door samen met radiologen de PET/CT studies te beoordelen en te verslaan. Binnen de patiëntenzorg neemt de moleculaire beeldvorming van de hersenen thans maar een bescheiden plaats in ten opzichte van de nucleaire cardiologie of oncologie. De afgelopen jaren heeft gelukkig dopamine transporter SPECT, naast perfusie SPECT en ^{18}F -FDG PET in menig ziekenhuis een plek gekregen in de routinediagnostiek van neuropsychiatrische ziekten. Het ligt in de lijn der verwachting, dat amyloïd PET ook een plekje in de routinezorg op zal gaan eisen in de nabije toekomst (figuur 7). Ik kijk erg uit naar deze ontwikkeling.

Onderwijs

Over onderwijs aan studenten geneeskunde kan ik kort zijn. Ons afdelinghoofd Berthe van Eck-Smit merkte in haar oratie in 2002 op dat destijds de Nucleaire Geneeskunde in het curriculum niet voortkwam. Dit is ondertussen gelukkig verbeterd, door vele inspanningen van mijn collegae nucleair geneeskundigen. Thans wordt Nucleaire Geneeskunde onderwezen in 5 onderwijsblokken.

De NvNG organiseert het landelijk onderwijs aan nucleair geneeskundigen in opleiding tot specialist. Gelukkig wordt het onderwerp moleculaire beeldvorming van de hersenen gedurende een hele onderwijsdag aan de artsen in opleiding tot specialist onderwezen. De afgelopen jaren heb ik met veel plezier bijgedragen aan dit onderwijs, en blijft hiervoor uiteraard beschikbaar.



Figuur 7. Amyloïd PET scans. Verhoogde amyloïd stapeling bij een patiënt lijdend aan de ziekte van Alzheimer.

**Dr. A.L.M. Oei**

9 december 2009
Radboud Universiteit
Nijmegen

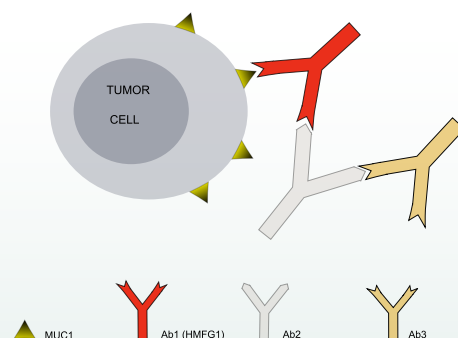
Promotores:
Prof. dr. L.F.A.G. Massuger
Prof. dr. C.G.J. Sweep
Prof. dr. O.C. Boerman

Co-promotores:
Dr. S. von Mensdorff-Pouilly
Dr. C.M.G. Thomas

Immune responses in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal yttrium-90 labeled HMFG1

Een eerder verrichtte gerandomiseerde internationale fase III studie, waarin eierstokkankerpatiënten in complete klinische remissie werden gerandomiseerd tussen éénmalige intraperitoneale (i.p.) toediening van het yttrium-90 gebonden murine HMFG1 (^{90}Y -muHMFG1) en de standaardbehandeling, liet geen verschil in overleving zien tussen beide behandelgroepen. In dit proefschrift hebben wij de patiëntenpopulatie van deze studie gebruikt om het soort ziekterecidief en de humorale respons na éénmalige i.p. ^{90}Y -muHMFG1 toediening te bestuderen. HMFG1 is een muizen monokonaal antilichaam gericht tegen het antigen MUC1 aanwezig op eierstokkercellen. Wij observeerden dat patiënten na i.p. ^{90}Y -muHMFG1 toediening significant minder intraperitoneale recidieven en meer extraperitoneale recidieven ontwikkelden. Helaas werd dit verschil teniet gedaan doordat deze groep significant vroeger en meer extraperitoneale recidieven ontwikkelde, resulterend in gelijke overlevingscijfers. Echter het verschil in intraperitoneale en extraperitoneale recidieven in de twee groepen suggereert een zekere mate van regionale ziektecontrole na behandeling met i.p. ^{90}Y -muHMFG1. Wij stelden de hypothese dat de éénmalige toediening van i.p. ^{90}Y -muHMFG1 leidt tot de productie van anti-idiotypische antilichamen (Ab2) gericht tegen het hypervariabele deel op het muHMFG1. Deze Ab2 kunnen weer de productie van anti-anti-idiotypische Ab (Ab3) induceren. Het hypervariabele deel van Ab3 past op het MUC1 antigen aanwezig op eierstokkercellen, waardoor het immuunsysteem deze tumorcellen kan herkennen (figuur 1). Deze herkenning leidt mogelijk weer tot destructie van de tumorcellen. Om de immunerespons na toediening van i.p. ^{90}Y -muHMFG1 in eierstokkankerpatiënten te evalueren hebben we de specifieke muHMFG1 HAMA-IgG en HAMA-IgM en anti-MUC1 IgG Ab (Ab3) concentraties in serum gemeten. Het merendeel (93%) van de patiënten uit de behandelgroep ontwikkelden HMFG1-specifieke HAMA-IgG and HAMA-IgM antilichamen en anti-MUC1 IgG concentraties waren significant hoger in de behandelgroep van week 4 tot 12 in vergelijking met de controlegroep. Een significante relatie tussen HMFG1-specifieke HAMA-IgM of HAMA-IgG waarden en het soort ziekterecidief (intra- vs. extraperitoneaal) kon echter niet worden waargenomen. Om een parameter te definiëren die zowel tijd als hoogte van de anti-MUC1 spiegels beschrijft, werd voor iedere patiënt de 'oppervlakte onder de curve' (AUC) van week

0 of 1 tot en met week 12 berekend. Patiënten met de grootste anti-MUC1 IgG Ab AUC hadden een langere ziektevrije periode en overleving in vergelijking met patiënten met kleinere anti-MUC1 IgG Ab AUCs. Vervolgens werden HMFG1-specifieke HAMA-IgG, IgM en anti-MUC1 IgG concentraties gecorreleerd met het soort ziekterecidief (intra- vs. extraperitoneaal). Deze analyse liet geen significante relatie zien. Hieruit kunnen we concluderen dat het eerder geobserveerde regionale effect van minder intraperitoneale recidieven in de behandelde groep niet wordt verklaard door een humorale immunerespons. Zeer waarschijnlijk wordt het regionale effect bewerkstelligd door straling van de radionuclide (^{90}Y) of door een combinatie van de radionuclide en de productie van Ab3. Op basis van de studies beschreven in dit proefschrift concluderen wij dat een éénmalige i.p. ^{90}Y -muHMFG1 toediening in eierstokkankerpatiënten in complete klinische remissie leidt tot lokale ziektecontrole zonder effect op de lange termijn overleving. Daarnaast induceert het de productie van Ab tegen MUC1 die mogelijk beschermen tegen ziekteprogressie. 



Figuur 1. De variabele regio van het murine monoclonale antilichaam bindt aan het antigen. De variabele regio van het murine monoclonale antilichaam (Ab1) bevat unieke structuren die de productie van verschillende anti-antilichamen (Ab2) stimuleren. Enkele van deze Ab2 brengen op hun variabele regio structuren (internal image) tot expressie die het antigen (MUC1) imiteren en daardoor de productie van antilichamen lijkend op het monoclonale antilichaam (Ab3) stimuleren. Ab3 lijkt op Ab1 en kan dus hechten aan MUC1. Op deze manier induceert elke generatie antilichamen weer de productie van anti-antilichamen in een cascade-achtige reactie.

**Dr. N. Tolboom**

12 februari 2010
 VU Medisch centrum
 Amsterdam

Promotoren:
 Prof. dr. Ph. Scheltens,
 Prof. dr. AA. Lammertsma

Co-promotoren:
 Dr. B.N.M. van Berckel
 Dr. W.M. van der Flier

Imaging Alzheimer's disease pathology in *vivo*: towards an early diagnosis

Background

This thesis is dedicated to evaluate and compare the performance of two novel and promising tracers for *in vivo* imaging of Alzheimer's disease (AD) pathology, ^{11}C -PIB (1) and ^{18}F -FDDNP (2). ^{11}C -PIB was designed to measure the amount of fibrillar A β deposits, whilst ^{18}F -FDDNP was supposed to label not only amyloid plaques but also neurofibrillary tangles. The aim of this thesis was to validate initial results with both ligands and to obtain more insight in their (dis)similarities.

Main results

Paired ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDDNP scans were performed in subjects across the spectrum of cognitive decline (patients with AD, patients with mild cognitive impairment (MCI) and healthy control subjects). First, optimal tracer kinetic models for both tracers were validated (3,4,5). Next, global and regional binding was evaluated (6). Although both tracers were able to distinguish AD patients from controls at a group level, binding of ^{11}C -PIB in AD patients was 9-fold higher than that of ^{18}F -FDDNP. Moreover, ^{18}F -FDDNP binding in AD patients and healthy controls largely overlapped. Regional binding patterns of both tracers differed substantially with, in AD patients, relatively the smallest increase in the medial temporal lobe (MTL) for ^{11}C -PIB, whilst highest values were found in the MTL for ^{18}F -FDDNP. In order to further validate both tracers, results of ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDDNP scans were compared with cerebrospinal fluid (CSF) measurements of A β and tau (7), and with neuropsychological tests (8). Increased global ^{11}C -PIB binding was related specifically to low CSF levels of A β 42. In contrast, increased global ^{18}F -FDDNP binding was associated mainly with high CSF levels of tau. Increased binding of both tracers was associated with impairment of memory. Finally, the potential of visual assessment of ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDDNP scans for diagnosing AD was evaluated (9). Visual assessment of ^{11}C -PIB images was straightforward and accurate, showing promise as a supportive diagnostic marker for AD. Visual assessment of ^{18}F -FDDNP images was insufficient. Quantitative analysis of ^{18}F -FDDNP data showed considerable higher diagnostic value than visual analysis.

Conclusion and clinical implications


Although both tracers were designed to image the amount and distribution of AD pathology during life, ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDDNP have different characteristics. The results presented in this thesis provide support for the notion that ^{11}C -PIB reflects amyloid load whilst at least part of the ^{18}F -FDDNP signal reflects tangles and, to a lesser extent, amyloid load.

Differences in size and distribution of specific binding of both tracers have consequences for their clinical implications. Increased ^{11}C -PIB binding was seen in all AD patients, indicating high sensitivity for detection of AD. ^{18}F -FDDNP binding in AD patients and healthy controls displayed a relative small range in binding values from one side of the spectrum of cognitive decline to the other. These results indicate that the accuracy of ^{18}F -FDDNP as a differential diagnostic tool for detection of AD pathology in individual subjects is substantially lower than that of ^{11}C -PIB. This was also reflected in the visual assessment of ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDDNP.

In general, amyloid imaging has had a major impact on the field of dementia research and it is likely to do so also with respect to clinical diagnosis of AD in the near future.

References

1. Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19
2. Small GW, Kepe V, Ercoli LM et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006;355:2652-63
3. Yaqub M, Tolboom N, Boellaard R et al. Simplified parametric methods for ^{11}C -PIB studies. *NeuroImage* 2008;42:76-86
4. Yaqub M, Tolboom N, van Berckel BN et al. Simplified parametric methods for ^{18}F -FDDNP studies. *NeuroImage* 2010;49:433-41
5. Tolboom N, Yaqub M, Boellaard R et al. Test-retest variability of quantitative ^{11}C -PIB studies in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1629-38
6. Tolboom N, Yaqub M, van der Flier WM et al. Detection of Alzheimer pathology *in vivo* using both ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDDNP PET. *J Nucl Med* 2009;50:191-7

7. Tolboom N, van der Flier WM, Yaqub M et al. Relationship of cerebrospinal fluid markers to 11C-PIB and 18F-FDDNP binding. J Nucl Med 2009;50:1464-70
8. Tolboom N, van der Flier WM, Yaqub M et al. Differential association of 11C-PIB and 18F-FDDNP binding with cognitive impairment. Neurology 2009;15;73:2079-85
9. Tolboom N, van der Flier WM, Boverhoff J et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: visual assessment of 11C-PIB and 18F-FDDNP PET images. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:882-4 

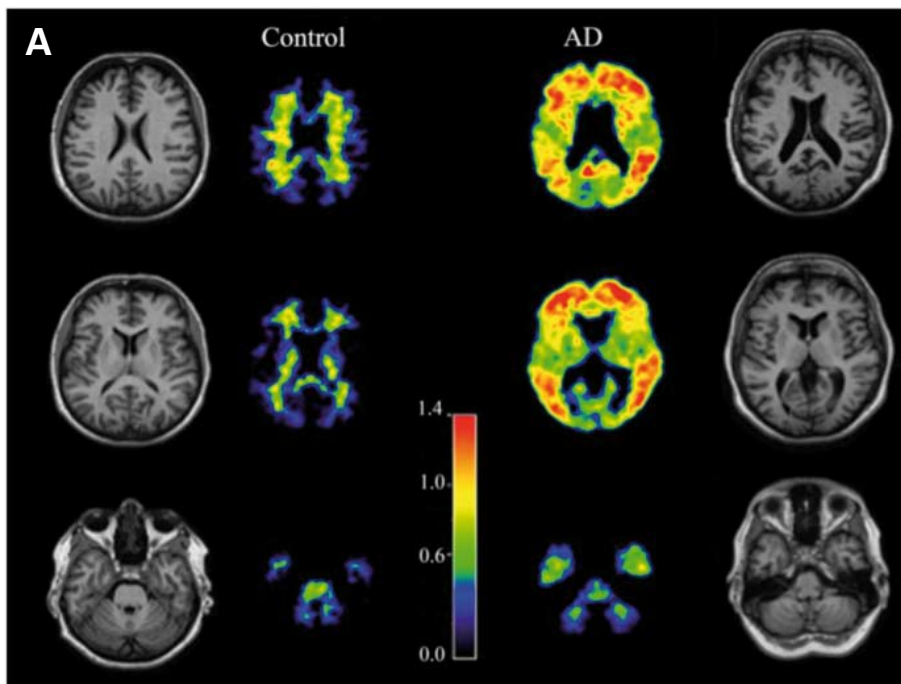
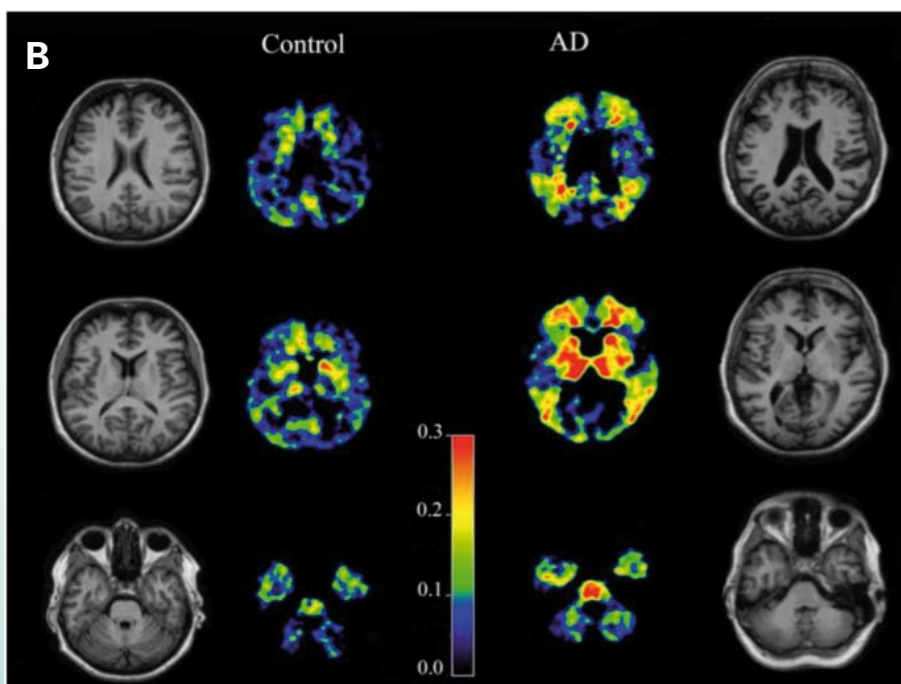


Figure 1. Examples of parametric ^{11}C -PIB (panel A) and ^{18}F -FDDNP (panel B) BP_{ND} images in a control subject and an AD patient. ^{11}C -PIB and ^{18}F -FDDNP scans were performed in the same subjects. In each panel the control subject is on the left and the AD patient on the right.



Implementatie E-learningplatform voor nucleair geneeskundigen (i.o.)



**Drs. A.W.J.M. Glaudemans¹
Drs. N.C. Veltman²**

Dr. R.H.J.A. Slart¹ Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit³

¹ *Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen*

² *Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Jeroen Bosch Ziekenhuis*

³ *Academisch Medisch Centrum Amsterdam*

Inleiding

Op dit ogenblik ontbreekt het voor Nederlandse nucleair geneeskundigen en AIOS aan een gestructureerd (na)scholingsprogramma met toetsmogelijkheid en benchmarking. Het voorgestelde casusgerichte programma zal naast scholing aan AIOS en de nucleair geneeskundige ook de mogelijkheid geven voor beide doelgroepen om zichzelf objectiveerbaar te toetsen en een relatie te leggen met het kennisniveau van de "markt" (benchmarking). De te ontwikkelen E-learning webapplicatie heeft als voordeel dat casuïstiek voortdurend vernieuwd kan worden zodat onderwijs steeds state-of-the-art zal zijn. Door middel van oefeningen kan de AIOS en de nucleair geneeskundige zelf bijhouden hoe zijn/haar kennisniveau is, hoe dit is veranderd in de tijd (vergelijking met zichzelf) en hoe het niveau is ten opzichte van andere nucleair geneeskundigen (benchmarking). Het is het streven om het deelnemen aan het E-learning- en benchmarkingprogramma een onderdeel te maken van het accreditatieprogramma van de nucleaire geneeskundige en na verloop van tijd ook van het onderwijsprogramma van de AIOS. Na een uitgebreide oriëntatiefase zal getracht worden aansluiting te vinden met andere medisch specialistische educatieve programma's.

Doelgroepen

De doelgroep is in eerste instantie de nucleair geneeskundige, maar na verloop van tijd zal de E-learning webapplicatie ook toepasbaar zijn op de AIOS nucleaire geneeskunde. Daarnaast biedt het de mogelijkheid voor radiologen, AIOS radiologie en andere specialisten om kennis op te doen binnen het nucleair geneeskundig veld. Het E-learningplatform wordt Engelstalig en biedt hiermee tevens de mogelijkheid voor buitenlandse collega's om er gebruik van te maken. Het E-learningplatform- en toetsingsstelsel maakt gebruik van moderne ICT-mogelijkheden om zowel een toetsomgeving te creëren die dicht bij de klinische dagelijkse praktijk staat als ook de individuele kwaliteit en groepskwaliteit te meten en te

verhogen.


De relevantie van het E-learningplatform is uiteindelijk toetsbaarheid en transparantie van het vakinhoudelijk kennisniveau van de beroepsgroep.

Opzet

De laagdrempeligheid van het systeem voor bijscholing zal kwaliteitsbevordering stimuleren via deelname aan deze vorm van bijscholing en accreditatie. De mogelijkheid tot benchmarking zal een stimulans zijn de kwaliteit van de nucleaire geneeskunde in Nederland te verhogen. Het op te leveren product is een web-based E-learningstelsel, dat casusgericht is en onderbouwd zal worden met klinische gegevens, laboratorium- en pathologie-uitslagen, theoretische uitleg en literatuurverwijzingen (evidence-based). De website zal in verschillende tabbladen verdeeld worden, waaronder algemene informatie, casuïstiek, richtlijnen en oefeningen met eventueel de daarbij horende resultaten. In de casuïstiek en de oefeningen zal een onderverdeling bestaan o.b.v. de klinische diagnostiek met daarbij onderverdeling in verschillende technieken. Het systeem zal de persoonlijke registratie bijhouden dat afgeschermd is voor derden. Tevens bevat het product een geanoniseerd benchmark systeem. Na een introductieperiode zal het aangeboden worden voor accreditatie door de NVNG. In een later tijdstip kan het dan ook geïmplementeerd worden in het scholingsprogramma van de AIOS en aangeboden worden aan andere specialismen. Het implementeren wordt ondersteund met behulp van een toegekende subsidie van de Stichting Kwaliteitsgelden Medische Specialisten (SKMS). De casuïstiek zal geleverd moeten worden door alle nucleaire centra in Nederland (en eventueel België) en centraal via de onderwijscommissie van de NVNG verzameld worden. De bedoeling is dat vanuit elk nucleair centrum een contactpersoon zorg draagt voor de aanlevering van casuïstiek. Er zal een format opgesteld worden waaraan een casus moet voldoen, o.a. digitale file type, lay-out, medische

informatie van de patiënt en verificatie van de diagnose (biopt, andere (radiologische) beeldvorming of follow-up). Behalve casuïstiek kunnen richtlijnen op het E-learningplatform geëxamineerd worden. Ook rampenplannen (calamiteiten) en kwaliteitssystemen zouden geoefend kunnen worden. Het bedrijf AnchorMen voor Websites en Webapplicaties (www.anchormen.nl) in Groningen is in de arm genomen om de webapplicatie te ontwikkelen. Een demo webapplicatie is inmiddels in samenwerking met de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming van het UMCG ontwikkeld en getoond aan de onderwijscommissie. De opzet van bestaande E-learningplatformen van ander wetenschappelijke verenigingen, zoals NVVR (radiologyassistant.nl) en Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV), zullen worden bekeken en meegenomen worden voor het ontwikkelen van onze eigen webapplicatie. Dit E-learningplatform wijkt af van een ander initiatief, het skills lab project in het VUMC (zie het bijbehorende artikel in dit tijdschrift). Het E-learningplatform van de NVNG is bedoeld voor nucleair geneeskundigen en AIOS, het skills lab van de VUMC is bedoeld voor medisch specialisten in bredere zin. In het E-learningplatform van de NVNG wordt de scan als uitgangspunt van de casus genomen terwijl het VUMC skills lab het ziektebeeld juist centraal zet met de scan als onderdeel hierin. Ook wordt via het E-learningplatform de mogelijkheid gegeven om essentiële richtlijnen bedoeld voor nucleair geneeskundigen door te werken. Met het E-learningplatform kan tevens op vrijwillige basis accreditatie behaald worden, dat gekoppeld is aan GAIA registratiesysteem. Daarnaast is het E-learningplatform kosteloos voor NVNG leden.

Praktisch zaken

Het streven is begin 2011 het E-learningplatform draaiende te hebben en beschikbaar voor het invoeren van de eerste uitgewerkte casus. Er zal een redactie geformeerd worden die de aangeleverde casussen zal controleren op de vereiste structuur en volledigheid en eventueel zondig redigeren, dan wel vragen om invulling van bestaande hiaten. Daarnaast zullen themadeskundigen gevraagd worden om de casus te controleren op inhoudelijke validiteit en eventueel suggesties te doen voor verbetering. Op deze manier kan een succesvolle implementatie, goede inhoudelijke kwaliteit en onderhoud van de webapplicatie gewaarborgd worden. De contactpersonen van de nucleair geneeskundige centra zullen gevraagd worden casuïstiek vanuit zijn/haar centrum aan te leveren. Het uitwerken en aanleveren van een casus kan onderdeel vormen van de opleiding, waardoor de AIOS een actieve rol is toebedacht. Een link op de E-learning website op de NVNG site is beschikbaar voor de aanlevering van casuïstiek. De auteur van de casus zal vermeld staan bij de casus op de webapplicatie. Het hoofdblad (home) vermeldt de meest recente aanmeldingen. 

VANDERWILT techniques



Foot support

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



Vincent houdt van Kim. Zij geeft hem als nierpatiënt moed tijdens het dialyseren. En hoop bij het nu al ruim vijf jaar wachten op een donornier. Kim is donateur van de Nierstichting. Word ook donateur. Kijk op www.nierstichting.nl


NIERSTICHTING
GEEFT TOEKOMST.

Implementatie van e-learning voor studenten



Prof. dr. M. Gotthardt

Nucleaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Inleiding

Bij de introductie van e-learning waren er veel technische problemen. Er kon vaak geen gebruik worden gemaakt van de potentiële voordelen van e-learning (overal beschikbaar, interactief, flexibel, actueel, etc.). Sinds enkele jaren zijn de technische problemen echter ruimschoots opgelost en zijn inmiddels krachtige "learning management systems" (LMS) beschikbaar gekomen (1). Toch blijft het een grote uitdaging om e-learning te introduceren in de praktijk (2). Eén van de meest belangrijke fouten die bij de introductie van e-learning wordt gemaakt is dat de implementatie van e-learning "technology-driven" gebeurt. Echter, een goede technische basis is geen garantie voor succes. Het doel van de introductie van e-learning is namelijk de verbetering c.q. vernieuwing van de opleiding (3), waarbij verbetering in de breedste zin van het woord wordt bedoeld. Een verbetering van de opleiding houdt niet alleen een didactische of inhoudelijke verbetering in, maar ook een verbetering van de organisatorische processen rondom de opleiding, de acceptatie van het curriculum, en de motivatie van docenten en studenten. Het is daarom belangrijk dat er een duidelijke meerwaarde verbonden is aan de invoering van e-learning voor studenten en docenten. Een herkenbaar probleem waar rekening mee gehouden moet worden is dat vernieuwing van een curriculum hoe dan ook altijd op weerstand stuit (4). Momenteel is de weerstand tegen e-learning in het algemeen duidelijk minder dan 10 tot 20 jaar geleden. De kritiek van de hoogleraren was destijds vaak dat zij het gevoel kregen overbodig te worden (een argument dat ook in de 19de eeuw werd gebruikt tegen de invoering van leerboeken – we kennen inmiddels het weinig zorgwekkende resultaat), terwijl studenten het percipieerden alsof hoogleraren op die manier van hun verplichting om onderwijs te geven af probeerden te komen (ook dit is niet gebeurd).

Gebruik maken van de potentiële voordelen van e-learning

E-learning biedt een aantal potentiële voordelen ten opzichte van conventionele leermethodes zoals leerboeken of hoorcolleges. E-learning is heel goed geschikt voor asynchroon "self-directed learning". Een andere belangrijke mogelijkheid is het gebruik van "self-assessment" modules (test vragen),

een "tool" die door studenten vaak als zeer waardevol wordt beschouwd. In vergelijking met vragen in leerboeken kunnen dergelijke modules flexibeler en efficiënter worden ingezet, doordat ze elektronisch beschikbaar zijn. Eén van de andere grote voordelen van e-learning is dat men een hoge mate van interactie kan implementeren. Hierbij dient vermeld te worden dat men altijd de voor- en de nadelen tegen elkaar af dient te wegen. Het is vaak weinig zinvol om in een conventioneel curriculum een elektronisch boek op het web te plaatsen. Gebruikers hebben meestal een voorkeur voor een "hard copy". Dit heeft te maken met het feit dat mensen het moeilijker vinden om van beeldscherm te lezen dan van papier. Het design van "web content" moet daarom verschillen van "printed content". Bovendien is het verstandig om e-learning zodanig in een curriculum te integreren dat er een echte meerwaarde ontstaat (dit is meestal niet het geval als "printed content" elektronisch beschikbaar wordt gemaakt). E-learning zou dus bij voorkeur niet moeten worden gebruikt voor de pure vervanging van een bestaand onderdeel van een curriculum, als het mogelijk is zou een nieuw curriculum moeten worden ontwikkeld of het bestaande curriculum worden aangepast. Dit biedt dan ook de kans tot een echte verbetering van het onderwijs.

Learning management systemen (LMS)

Learning management systemen (LMS)

Moderne LMS bieden een breed spectrum van technische mogelijkheden om "e-content" te ontwikkelen, te beheren, beschikbaar te maken en te actualiseren. Verder kan ook vaak de communicatie tussen studenten en docenten worden gefaciliteerd. Het beheren van elektronische "content" is makkelijk indien er alleen lineaire cursussen worden aangeboden aan studenten. Indien het gewenst is om de "e-content" flexibel te gebruiken (beschikbaar maken van bepaalde onderdelen van cursussen, beelden, grafieken etc. voor andere toepassingen binnen het LMS), kan het moeilijker worden om grote hoeveelheden "e-content" te beheren. Dan is het nodig om een "content management systeem" in het LMS te implementeren en de verschillende soorten "e-content" via meta-data (bijvoorbeeld auteur,

overkoepelende thema's, subthema's, aard van de "content", ontwikkelingsstadium, interactiviteit, doelgroep etc.) te definiëren en via een zoekfunctie beschikbaar te maken. De "content" wordt dan bij het afspelen van een cursus of een andere vorm van learning via het "content management system" beschikbaar gemaakt. Hiervoor is het voordelig om een "course player" te implementeren in het LMS die het mogelijk maakt om de nodige "e-content" op een gedefinieerde manier beschikbaar te stellen.

Elektronische tentamens

Elektronische tentaminering biedt de mogelijkheid om tentamens met een groot aantal deelnemers efficiënt te laten verlopen. Elektronische tentaminering biedt tevens de optie om interactieve vragen te stellen wat bij schriftelijke tentaminering op papier veel moeilijker uit te voeren is. Terwijl een aantal succesvolle pogingen zijn gedaan om elektronische tentamens asynchroon en vanuit willekeurige locaties af te laten leggen, heeft een elektronisch tentamen onder gecontroleerde omstandigheden juridisch gezien voordelen. Gecontroleerde tentamens vinden synchroon plaats in zalen onder toezicht. Het nadeel hiervan was dat een groot aantal PC's nodig was, iets wat in Nederland inmiddels gezien kan worden als een historisch probleem.

Technisch gezien zijn er een aantal belangrijke aspecten die in de voorbereiding van elektronische tentamens een rol spelen. De database voor de tentamenvragen moet worden beschermd tegen ingrepen van buitenaf. De toegang van de individuele student voor een bepaalde periode moet worden geregeld en er moeten voorzorgsmaatregelen worden getroffen voor het oplossen van technische storingen tijdens het tentamen.

Studenten ervaren "self-assessment modules" in e-learning curricula als zeer behulpzaam voor de voorbereiding op de tentamens. Een voorwaarde is dat de "self-assessment modules" aansluiten op de manier waarop later het tentamen moet worden afgelegd. Daarom zou de "e-content" moeten worden aangepast op de latere tentamens om een optimale voorbereiding te kunnen waarborgen. Dit is een heel belangrijk punt om meerwaarde voor de studenten te creëren. De uitwerking van de resultaten kan automatisch gebeuren, wat de werklast voor de docenten reduceert. Men moet echter de hoeveelheid tijd die in de ontwikkeling van interactieve "test-items" moet worden gestoken niet onderschatten. Een echte winst is daarom alleen te boeken als de vragen hergebruikt kunnen worden. Hiervoor is het bestaan van een grote database noodzakelijk.

Integratie van e-learning in blended learning curricula

"Blended learning" betekent dat verschillende vormen van onderwijs in een curriculum worden geïntegreerd. E-learning kan hierbij een waardevolle bijdrage leveren. Een voorbeeld hiervoor is de invoering van een "blended learning curriculum" voor de radiologie cursus aan de Philipps-Universiteit van Marburg in Duitsland, waar ik opgeleid ben tot nucleair

geneeskundige. De radiologie cursus is een cursus waarin naast radiologie ook radiotherapie, nucleaire geneeskunde en radiobiologie aan bod komen en een gelijkwaardig deel uitmaken. De cursus bestaat uit twee delen; een theoretische deel dat zich meer focust op de technische basis van de verschillende vakken (apparatuur, verschillende soorten straling, basale radiobiologie etc.) en een klinisch deel. Na het eerste en tweede deel vindt er een tentamen plaats. Het tweede deel mag alleen door studenten worden gevolgd die het tentamen van het eerste deel hebben behaald. Traditioneel bestond de cursus uit hoorcolleges in combinatie met wekelijks groepsonderwijs. In een periode van circa twee jaar werd overgestapt op een "blended learning curriculum" bestaande uit (niet-verplichte) hoorcolleges, groepsonderwijs, "problem based learning" (PBL), e-learning en "meet the experts sessions". Dit is gedetailleerd in een publicatie beschreven (2).

Vóór de invoering van het nieuwe curriculum werden er een aantal problemen geïdentificeerd die middels het nieuwe curriculum opgelost moesten worden:

1. Studenten waren tijdens het onderwijs vaak niet gemotiveerd en leerden alleen maar voor de tentamens
2. Studenten hadden moeite om de juiste leerboeken te kiezen, omdat verschillende docenten verschillende boeken adviseerden
3. Er was geen gestandaardiseerde leerinhoud

De genoemde problemen komt men vaker in het onderwijs tegen en zijn meer regel dan uitzondering. Uiteindelijk hebben we gekozen voor een cursus bestaande uit twee delen. In het eerste gedeelte werd "e-content" ter beschikking gesteld met "self-assessment modules" ter voorbereiding van de tentamens. Er was geen verplicht onderwijs meer en de studenten mochten op de voor hen meest efficiënte manier voorbereiden op het tentamen. Er werd wel vrijwillig onderwijs aangeboden in de vorm van "meet the experts sessions" waar de studenten vragen mochten stellen aan de docenten uit alle vakken. Verder was er een "online-chatroom" waar studenten over inhoudelijke dingen konden discussiëren en waar één docent per vakgebied tenminste één keer per dag antwoord en commentaar aan de studenten moest geven. Het resultaat was indrukwekkend. We konden de duur van het eerste deel van de cursus terugbrengen van 6 naar 4 weken waarbij tegelijkertijd een hoger inhoudelijk niveau bereikt werd. De opkomst van de studenten bij de "meet the experts sessions" verschilde van semester tot semester. Soms kwamen er meer dan 100 studenten, soms waren het er maar 10. Doordat de leerstof nauwelijks onduidelijkheden bevatte maakte dit soms een "meet the expert session" overbodig. Het succes van e-learning lag derhalve vaak ten grondslag aan de lage opkomst. De studenten waardeerden de efficiënte voorbereiding op tentamens en de mogelijkheid om online vragen te stellen en beantwoord te krijgen. Ook de standaardisatie van de inhoud werd als heel positief ervaren. Het tentamen na het eerste deel van de cursus (maar ook het tweede tentamen) werd elektronisch doorgevoerd. In

verband met de krapte aan beschikbare computers moesten de studenten in de beginjaren (rond 2002) het tentamen in meerdere groepen achter elkaar in meerdere computerzalen afleggen. Dit probleem is inmiddels verholpen. Het opzetten van de logistiek hiervoor was een grote uitdaging, omdat men moest voorkomen dat de eerste groep getentamineerden tussentijds in contact kwam met de tweede groep getentamineerden.

Het tweede deel van de cursus werd als een combinatie van hoorcolleges, groepsonderwijs, e-learning en probleem gestuurd onderwijs (PBL) gepland. Hierbij bleek dat het onderwijs in een meer traditioneel formaat (zoals groepsonderwijs of hoorcollege) niet alleen voor veel docenten makkelijker was, maar ook veel studenten hadden moeite met de vormen van onderwijs die een meer actieve participatie van de studenten vereisten, zoals PBL. Met name bij PBL werd snel duidelijk dat de meeste docenten moeite hadden zich te weerhouden van continu ingrijpen en een passievere rol in te nemen. Verder werd duidelijk dat de studenten wel eerder PBL hadden gehad in de eerste twee jaar van hun opleiding, maar dat wat als PBL werd beschouwd gewoon interactief onderwijs was. Er waren als gevolg daarvan zeer grote verschillen tussen de studentengroepen bij PBL wat bij sommige groepen een meer leidende rol van de docenten vereiste, terwijl er ook groepen waren waarbij de docenten nauwelijks in actie moesten komen. Als gevolg van deze problematiek ondergingen de docenten voor PBL een additionele training. E-learning diende in het klinische deel van de cursus als inhoudelijke referentie en ter voorbereiding op de tentamens. Er was wederom een "chatroom" beschikbaar waaraan de docenten van de bij de cursus betrokken afdelingen verplicht waren deel te nemen.

De verhoging van de efficiëntie van het onderwijs door e-learning was in het preklinische gedeelte van de cursus makkelijker te bereiken dan in het klinische gedeelte, omdat voor het klinische gedeelte toen nog niet de volledige "e-content" voor alle de vier vakken beschikbaar was.

Design van online cursussen


Cursussen voor e-learning moeten voor webgebruik geoptimaliseerd zijn. Dat betekent dat online beschikbaar gestelde scripts niet optimaal zijn voor e-learning. Dat blijkt ook uit de evaluatie die we hebben uitgevoerd (2). De online-cursussen werden door een team van artsen (artsen in opleiding en specialisten) samen met webdesigners, psychologen en informatici ontwikkeld. De online-cursussen nucleaire geneeskunde werden voor webgebruik geoptimaliseerd door middel van een gestandaardiseerd design met een aantal beschikbare templates (het font, de hoeveelheid en positionering van de tekst en de afbeeldingen etc.). Inhoudelijk werd leertekst meer en meer vervangen door een interactief "test-item" gebaseerd formaat. Hier kwamen geen traditionele teksten meer aan te pas, maar er werd gebruik gemaakt van korte casus, waarbij - met niet meer dan 4 vragen per casus - de kernpunten werden

overgebracht. Het ging hierbij namelijk om het overbrengen van feiten/theoretische kennis en niet om online casuïstiek. Door logisch na te denken en op basis van anatomische kennis en pathofysiologische kennis van ziekteprocessen konden de vragen behorende bij deze casuïstiek ruimschoots beantwoord worden. In een uitgebreide studie met meer dan 100 studenten hebben we kunnen laten zien dat de studenten de op die manier overgebrachte kennis beter en langer konden vasthouden ten opzichte van kennis die overgebracht was met behulp van (voor webgebruik geoptimaliseerde) leerteksten.

Conclusie

Uitgaande van de afdeling nucleaire geneeskunde is het hierboven beschreven e-learning project inmiddels uitgebreid naar andere afdelingen binnen de faculteit, maar ook naar andere universiteiten. Deze ontwikkeling werd bevorderd door de vraag van studenten maar ook door de inzet van docenten, die we van de voordelen van e-learning konden overtuigen. Hierbij speelden tevens de resultaten van de evaluatie een belangrijke rol, waarbij we niet alleen de acceptatie bij de studenten evalueerden, maar het programma ook op een wetenschappelijke wijze evalueerden en waarbij het effect van de door ons gebruikte "e-content" in een gedefinieerd curriculum gemeten werd (efficiëntie van leren en onthouden etc.). Terwijl sommige afdelingen het hele curriculum veranderden, gebruikten andere afdelingen e-learning als een aanvulling op hun bestaande curricula, wat zeker niet optimaal is, maar wel aanvullende waarde kan hebben. Met name de mogelijkheid om elektronische tentamens door te voeren en asynchroon met de studenten te communiceren werd als zeer aantrekkelijk ervaren. Studenten gebruiken het systeem ook vaak voor hun eigen organisatorische belangen, inclusief het organiseren van barbecue party's. Het LMS heeft op dit moment 14000 gebruikers en er zijn duizenden datasets van elektronische tentamens verzameld, zonder dat er tot nu toe serieuze technische problemen met verlies van data optraden.

Literatuur

1. Mason R. Models of online courses. *Asynchronous Learning Networks Magazine*. 1998;2:2 (Needham, MA, USA. The Sloan Consortium)(verkrijgbaar via <http://www-users.york.ac.uk/~ijc4/etutoring/week%201/Robin%20Mason%20paper.doc>; URL gecontroleerd op 28 juli 2010)
2. Gotthardt M, Siegert MJ, Schlieck A, Schneider S, Kohnert A, Gross MW et al. How to successfully implement E-learning for both students and teachers. *Acad Radiol*. 2006;13:379-90
3. Robin B, McNeill S. Creating a course-based web site in a university environment. *Computer & Geosciences*. 1997;23:563-72
4. Bloom SW. The medical school as a social organization: the sources of resistance to change. *Med Ed*. 1989;23:228-41 

E-learning als onderdeel van het moderniseringsproces binnen het opleidingscontinuüm van medisch specialisten: het VUmc Digital Imaging Skills Lab



Prof. dr. E.F.I. Comans¹ G. van den Aardweg²

¹ *Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET research, VU medisch centrum, Amsterdam*

² *Brainnovation, Bilthoven*

Inleiding

Op 1 januari 2011 is het zover. AIOS van alle disciplines zullen vanaf dat moment opgeleid worden volgens het nieuwe kaderbesluit van het Centraal College van Medisch Specialisten (CCMS). De gemoderniseerde opleiding tot medisch specialist zal dan gericht zijn op het verwerven van competenties volgens het zogenaamde Canmeds 2000 systeem (competentiegericht opleiden). Een belangrijke aanleiding voor de modernisering van de vervolgoopleidingen was de wens om tot meer transparantie van het opleidingsproces te komen.

Ook voor de opleiding tot nucleair geneeskundige heeft deze modernisering grote gevolgen. De opleiding wordt verlengd naar 5 jaar per 1 januari 2011, waarbij de training in radiologische technieken binnen de context van het domein van de nucleaire geneeskunde (multi-modality en molecular imaging) sterk zal worden uitgebreid. Ook gezien de situatie elders in Europa komt de herziening (en vooral de uitbreiding) van het opleidingstraject voor AIOS in ons specialisme zeker niet te vroeg. De snelle ontwikkelingen in ons vakgebied, vooral de komst van PET/CT en SPECT/CT, hebben de afgelopen jaren geleid tot een groeiende behoefte aan scholing, en zeker ook voor "zittend specialisten". Gesteund door deze behoefte heeft het VUmc het initiatief genomen om specifieke nascholing voor nucleair geneeskundigen over inzet van PET in de klinische praktijk te ontwikkelen.

Toen rond 2000 duidelijk werd welke belangrijke rol PET in de Nederlandse oncologische praktijk zou gaan spelen, hebben wij, in de vorm van een geïmproviseerde skillslab-achtige omgeving, geëxperimenteerd met een serie trainingssessies in groepen van 8 à 10 nucleair geneeskundigen. In het binnenkort in gebruik te nemen, nu wel goed geoutilleerde, SkillsLab van

het VUmc worden in klassikale sessies met de AIOS imaging- en poortspecialisten beelden van patiënten besproken, geanalyseerd, en in hun klinische context geplaatst. Voordelen van deze manier van leren liggen bij de directe communicatie tussen de "studenten" en de experts en de hoogwaardige apparatuur die gebruikt worden. Het samenspel van goede beeldschermen en state of the art "viewing" software garanderen een hoge kwaliteit van het Skills Lab.

De behoefte aan nascholing bleek groter dan verwacht. Daarnaast blijken ook radiologen en poortspecialisten behoefte te hebben aan vakinhoudelijke nascholing over PET/CT. Dit hangt waarschijnlijk samen met de toenemende multidisciplinariteit rond de diagnostiek en behandeling van patiënten. Integratie van kennis en kunde tijdens multidisciplinaire besprekingen kan ons inziens alleen efficiënt plaatsvinden, als de deelnemers voldoende kennis van elkaars vak hebben om een zinvolle dialoog te voeren. Hierdoor ontstaat de noodzaak om zowel diagnosten als behandelaars vaardigheden aan te leren die te maken hebben met het beoordelen van de digitale beelden (niet alleen PET, CT en MRI), en vooral ook om die te plaatsen binnen de klinische context.

Iedere patiënt is anders

De vaardigheid in het beoordelen van de digitale beelden binnen een bepaalde context (b.v. longkanker) neemt toe door de diversiteit van de aangeboden beelden van verscheidene patiënten. Om het gewenste competentieniveau te kunnen behalen, moeten vaak honderden patiënten zijn beoordeeld om de kwaliteit van de uitoefening van het vak op een hoog professioneel niveau te brengen. Dat gaat niet in een pure SkillsLab omgeving.

Leerplatform

Aansluitend op het SkillsLab hebben wij een daarom een e-learning omgeving (een digitaal leerplatform) ontwikkeld, gericht op het integraal aanleren van vaardigheden die gerelateerd zijn aan beeldvormende technieken. Deze omgeving wordt opgebouwd met ziektespecifieke modules, ondersteund door basiscursussen. Deze laatste zijn bedoeld om eventuele lacunes in achtergrondkennis te verhelpen (niet alleen over beeldvormende testen, maar ook op die van de klinische context; in het geval van longkanker is er daartoe samengewerkt met radiologie, longgeneeskunde, chirurgie en pathologie). Nieuwe, meer algemene ontwikkelingen zoals de introductie van gestandaardiseerde kwantificatie met PET zijn daar ook in onder gebracht.

Waarom (ook) e-learning?

Om in te kunnen spelen op de, voor alleen het skillslab-format te grote, behoefte aan (na)scholing wordt in het VUmc nu hard gewerkt aan de ontwikkeling van e-learning modules, te beginnen met een module PET/CT bij longkanker. De voordelen van deze vorm van onderwijs (ten opzichte van klassikaal onderwijs) zijn voor iedereen wel duidelijk: cursisten kunnen op elk gewenst moment inloggen, hoeven niet te reizen en daardoor ontstaat een grote mate van flexibiliteit (cursisten bepalen wat, waar en wanneer aangeleerd of bijgeschoold wordt). Ook voor opleiders worden de mogelijkheden uitgebreid: hiaten bij AIOS zoals die evident worden in de klassieke 'meester gezelschap' leersituatie, kunnen (deels) worden opgevuld en toetsing dan wel assessment kan op ieder moment plaatsvinden.

De effectiviteit van e-learning is vergelijkbaar met die van klassikaal onderwijs. Een combinatie van contactonderwijs en e-learning ("blended" learning) geeft echter de beste resultaten. Recent is in het Tijdschrift voor Medisch Onderwijs een interessant artikel verschenen over de effectiviteit en de implementatie van e-learning in het medisch onderwijs (M.E.W. Dankbaar, 2009). Vooral in de medische vervolgoopleidingen wordt er (te) weinig gebruik gemaakt van e-learning, vooral in de klinische context, terwijl de eerder beschreven voordelen zo duidelijk zijn.

Op termijn kunnen skills-Labs in combinatie met e-Learning modules belangrijke kwaliteitsimpulsen voor de beroepsverenigingen geven: denk hierbij aan het verkleinen van de interobservervariatie (scanbeoordeling en verslaglegging) en het verbeteren van de communicatie (intercollegiaal overleg bij een moeilijke casus, zelf inbrengen van leerzame casuïstiek). Onderstaand schetsen wij de structuur van dit concept, waarvan de kern bestaat uit een grote verzameling casuïstiek uit de typische dagelijkse praktijk, ingebed in 'digi teaching files' (DTF).

Efficiënt leren van grote aantallen Cases

Binnen het VUmc is een leerplatform ontwikkeld waarbij

grote aantallen Cases (Digi Teaching Files) kunnen worden geraadpleegd. Binnen het leerplatform is het mogelijk de digitale, uiteraard geanonimiseerde, beelden die aan een Digi Teaching File gekoppeld zijn met een professionele viewer te bekijken. De functionaliteit is hier gelijk aan die van het Skills Lab of de dagelijkse praktijk.

Het beoordelen van de digitale beelden is een vaardigheid op zich, waarbij het gebruik van de "viewer" bij het bekijken van de slices, het instellen van filters en het meten van objecten kan worden geoefend.

Didactisch concept

Een Digi Teaching File is een casus die sterk gerelateerd is aan de dagelijkse werkzaamheden die de medicus verricht. Bij iedere vraag of stap van het Digi Teaching File worden binnen het leerplatform antwoorden gevraagd, waarbij gebruik wordt gemaakt van diverse didactische werkvormen met een feedback.

Inhoudelijk kunnen de vragen overal over gaan; protocollen, kennis, beoordelen van beelden, pathologie, klinische en oncologische kennis etc. Vanuit het principe dat iedere patiënt anders is zal ieder Digi Teaching File uniek zijn op inhoud en ook in het patroon van aan te leren vaardigheden. Iedere Digi Teaching File heeft in feite een unieke "fingerprint".

Een Digitale Teach File kan (ook) worden omschreven als een verzameling van informatie (tekst, beelden, etc.) binnen een bepaalde klinische context. Hierbij staat de patiënt (meer specifiek: de zorgvraag) centraal. Aan de hand van vragen wordt de cursist volgens een min of meer vast stramien begeleid in het proces van de beantwoording van de vraagstelling en advisering over het te volgen diagnostisch pad. Hierbij is de inhoud zoveel mogelijk gevalideerd, dat wil zeggen voorzien van follow-up gegevens. Via dit systeem wordt reflectie en reflectief leren gestimuleerd. Reflectief handelen kan op deze manier worden aangeleerd als onderdeel van professioneel handelen in de praktijk.

De eerste module betreft de inzet van PET/CT bij het niet-kleincellig bronchuscarcinoom. Deze keuze ligt nogal voor de hand, omdat patiënten met longkanker (of verdenking hierop) nog steeds de belangrijkste groep van de PET/CT verrichtingen vormen. De vraag naar scholing vanuit de nucleaire geneeskunde en de radiologie is hiervoor ook het grootst. DTFs zullen in samenwerking met de poortspecialisten ook geschikt gemaakt worden voor de eisen die aan die specifieke doelgroepen (AIOS en zittend specialisten) gesteld zullen worden over PET/CT.

Leerprofielen

Match tussen Digi Teaching File en leerprofiel

Aan elk unieke Digi Teaching File wordt per vraag of stap een koppeling gemaakt met een vaardigheid uit het leerprofiel

(gekoppeld uiteraard aan de te verwerven eindcompetentie van het specialisme, en wordt aangegeven in welke mate dit specifieke Digi Teaching File een bijdrage levert aan deze specifieke kennis of vaardigheid. Door diverse Digi Teaching Files te bestuderen wordt bij positief leerresultaat het leerprofiel stukje voor stukje gevuld.

Groepsprofiel

Binnen het leerplatform is het mogelijk om per type student een vaardigheidsprofiel samen te stellen. In een dergelijk profiel worden alle te behalen vaardigheden gespecificeerd en gewogen, en zo mogelijk gekoppeld aan internationale standaarden van aan te leren vaardigheden of competenties. Hierbij worden ook vaardigheden meegenomen zoals het schrijven van een verslag en de verdere communicatie.

Individueel profiel

Voor individuele studenten of leraren is het mogelijk een "eigen profiel" samen te stellen.

Stel dat een nucleair geneeskundige of longarts alleen Digi Teaching Files wil zien met een primaire tumor in de linker bovenkwab om zijn of haar kennis binnen deze context te vergroten, dan is het mogelijk via het leerplatform hiervoor een profiel aan te maken. Het systeem zal dan alleen Digi Teaching Files aanbieden die bijdragen aan zijn/haar leerprofiel.

Adaptief leren

Hiervoor is een redelijk complex beeld geschetst. Van leerprofiel van een groep cursisten naar individuele leerresultaten die behaald worden door het bestuderen en leren aan unieke Digi Teaching Files.

Binnen het leerplatform worden de resultaten van iedere student bijgehouden en gespiegeld aan zijn/haar leerprofiel. Eveneens wordt bijgehouden waar er in het leerprofiel "gaten" vallen in nog niet behaald resultaat. Bij adaptief leren zal het leerplatform als intelligent systeem gaan reageren op de vorderingen van de student. Het leerplatform zal van dit resultaat afhankelijk steeds nieuwe leerstof aanbieden aan de student, gericht op het behalen van een maximaal leerrendement en het vullen van een profiel.

On-line Skills Lab

Vanuit het leerplatform is het mogelijk om naast een klassikale setting ook gebruik te maken van een on-line Skills Lab. Via een on-line conferentie kunnen studenten deelnemen in een Skills Lab sessie. Hierbij kan een leraar met verscheidene studenten de digitale beelden delen en via webcam(s) met beeld en geluid met elkaar communiceren.


Samenvatting didactisch concept

Binnen het leerplatform zijn de volgende elementen aanwezig:

- Digi Teaching Files (basiscursus met casuïstiek van aanvraag tot advies en reflectiemoment)
- Skills Lab (klassikaal, on-line)
- Database met Digi Teaching Files en bijbehorende digitale

beelden

- Professionele viewer voor het on-line beoordelen van beelden (volledig functioneel)
- Leerprofielen per te definiëren doelgroep of individu
- Definities van vaardigheden of competenties (beroepsgroep dan wel internationaal)
- Koppeling van vaardigheden/competenties aan stappen binnen een Digi Teaching File
- Adaptief leren (het systeem volgt en adviseert de student en presenteert nieuwe cases die bijdragen aan het behalen van het vooraf gedefinieerde leerresultaat)

Tot slot hechten wij eraan te benadrukken, dat het heel veel werk geweest is om de koppeling te maken tussen klinische viewing en de adaptieve software. Met de steun van het CCA (Cancer Center Amsterdam) is de ontwikkeling van deze vorm van onderwijs mogelijk geworden. Wij zijn prof. dr. W. R. Gerritsen hier dan ook zeer erkentelijk voor. Ook de steun van het bestuur en de onderwijscommissie van de NVNG vormt voor ons een belangrijke stimulans om van e-learning een succes te kunnen maken. 

Technische geneeskunde: een nieuwe discipline binnen de nucleaire geneeskunde



Nederlandse Vereniging voor Technische Geneeskunde

In 2003 zijn 50 enthousiaste studenten begonnen aan de nieuwe opleiding technische geneeskunde aan de Universiteit Twente. De jaren hierna is de numerus fixus verhoogd tot 100 studenten per jaar. Deze opleiding is opgericht om in te spelen op de snelle groei van complexe technologie in de gezondheidszorg. Een technisch geneeskundige is in staat om met behulp van complexe technologie innovatieve oplossingen te bedenken en toe te passen om diagnostische en therapeutische processen rondom de patiënt te verbeteren.

De verschillende specialisatierichtingen binnen de driejarige masteropleiding illustreren de diversiteit binnen het werkveld van technisch geneeskundigen. De specialisatierichting *medical signaling* is gericht op het verkrijgen, het verwerken en het beoordelen van signalen van functionele lichaamsprocessen en verstoringen daarvan. Voorbeelden hiervan zijn bewustzijnsstoornissen, pijn, bewegings- en gevoelsstoornissen en zenuwletsel- en zintuigstoornissen. Ook kunnen signalen worden gebruikt om een lichaamsproces te beïnvloeden. Deep brain stimulatie bij Parkinson patiënten is hier een goed voorbeeld van. De tweede richting is *robotics & imaging* waarbij je als technisch geneeskundige gespecialiseerd bent in de toepassing en interpretatie van verschillende beeldvormende technieken, zoals computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), echografie en endoscopie. Deze technieken worden toegepast bij zowel diagnostiek als therapeutische ingrepen waarbij minimaal invasieve chirurgie op de voorgrond staat. De derde en laatste specialisatierichting, *reconstructive medicine*, richt zich op de mogelijkheid van het menselijk lichaam zichzelf te genezen door op het juiste moment cellen, moleculaire signalen en/of ondersteunende structuren of materialen aan te leveren. Centraal staat het zo vroeg mogelijk ingrijpen in een proces om verdere progressie van ziekten te voorkomen en waar mogelijk de functie gedeeltelijk of volledig te herstellen. Innovaties voortvloeiend uit deze specialisatierichting zullen dus niet alleen leiden tot nieuwe therapieën, maar ook tot nieuwe behandelingstrajecten.

Ruim zes jaar na aanvang van de opleiding hebben 14 studenten hun Master of Science in de technisch geneeskunde in ontvangst mogen nemen. Om de introductie van deze nieuwe beroepsgroep in de gezondheidszorg succesvol te laten verlopen is in het voorjaar van 2009 de Nederlandse Vereniging voor Technische Geneeskunde (NVvTG) opgericht. De NVvTG richt zich voornamelijk op het vertegenwoordigen van de beroepsbelangen van technisch geneeskundigen in de maatschappij, de medische en wetenschappelijke wereld. Daarnaast beoogt de vereniging de wetenschappelijke vorming en de klinische vaardigheden van de leden te onderhouden en te verbeteren door het verzorgen van postacademisch onderwijs en congressen. Voor meer informatie over deze beroepsvereniging kunt u terecht op de website www.nvvtg.nl.

Anno 2010 hebben verscheidene afdelingen in de gezondheidszorg een technisch geneeskundige in dienst kunnen nemen. Ook binnen de nucleaire geneeskunde heeft technische geneeskunde haar intrede gedaan. Linda van der Veen en Jonathan Disselhorst zijn afgestudeerd binnen dit vakgebied en doorlopen nu beiden een promotietraject.

Naam: Linda van der Veen

Werk: promotie, afdeling nucleaire geneeskunde Leids Universitair Medisch Centrum



Myocard perfusie scintigrafie (MPS) is, mede dankzij de introductie van automatische kwantificatiesoftware, een belangrijke tool binnen de nucleaire cardiologie. De interpretatie van kwantitatieve parameters is echter niet altijd eenvoudig omdat deze door verschillende factoren beïnvloed kunnen worden. Het is dan aan de specialist om de klinische relevantie van de bevindingen vast te stellen. Deze problemen vormden de primaire focus van mijn afstudeerscriptie 'Quantitative Nuclear Cardiology: Evaluation of Perfusion, Function and Innervation'.

Gedurende deze afstudeerstudie is ondermeer het effect van verschillende softwarepakketten op de functionele parameterwaarden bestudeerd. Klinische ervaring leert dat, ondanks goede correlaties tussen parameterwaarden van verschillende softwaresystemen, de resultaten niet één op één overeenkomen. De software pakketten Quantitative Gated SPECT (QGS, Cedars-Sinai Medical Centre) en 4D-MSPECT (Invia Medical Solutions) zijn één-op-één met elkaar vergeleken om de relatie tussen deze systemen te evalueren. Uit de resultaten blijkt dat 4D-MSPECT gemiddeld hogere waarden geeft voor zowel de ejectiefraction als de ventriculaire volumina. De relatie tussen 4D-MSPECT en QGS is echter afhankelijk van de grootte van het hart. Deze verschillen kunnen klinische implicaties hebben als de resultaten van verschillende systemen met elkaar vergeleken worden of bij het gebruik van normaalwaarden om patiënten te classificeren.

De evolutie van deze kwantificatiesoftware kan ook leiden tot de introductie van nieuwe parameters, waaronder de Transient Ischemic Dilatation (TID) ratio. In de literatuur wordt een abnormaal TID beschreven als een belangrijke indicator voor ventriculaire disfunctie veroorzaakt door ernstig coronair lijden. Over de pathofysiologische mechanismen die een abnormale TID veroorzaken bestaat echter onduidelijkheid. Als onderdeel van het afstudeeronderzoek werd de TID gerelateerd aan andere functionele parameters zoals de hartfrequentie tijdens acquisitie, ejectiefraction, ventriculaire volumina en de summed scores. Hieruit bleek dat de relatie tussen de ejectiefraction en de summed scores matig was, maar dat de TID een sterke relatie vertoont met het verschil in hartfrequentie tussen de acquisitiemomenten. Voor patiënten met ventriculaire aritmieën of hartfrequentie variaties kan dit belangrijke implicaties hebben.

In deze twee studies wordt klinisch inzicht gecombineerd met kennis van beeldverwerkings- en reconstructietechnieken om praktische problemen te onderzoeken en de bevindingen te verklaren. Om de benodigde klinische inzichten te verkrijgen die noodzakelijk zijn voor de interpretatie van MPS studies ben ik niet alleen bezig geweest met data-analyse, maar heb ik mij ook verdiept in de klinische uitdagingen van het MPS onderzoek. De beste manier om deze kennis te verwerven is om mee te draaien in de kliniek om te zien en te ervaren hoe de afbeeldingen verkregen en geïnterpreteerd worden. Uiteindelijk heeft dit ertoe geleid dat ik zelfstandig activiteit kon toedienen en MPS acquisities kon beoordelen, waarna ik

de bevindingen vervolgens besprak met de specialist. Door op deze manier mee te draaien in de klinische omgeving heb ik een zeer leerzame afstudeerstage gehad die heeft geresulteerd in een promotietraject. Binnen dit promotietraject hoop ik zowel mijn klinische als wetenschappelijke kennis verder te ontwikkelen, zodat beide kanten van technische geneeskunde vertegenwoordigd blijven.

Naam: Jonathan Disselhorst

**Werk: promotie, afdeling nucleaire geneeskunde
Universitair Medisch Centrum St Radboud**



Men kan stellen dat vrijwel alle PET-onderzoeken die in ziekenhuizen uitgevoerd worden statisch worden opgenomen, enkele uitzonderingen voor onderzoeksdoeleinden daargelaten. In veel situaties is een statische scan dan ook voldoende, of zelfs beter dan een dynamische scan. Er zijn echter situaties denkbaar waar het gebruik van uitsluitend een standardized uptake value (SUV), zoals verkregen wordt in een statische studie, ontoereikend is. De SUV wordt beïnvloed door vele factoren en daarnaast blijven de achterliggende processen verborgen. In specifieke gevallen zou je hier juist meer over willen weten en betrouwbaar kunnen kwantificeren.


Een goed voorbeeld hiervan is therapie respons monitoring. De behandelend arts wil zo snel mogelijk weten of een bepaalde therapie aanslaat, om eventueel het gebruikte medicament of de dosis hiervan aan te passen. Conventionele methoden, zoals het bepalen van tumorgrootte op CT scans, geven pas na langere tijd uitsluitel. Functionele veranderingen doen zich echter al in een eerder stadium voor en kunnen met fluor-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG)-PET vroeg herkend worden. Dynamische scans zouden nog snellere detectie mogelijk kunnen maken, omdat ^{18}F -FDG opname in de tumor gevolgd kan worden.


Enkele grote nadelen van dynamisch scannen zijn de extra voorbereidingen die nodig zijn en de lange scanduur, die toch al snel 60 minuten of meer bedraagt. Daarnaast is voor de data-analyse meestal extra software nodig en kost de analyse meer tijd. Deze aspecten zorgen ervoor dat dynamische PET nog

niet veel wordt toegepast in de kliniek. Vergemakelijking van opname en verwerking kan dynamische PET verder helpen en leiden tot bredere toepasbaarheid.

Mijn promotieonderzoek richt zich op beide aspecten. Ik probeer de techniek toegankelijker te maken, waardoor het gemakkelijker wordt een dynamisch PET onderzoek uit te voeren, bijvoorbeeld door de scanduur te verkorten. Met behulp van mijn klinisch en technologisch inzicht poog ik daarnaast nieuwe toepassingen te vinden die de techniek bruikbaar maken. Eén hiervan zou het bepalen van de heterogeniteit in tumoren kunnen zijn. Binnen een tumor is vaak sprake van verschillend gedrag. Zo bestaan er bijvoorbeeld hypoxische regio's en stukken met een extra verhoogd glucosemetabolisme. Met dynamische PET is het mogelijk deze regio's te onderscheiden. Deze nieuwe ontwikkeling kan implicaties hebben voor onder andere radiotherapie, waarbij een bepaald gebied een hogere, of juist lagere dosis nodig heeft.

Op dit moment zijn we binnen het UMC St Radboud bezig met het verzamelen van dynamische PET data. Er lopen twee verschillende studies waarvan één met ^{18}F -FDG en één met fluor-18 fluoromisonidazole (^{18}F -FMISO). Patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) die gepland staan voor operatieve verwijdering wordt de mogelijkheid geboden om deel te nemen aan de ^{18}F -FDG studie waarbij een extra dynamische PET wordt gemaakt. Met behulp van deze scans kunnen veel nieuwe aspecten onderzocht worden, in de hoop te kunnen aantonen dat dynamische PET van meerwaarde is voor de individuele patiëntenzorg.

Een technisch geneeskundige heeft gedegen kennis van zowel de medische en biologische achtergrond als de technische aspecten van onderzoek. Beide kanten zijn sterk vertegenwoordigd in dynamisch PET onderzoek, waarbij met behulp van een nieuwe techniek biologische processen in beeld worden gebracht. Een technisch geneeskundige is dus uitermate geschikt om hieraan een goede bijdrage te leveren! 

<p>Titel: Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007</p> <p>Eindredactie: Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk</p> <p>ISBN: 978-90-78876-01-4</p> <p>Uitgever: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij</p> <p>Omvang: 480 pagina's</p> <p>Uitvoering: garengenaaid</p> <p>Prijs: € 53,- (leden NVNG exclusief verzendkosten)</p> <p> € 74,20 (exclusief verzendkosten)</p> <p>Stuur uw aanvraag naar info@kloosterhof.nl</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>	<p>Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007</p>  <p>Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde</p> <p>Commissie Kwaliteitsbevordering</p>
--	--

Onderwijsinnovatie in Utrecht

Integratie nucleaire geneeskunde en radiologie



Drs. J.A.F. de Jong¹

Dr. J.P.J. van Schaik¹
Dr. M.G.E.H. Lam¹

¹ *Universitair Medisch Centrum Utrecht, Divisie Beeld, Utrecht*

Inleiding

Minister Klink heeft onlangs het voornemen uitgesproken dat er in 2011 voor de opleiding nucleaire geneeskunde ruimte moet komen voor maar liefst 18 nieuwe instromers. In het licht van deze uitbreiding is het cruciaal ons vak in een vroeg stadium bij potentiële vakgenoten onder de aandacht te brengen. Alleen zo kunnen wij ook in de toekomst de hoge kwaliteit van onze collegae waarborgen.

In het kader van de integratie van nucleaire geneeskunde en radiologie, zoals we die in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) vorm willen geven, streven we naar een verregaande integratie van deze vakgebieden op alle niveaus, inclusief het onderwijs aan studenten en co-assistenten. In nauwe samenwerking hebben we het beeldvormende onderwijs de laatste jaren verder ontwikkeld. Rode draad hierbij zijn tien blokken themagericht onderwijs met een heldere opbouw, interactief en kleinschalig van opzet, en ruimte voor zelfstudie met minimale sturing door de docent.

CRU'99

Sinds de invoering van de vernieuwde geneeskundeopleiding 'Curriculum Utrecht' in 1999 (CRU'99), waarbij de nadruk kwam te liggen op kleinschalig, probleemgestuurd en studentgeoriënteerd onderwijs, hebben ook de beeldvormende vakken een nieuwe, prominentere rol gekregen binnen de basisopleiding van geneeskundestudenten.

In CRU'99 heeft er een verticale integratie plaatsgevonden, waarbij de studenten in de eerste drie jaar van hun opleiding de theoretische basisvakken in combinatie met het klinisch onderwijs krijgen. Daarnaast starten zij al in hun derde jaar met de co-schappen (1). Zo wordt er bijvoorbeeld in het kader van het basisblok 'Longen en nieren', naast de theorie en het lichamenlijk onderzoek, ook ruim aandacht besteedt aan de beeldvorming (Röntgen-thorax, Computer Tomografie (CT) en Hoge Resolutie CT (HRCT), Positron

Emissie Tomografie (PET), echografie en scintigrafie). In het kader van het blok 'Hart en grote vaten' wordt naast echografie en CT ook de myocardscintigrafie behandeld. Het belang van de beeldvormende diagnostiek heeft men dus herkend. Hoofdgedachte hierbij is dat de basisarts, voor wat betreft de techniek en de basale interpretatie van de diverse radiologische en nucleaire onderzoeksmodaliteiten, een adequate basiskennis dient te hebben, zeker in acute situaties. Daarnaast komen met de verdere invoering van het elektronisch patiëntendossier de beelden snel en gemakkelijk ter beschikking van de clinicus of huisarts.

Onderwijs beeldvormende diagnostiek

Opzet

Het onderwijs vindt plaats in kleine groepen van 8 studenten onder leiding van een student-assistent (figuur 1). De



Figuur 1. Kleinschalig interactief onderwijs onder leiding van een studentassistent.

studenten dienen vooraf door middel van zelfstudie de te behandelen casus voor te bereiden. De studentassistenten krijgen vooraf een onderwijsinstructie van een radioloog en een nucleair geneeskundige om de inhoud van de casus te kunnen doceren. De instructie gaat dieper in op de te behandelen stof, waardoor de studentassistenten een zekere overcapaciteit aan kennis bezitten. Tijdens het onderwijs is er voor supervisie, feedback, aanvullende vragen en logistiek ook altijd een arts-assistent radiologie en een arts-assistent nucleaire geneeskunde aanwezig. Het onderwijs wordt zo in piramide vorm top-down gegeven. Een groot publiek wordt bereikt, interactie en kleinschaligheid zijn gewaarborgd en voldoende achtergrond is aanwezig.

Orgaangerichte casuïstiek

Er zijn in totaal 10 onderwijsblokken ontwikkeld met elk ongeveer 12 casus die verdeeld over 2 dagdelen behandeld worden. De casus vertonen één lijn met een heldere opbouw en sluiten aan op het thema van het onderwijsblok. Tevens bestaat er een opgaande lijn over de blokken heen, waarin een geleidelijke kennisopbouw van radiologische en nucleaire onderzoeksmethoden en technieken wordt bewerkstelligd. Voor jaar 1 en 2 worden zes basisthema's behandeld: 'Hersenen', 'Hart en grote vaten', 'Beweging', 'Neoplasmata', 'Longen en nieren' en 'Stofwisseling'. Voor jaar 3 en 4, vier gespecialiseerde thema's: 'Acute geneeskunde', 'Acute chirurgie', 'Kindergeneeskunde' en 'Neurologie'. Aan het eind van het tweede jaar maken alle studenten een afsluitende toets. Hiervoor is sinds 2009 een digitaal toetsstelsel ontwikkeld. Gedurende 2 uur moeten 40 casus met multiple choice vragen worden beantwoord. Zo krijgen de studenten onder andere een aantal CT scans waar ze zelf doorheen kunnen scrollen. Hierbij staat behalve de normale anatomie ook de pathologie centraal.

Nucleaire geneeskunde

Vanuit de klinische praktijk zijn er casus ontwikkeld, waarbij de diverse nucleaire technieken, basisprincipes, normale beelden en pathologische beelden aan bod komen. Binnen elk thema sluiten de casus aan bij de casus radiologie. Zo wordt elk thema in de volle breedte, multimodaal behandeld. Studenten ervaren dit als een logisch en compleet beeld van de mogelijkheden.

Basisprincipes nucleaire geneeskunde

Allereerst worden de basisprincipes van de nucleaire geneeskunde behandeld. Hierbij komt de werking van het radiofarmacon aan bod, met een orgaanspecifieke 'carrier' en het desbetreffende radio-isotoop, evenals de detectie met behulp van scintigrafie. Daarnaast wordt het verschil met radiologische beeldvorming besproken.

Voorbeeld casus basisprincipe nucleaire geneeskunde

De volgende vragen worden gesteld aan de hand van figuur 2: 1. De spatiële resolutie (= het ruimtelijk oplossend vermogen,

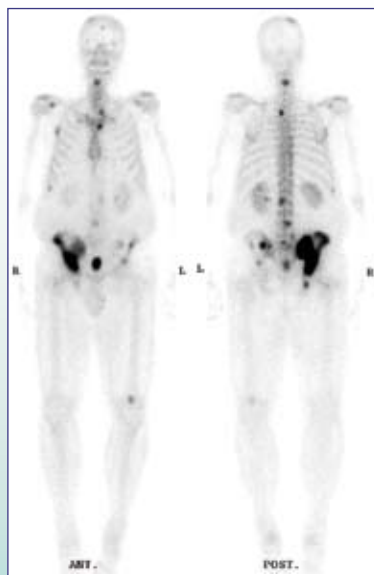
ofwel de afbeeldingscherpte) van nucleaire afbeeldingen is over het algemeen aanzienlijk lager dan die van radiologische opnamen. Geef aan wat hiervan de belangrijkste oorzaak is. Betrek daarbij het principiële verschil in beeldvorming bij de nucleaire opnamen in vergelijking met gewone röntgenfoto's. 2. Waarom wordt scintigrafie dan toch veelvuldig toegepast? Aan de hand van bovenstaande en andere vragen komt er een interactieve, inleidende discussie op gang over de basisprincipes van het vak.



Figuur 2. Een normaal technetium-99m hydroxymethyle diphosphonate (^{99m}Tc -HDP) total-body scintigram als voorbeeld voor het basisprincipe nucleaire geneeskunde.

Voorbeeld casus skeletscintigrafie: botmetastasen

Bij het basisblok 'Zintuigen, Hersenen en Beweging II' wordt een casus over het pathologische skeletscintigram behandeld. Naar aanleiding van klinische gegevens (figuur 3) wordt de

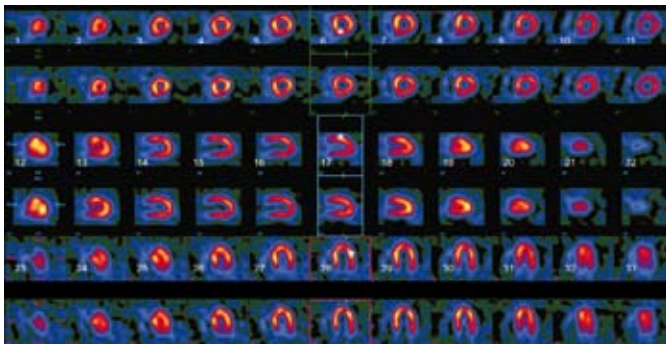


Figuur 3. Klinische gegevens: Man, 56 jaar. Kortgeleden werd prostaatcancer ontdekt. Bij bloedonderzoek werd toen een fors verhoogd Prostaat Specifiek Antigeen (PSA) gevonden. Dit is verdacht voor metastasering. Er wordt een skeletscintigram aangevraagd ter beoordeling van eventuele skeletmetastasering.

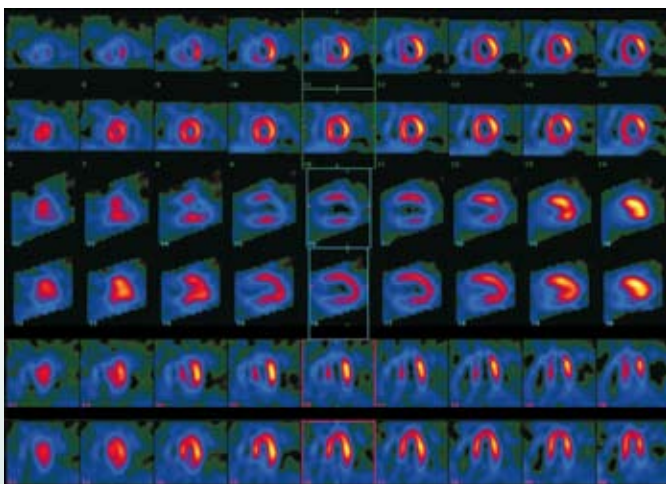
studenten gevraagd het pathologische beeld te vergelijken met het normale scintigram en de verschillende 'hotspots' aan te geven en de lokalisaties te beschrijven. Tevens wordt ingegaan op de klinische indicaties voor skeletscintigrafie en het begrip pathologische fractuur en de meest gangbare behandeling hiervan.

Voorbeeld casus myocardperfusiescintigrafie: detectie perfusiestoornissen

Bij het blok 'Hart en grote vaten' wordt aan de hand van klinische informatie en uitleg over de fysiologische en farmacologische inspanningstesten, een normaal en een pathologisch myocardperfusiescintigram behandeld (figuren 4 en 5). Ook hier wordt het normale onderzoek met een pathologisch voorbeeld vergeleken. Studenten moeten de verschillende zijden van het linkerventrikel in de drie



Figuur 4. Klinische gegevens: Man, 61 jaar. Blanco voorgeschiedenis. Sinds 3 weken pijn op de borst. Bij inspanning wordt de pijn niet uitgelokt. De cardioloog vraagt een myocardperfusiescintigrafie aan. Dit onderzoek toont een normaal fysiologisch beeld.



Figuur 5. Klinische gegevens: Man, 82 jaar. Bekend met nicotine-abusus, hypercholesterolemie en diabetes mellitus. Sinds 2 maanden krijgt patiënt tijdens het wandelen af en toe heftige krampende pijn op de borst. In rust zakt de pijn langzaam weg.

doorsnedenrichtingen aanwijzen en zij moeten de verschillen tussen de rust- en inspanningsopnamen benoemen. Ook komt het verschil tussen infarct en ischaemie aan de orde.

Co-assistentenschap nucleaire geneeskunde

Co-assistenten kunnen in jaar 5 en 6 van hun opleiding kiezen voor een 6 weken durend keuze co-schap beeldvorming. Die periode is opgedeeld in 3 stages van elk 2 weken. Elke co-assistent maakt een keuze uit de diverse stagemogelijkheden: CT, Magnetische Resonantie Imaging (MRI), spoedeisende hulp/conventioneel, echografie, kindergeneeskunde of nucleaire geneeskunde, en sinds kort zelfs radiotherapie. Dit co-schap is thans dermate populair dat alle stages vrijwel altijd opgevuld worden. Per jaar telt de divisie Beeld van het UMCU momenteel ongeveer 120 co-assistenten. Zo lopen er gedurende een groot deel van het jaar co-assistenten mee op de afdeling nucleaire geneeskunde.

Co-assistenten hebben de beschikking over een eigen computer met alle mogelijkheden voor het digitaal bekijken van onderzoeken. Actieve participatie is het uitgangspunt. Co-assistenten bekijken een onderzoek en laten dit superviseren door een arts-assistent. Bovendien zien zij, conform de klinische afdelingen, de voor therapie geplande patiënten. Daarnaast zijn er vaste onderwijsmomenten, onder leiding van een onderwijsassistent. Ook de klinische besprekingen zijn onderwijsmomenten voor de co-assistenten.

Ter optimale lering is het co-assistentenschap zo opgezet dat de studenten 's ochtends onderzoeken bekijken en 's middags studeren. Van de studenten wordt onder andere verwacht, dat ze 18 verschillende casus kort uitwerken. Drie van deze casus presenteren ze tijdens het zogenaamde heilig uur (dagelijkse presentatie van interessante casuïstiek).

Verdiepingsopdracht

Co-assistenten krijgen tijdens het co-schap nucleaire geneeskunde tevens een verdiepingsopdracht, die zij aan het eind van de stage moeten presenteren. Vaak omvat deze opdracht een beknopte literatuurstudie over een bepaalde nucleaire onderzoekstechniek en het gehanteerde onderzoeksprotocol. Verschillen en overeenkomsten met ons protocol worden vergeleken. Daarnaast vindt er een interne validatie plaats door middel van klinische follow-up van een aantal jaren. Er wordt daarbij o.a. gekeken naar de accuratesse van de onderzoekstechniek en de plaatsbepaling binnen de beeldvorming in brede zin. Tevens wordt er bepaald of het protocol volstaat of dat er bepaalde aanpassingen dienen te worden verricht. De uitkomst van de verdiepingsopdracht behelst voor de afdeling een interne kwaliteitcontrole. Zo is er door een co-assistent onlangs onderzoek gedaan naar bijschildklierscintigrafie, mét en zonder echografie van de hals, voor de detectie van bijschildklieradenomen. Hierbij kwam naar voren dat de combinatie van beide onderzoeken, zoals die ook gehanteerd wordt door de endocrinologen in ons ziekenhuis, een meerwaarde blijkt te hebben ten opzichte van echografie of bijschildklierscintigrafie alleen.

Semiarts-stage


Behalve het reguliere co-schap is het mogelijk dat studenten gedurende 3 maanden een zogeheten bijzondere semiarts-stage (BSAS) nucleaire geneeskunde doen in het laatste jaar van hun opleiding (schakeljaar). In die hoedanigheid draaien zij mee als jongste arts-assistent. De BSAS kan ook gecombineerd worden met 3 maanden wetenschappelijk onderzoek (combi-stage). In de praktijk is een BSAS vaak een opstap naar de opleiding nucleaire geneeskunde.

Samenvatting

Sinds de integratie van het onderwijs nucleaire geneeskunde

en radiologie binnen het huidige geneeskundecurriculum van het UMCU, is er bij studenten en co-assistenten in toenemende mate interesse voor de nucleaire geneeskunde met een grote toename van het aantal co-assistenten. Bovendien heeft dit onderwijs-offensief er reeds toe geleid dat meerdere van onze huidige collega's in het land via deze weg enthousiast geworden zijn voor ons mooie vak.

Referenties

1. van Schaik JPJ, ten Cate ThJ, van der Graaf Y. Een beeld zegt meer dan duizend woorden: radiologie verdient prominere plaats in de opleiding. Medisch Contact. 2004;59:1346-8 

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.



iSOFT Radiology: Snelheid en Kwaliteit in Nucleaire Geneeskunde

De afgelopen jaren groeit het aantal radiologische verrichtingen sterk in Nederland. Stijgingen van meer dan 10% zijn geen uitzonderingen en in het aantal Sanderspunten zien we zelfs stijgingen van 150%. Ook het aantal te diagnosticeren beelden is de afgelopen jaren explosief gegroeid. Gelijktijdig verandert de complexiteit van de zorgvraag. De discipline ontwikkelt zich: nieuwe behandelmethoden dienen zich in een snel tempo aan hetgeen grote flexibiliteit van de clinicus en de radioloog verlangt.

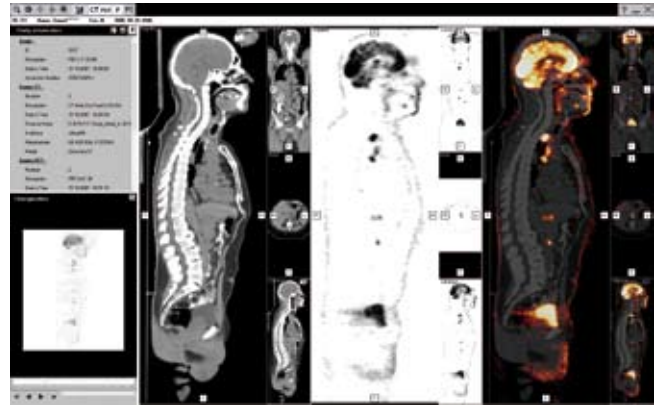
iSOFT Radiology - de opvolger van RADI - speelt in op deze continue verandering in de radiologische discipline. Deze procesgeoriënteerde softwareoplossing is speciaal afgestemd op de eisen van de hedendaagse radiologie. De oplossingen voor nucleaire geneeskunde, radiotherapie en radiologie zijn dusdanig ontwikkeld dat deze direct bijdragen aan een efficiënte organisatie en communicatie op uw radiologieafdeling. Met iSOFT Radiology heeft u volledig controle over uw proces, waardoor de patiëntveiligheid binnen de zorgketen significant verbetert.

Toekomstbestendige oplossingen

Het belangrijkste doel van het Radiologisch Informatiesysteem (RIS) is een efficiënte en patiëntveilige ondersteuning van het radiologisch werkproces. De nieuwe QualityManager-module verhindert bijvoorbeeld dat er onderzoeksaanvragen zonder gerechtvaardigde indicatie worden uitgevoerd. Met iSOFT Radiology kunt u de structuur en het procesverloop binnen de radiologische afdeling – over meerdere locaties – precies weergeven en waar nodig optimaliseren. Bij deze optimalisatie wordt u geholpen door een speciaal ontwikkelde analyzer die uw managementinformatie in beeld brengt.

Door de uitgebreide configuratiemogelijkheden van de orderformulieren worden overbodige onderzoeken voorkomen en wachttijden verkort. Deze orderformulieren zijn zodanig ingericht dat uw medewerkers zich volledig op hun kerntaak kunnen concentreren. De werkdruk daalt, met name voor de ondersteunende functies. Samen met een goed geïntegreerd PACS, ongeacht van welke leverancier, kan de radioloog vanuit een workstation onderzoeken beoordelen en verslaan. Het PACS wordt integraal met een digitaal dicteersysteem in de workflow van iSOFT Radiology opgenomen.

iSOFT



Interdisciplinaire data-uitwisseling

Met de ordermodule kan het radiologisch onderzoek vanuit iedere aan het ZIS gekoppelde werkplek worden aangevraagd. Desgewenst zorgt iSOFT voor een naadloze integratie met applicaties op andere afdelingen, om een optimale interdisciplinaire data-uitwisseling te realiseren. Ook externe (huis)artsen kunnen radiologisch onderzoek aanvragen en uitslagen of beelden ontvangen. Alle betrokken partijen worden daarnaast direct geïnformeerd over gewijzigde of geannuleerde afspraken.

DemoNavigator

Nieuw is de DemoNavigator, een speciaal ontwikkelde module om het interdisciplinair overleg voor te bereiden en te leiden. Met de DemoNavigator kunt u alle informatie van een patiënt (beelden, vorige onderzoeken, aantekeningen e.d.) aan een demonstratielijst toevoegen en deze overzichtelijk presenteren tijdens patiëntbesprekingen.

Overzicht van de mogelijkheden:

- Afspraak- en uitslagennavigator
- Workflowondersteuning
- Geïntegreerde managementinformatie.
- Digitale opdrachten-, beelden- en uitslagencommunicatie
- QualityManager
- DemoNavigator

Meer informatie over iSOFT Radiology? Neem contact op met iSOFT: 071-52 56 789 of via salesoffice@isofthealth.com

I-131 Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Cancer - optimal treatment with maximal outcome -

coördinatoren	participerende centra	patiëntenaantal
dr. A.N.A van der Horst-Schrivers Prof. dr. T.P.Links dr. A.H. Brouwers dr. T.T.H. Phan dr. A. Muller Kobold	8 centra in Nederland	144

Patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom (papillair en folliculair) worden behandeld met een (bijna) totale thyreoïdectomie. Bij het merendeel van deze patiënten wordt deze thyreoïdectomie gevolgd door een ablatieve behandeling met ¹³¹I om het restant schildklierweefsel te verwijderen en de sensitiviteit en specificiteit van het thyreoglobuline (Tg) als tumormarker gedurende de follow-up te verbeteren. Voor de ablatie behandeling is een hoge TSH spiegel vereist (TSH > 25 mE/L) wat in de praktijk bereikt wordt door het onttrekken van schildklierhormoon (na de thyreoïdectomie wordt geen schildklierhormoon substitutie gegeven). Het toedienen van recombinant TSH (rhTSH) is een alternatief, waarbij patiënten geableerd kunnen worden in een euthyreote staat. De vraag is of de ablatie behandeling in onttrokken staat even effectief is vergeleken met ableren in euthyreote staat maar dan in combinatie met rhTSH.

Hierover zijn een beperkt aantal studies gepubliceerd. De belangrijkste prospectieve studie bij 64 patiënten was gebaseerd op een non-inferiority framework, die niet optimaal werd uitgevoerd, omdat er slechts respectievelijk 21 and 24 patiënten in beide groepen geïncludeerd werden. Duidelijk is wel dat de ablatie behandeling met rhTSH voordelen heeft wat betreft de kwaliteit van leven en socio-economische factoren. Tevens wordt de blootstelling aan radioactiviteit verlaagd, omdat hypothyreoïdie wat de renale klaring van ¹³¹I verlaagd, vermeden wordt.

In de Nederlandse CBO consensus wordt ableren in onttrokken staat als gouden standaard aanbevolen echter is ableren in combinatie met rhTSH een alternatief (www.oncoline.nl)

Het doel van deze prospectieve multicenter studie is om vast te stellen of het ablatiesucces bij patiënten met een gedifferentieerd schildklier carcinoom die geableerd worden met rhTSH stimulatie even goed is als de ablatie behandeling bij het onttrekken van schildklierhormoon. De cijfers over het ablatie succes van de verschillende centra verschillen maar in goed overleg, gebaseerd op de literatuur, is afgesproken dat


een 80% ablatie succes als goed te beschouwen is. Hierbij zal een standaard dosis van 3.7 GBq (100 mCi) ¹³¹I gebruikt worden. Er zullen 144 patiënten worden geïncludeerd met een gedifferentieerd schildklier carcinoom (T1-3, N0-1, M0). Deze patiënten zullen na 2 injecties van 0.9 mg rhTSH, 3.7 GBq ¹³¹I toegediend krijgen. Negen maanden na de ablatie behandeling zal het primaire eindpunt bepaald worden, namelijk of de ablatie behandeling succesvol is geweest. Een succesvolle ablatie behandeling wordt gedefinieerd als: een rhTSH gestimuleerd Tg <1ng/ml (zonder TgAb), een negatieve rhTSH diagnostische whole body scan en een niet afwijkende echo hals. Door gebruik te maken van de zogenaamde stopping rule wordt na elke patiënt een interim analyse uitgevoerd. Hierdoor wordt het aantal te includeren patiënten beperkt en dus haalbaar. Naast het ablatie succes zal verder gekeken worden naar de invloed van rhTSH op botmarkers en zal gekeken worden naar de jodiumexcretie in de urine bij patiënten met een jodiumbeperkt dieet.

Inmiddels zijn de eerste patiënten in het UMCG geïncludeerd.

De verantwoordelijke onderzoekers zijn: dr. A.N.A. van der Horst-Schrivers (UMCG), Prof. Dr. T.P. Links (UMCG)

De studie coördinator is: Mevr. L. Stoffer (UMCG)

Deelnemende centra: University Medical Center Groningen, Nijmegen University Medical Center, Leiden University Medical Center, Maastricht University Medical Center, University Medical Center Utrecht, Academic Medical Center Amsterdam, Meander Medical Center Amersfoort, VU University Medical Center

Verdere informatie kunt u opvragen via dr. A.N.A. van der Horst-Schrivers (a.n.a.van.der.horst@int.umcg.nl) of Prof. dr. T.P. Links (t.p.links@int.umcg.nl) 

Principles and Practice of PET and PET/CT

Wahl, Richard L; Beanlands, Robert S, ISBN-10: 0-7817-7999-5, ISBN-13: 978-0-7817-7999-9

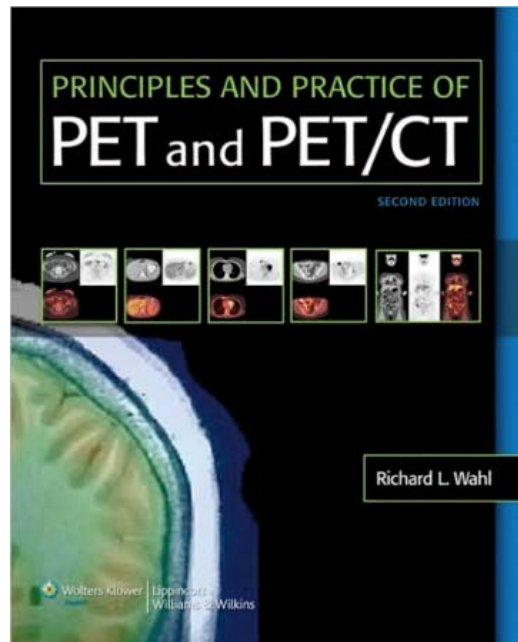
Sinds de introductie van PET/CT scanners is er veel veranderd in de PET technologie en het gebruik van de PET scan in de praktijk. "Principles and Practice of PET and PET/CT" geeft in grote lijnen deze veranderingen weer.

Onder andere worden strategieën besproken, waarbij het meest optimaal gebruik wordt gemaakt van de integratie van PET en CT om tot een "one-stop" diagnose te komen bij kanker, hartziekten, neurologische aandoeningen, psychiatrische aandoeningen, infectie, inflammatie en vele andere aandoeningen.

De gereviseerde versie van dit boek, dat in 2009 gepubliceerd werd, geeft een up-to-date overzicht van alle aspecten van PET en PET/CT. Met betrekking tot enkele subthema's, zoals therapie respons monitoring van lymfomen, is het boek echter al min of meer gedateerd, door de snelle progressie die op dit gebied gemaakt is in het afgelopen jaar.

Toch is dit boek een nuttige bijdrage aan elke nucleair geneeskundige bibliotheek, met name voor nucleair geneeskundigen in opleiding. Vooral het hoofdstuk over "image artifacts, normal variants and pitfalls", is mijns inziens erg waardevol.


Bezitters van de vorige editie zullen dit een welkome revisie vinden, mede gezien de vele mooie en gedetailleerde PET/CT fusie plaatjes in kleur, alsook vanwege de nieuwe hoofdstukken over het gebruik van de CT en PET/CT image fusie. En daarnaast ook vanwege de nieuwe hoofdstukken over imaging van de



nieren, infectie en de ontwikkelingen op het gebied van amyloid imaging.

Maar wanneer je je meer wilt verdiepen in een (sub) onderwerp is een veel gedetailleerder boek of diepergaande literatuur nodig. De aangereikte literatuurverwijzingen in dit boek kunnen een goed startpunt zijn voor verdere verdieping.

Filiz Celik

nucleair geneeskundige,
Deventer Ziekenhuis, Deventer 

Isala klinieken

Siert Knollema, *Nucleair Geneeskundige*

Ad Oostdijk, *Nucleair Geneeskundige*



De Isala klinieken zijn een fusie ziekenhuis tussen het voormalige ziekenhuis de Weezenlanden en het Sophia ziekenhuis en op dit moment gelokaliseerd op 2 locaties in Zwolle. Dit grootste niet-academische ziekenhuis van Nederland heeft circa 5300 medewerkers en 1000 bedden. De afdeling nucleaire geneeskunde is als één van de weinige afdelingen aanwezig op de beide locaties.

Weezenlanden

Het Isotopenlaboratorium, zoals de afdeling destijds genoemd werd, is in het ziekenhuis de Weezenlanden opgericht in de jaren zestig door de klinisch chemicus Jan Otten en de radioloog Ruud de Raad. Stoffer Reiffers werd als klinisch fysicus aangetrokken om de afdeling te leiden en deed ook verslaglegging. In 1993 werd de nucleaire geneeskunde verzelfstandigd en losgemaakt uit de radiologie en al snel hierna kwam de eerste nucleair geneeskundige Dyde Huysmans werken binnen het ziekenhuis. Zij werd opgevolgd door Jaap Kuyvenhoven. Vanaf 1996 wordt de eerste van drie dubbelkops SPECT camera's aangeschaft in het kader van een meerjaren vervanging- en investeringsplan.

Sophia ziekenhuis

In 1969 werd een begin gemaakt met het Isotopenlaboratorium van het Sophia ziekenhuis door de klinisch chemicus Bert de Cock. Na diens overlijden in 1983 werkte Gerard Samson, een fysisch chemicus, als nucleair specialist. Anneke Engelage was als eerste dokter verbonden aan de afdeling en zij werd als internist omgeschoold tot nucleair geneeskundige. In 1995 volgde Ad Oostdijk uiteindelijk Gerard op.

Isala klinieken

In 1998 fuseren het Sophia ziekenhuis en ziekenhuis de Weezenlanden tot de Isala klinieken. De Isala klinieken zijn op dat moment gevestigd over 2 locaties. Stoffer Reiffers fungeert vanaf dat moment als organisatorisch hoofd, terwijl Anneke Engelage de medisch manager is. Ad Oostdijk is de andere nucleair geneeskundige. In 2003 werd Siert Knollema als derde nucleair geneeskundige aangenomen. Vanaf 2005 is Siert het medisch en organisatorisch hoofd van de afdeling nucleaire geneeskunde en heeft Stoffer zijn oorspronkelijke rol als klinisch fysicus weer op zich genomen.

Op het moment van fusie bestaat het camera park uit 4 dubbelkops gamma camera's en 3 enkel kops gamma camera's. In 2005 wordt een belangrijke vernieuwing ingezet met de aanschaf van één van de eerste PET/CT's in Nederland. Daarnaast worden twee enkel kops gamma camera's vervangen door een SPECT/CT (Infinia Hawkeye).

Na de samensmelting formuleert de maatschap een aantal speerpunten voor de toekomst:

1. Verbetering van de reguliere zorg
2. Verbetering van Regiozorg
3. Opleiding
4. Innovatie
5. Research

Na de fusie tot de Isala klinieken was er een fusie afdeling ontstaan welke de nodige uitdaging verschaftte, gezien de verdere professionalisering en schaalvergroting werden er andere eisen gesteld aan elke medewerker en dit heeft geleid tot een aanzienlijke verjonging van de afdeling nucleaire geneeskunde. Anno 2010 werken er op de afdeling nucleaire geneeskunde 20 MNW-ers en 2 senior MNW-ers,

5 secretaresses, 1 schoonmaakster, 1 Physician assistant in opleiding, 2 klinisch fysici, 1 staffunctionaris en een Resultaat Verantwoordelijke Eenheid (RvE) manager die het organisatorisch management voor het grootste gedeelte op zich neemt en overlegt met de voorzitter van de RvE nucleaire geneeskunde (Siert Knollema). Sinds 2010 is er binnen het ziekenhuis gekozen voor deze nieuwe structuur waarbij de 'dokter in the lead' is.

In 2008 wordt een experimentele SPECT/64 slice CT aangeschaft voor de cardiologie. Hiermee heeft de afdeling een Europese primeur in handen waarbij een gecombineerde en geavanceerde camera voor cardiologische onderzoeken wordt aangeschaft. Deze camera wordt dit jaar opgewaarderd naar een combinatie tussen de eerste klinische digitale solid state gamma camera en een 64 slice CT in Nederland. De nucleair geneeskundigen volgen een uitgebreide training op het gebied van cardiale CT's en verslaan vanaf dat moment de cardiale CT in combinatie met de SPECT resultaten waardoor een geïntegreerd verslag komt over de anatomie en fysiologie van het hart, waarbij er in overleg met de cardioloog ook een gericht advies wordt gegeven aan de aanvragende dokter. Deze kwaliteitsslag leidt tot een enorme verbetering van de diagnostiek en het aantal aanvragen neemt navenant toe.

De afdeling nucleaire geneeskunde van de Isala klinieken verricht basis nucleaire geneeskunde voor 3 ziekenhuizen en geavanceerde zorg voor 7 ziekenhuizen en heeft een supra-regionale functie voor een aantal onderzoeken. De afdeling nucleaire geneeskunde kende de afgelopen jaren een forse productie groei.



Maatschap

De maatschap nucleaire geneeskunde was voor de fusie alleen op de locatie Sophia gelokaliseerd. Sinds de fusie is de maatschap, vrijgevestigd, werkzaam in de gehele Isala klinieken. In 2009 is de maatschap gefuseerd met Jaep de Boer en Henk Stevens waardoor de maatschap op dit moment werkzaam is in 5 ziekenhuizen. Daarnaast is een aantal nucleair geneeskundigen ook verbonden met het Deventer ziekenhuis. Eind 2009 is de maatschap uitgebreid met een zesde nucleair geneeskundige, Piet Jager, waardoor er een kwaliteitsslag wordt gemaakt vooral op het gebied van research.

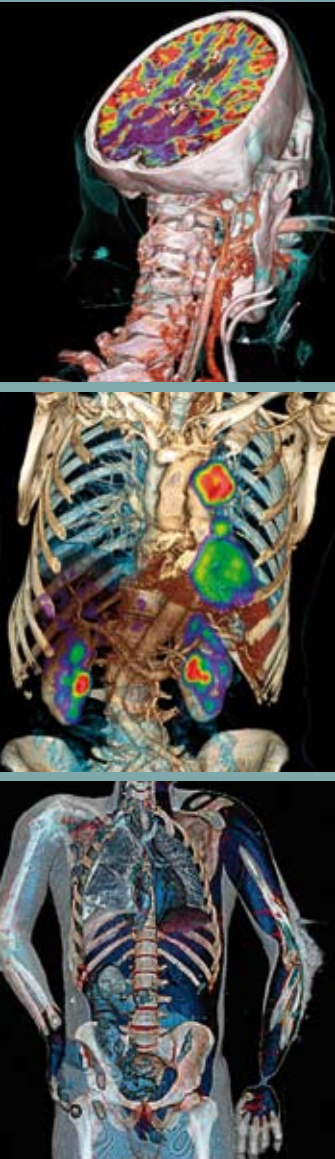
Opleidingen

De afdeling nucleaire geneeskunde participeert in verschillende opleidingen. Jaarlijks worden 4 tot 6 MBRT stagiaires begeleid die de 20 weekse stage op de afdeling volgen. Ook doen frequent een aantal MBRT-afstudeerders hun onderzoek binnen de afdeling. Daarnaast participeert de afdeling in de opleiding tot klinisch fysicus en tot cardioloog. En binnenkort zal de stage opleiding voor de opleiding tot nucleair geneeskundige samen met het UMCG worden aangevraagd. Ook is de afdeling 2 jaar geleden begonnen met de opleiding van physician assistant (PA) in de nucleaire geneeskunde. Dit zal er toe moeten leiden dat er op termijn een aantal dokter-gebonden taken worden overgenomen door een PA. Een tweede physician assistant moet er voor zorgen dat er op termijn een continue zorg door PA's kan worden gegarandeerd. De (stage)opleiderstaken voor de NGIO en de PA komen voor rekening van Ad. De afdeling heeft daarnaast een arts-onderzoeker die onderzoek doet naar de cardiologische beeldvormingstrategieën.

Toekomst

Op dit moment wordt er rondom de locatie Sophia een volledig nieuw ziekenhuis gebouwd, dat in 2013 zal worden opgeleverd. In dit nieuwe ziekenhuis is rekening gehouden met 5 SPECT/CT's waarvan minimaal 2 nieuw mogen worden aangeschaft, een nieuwe PET/CT en de mogelijkheid voor een tweede PET/CT of een PET/MRI. Daarnaast ligt er een verzoek om ook op de cardiologie afdeling een geavanceerde cardio SPECT/CT te plaatsen, die tussen de eerste hart hulp en de CCU gesitueerd wordt zodat de dienstverlening verder kan worden geoptimaliseerd. In het nieuwe ziekenhuis zijn er verder 2 therapiekamers die geschikt zijn voor alle gangbare therapieën. Ook zal er een nieuw hot-lab worden gebouwd en is er de ambitie van een eigen cyclotron. Het ligt op termijn voor de hand om met de afdeling radiologie te komen tot één afdeling beeldvormende techniek. 

Een nog snellere en nauwkeurigere diagnose?



Biograph mCT: diagnostiek tot op celniveau

De Biograph mCT is een hybride scanner die de eigenschappen van een high-end PET en high-end CT optimaal integreert. Het systeem is uitermate geschikt voor complexe oncologische, cardiologische en neurologische vraagstellingen. Door de hoge gevoeligheid is het PET-systeem in staat tot acquisitietijden van 5 minuten voor een Whole Body onderzoek (1 min/bedstap). Het systeem levert ook een substantiële FDG-besparing: de dosis kan tot gemiddeld 100 MBq worden teruggebracht. Hiermee worden de exploitatiekosten van uw PET/CT scanner aanzienlijk gereduceerd. De CT is uit te voeren met 40, 64 of 128 slices. De tunneldoorsnede is standaard 78 cm en dus zeer geschikt voor radiotherapie en draagt sterk bij aan patiëntencomfort.



Bureau NVNG

Secretariaat: Locatie B42,
Postbus 8213,
3503 RE Utrecht
Telefoon: (030) 291 99 39

Fax: (030) 291 99 58
Email: info@nvng.nl
Internet: www.nvng.nl

Nieuwe leden

Ir. R.M. Schasfoort
Werkadres:
St. Anna Ziekenhuis
Afdeling Klinisch Fysica
Bogardeind 2
5664 EH GELDROP

E.D.M. Bakker
Werkadres:
VU medisch centrum
Afd. Nucleaire Geneeskunde & PET
research
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM

Drs. B.F. Bulten
Werkadres:
Slingeland Ziekenhuis
Afdeling Interne Geneeskunde
Kruisbergseweg 25
7009 BL DOETINCHEM

Ir. M.C.M. Lagerweij
Werkadres:
Isala Klinieken, Locatie Sophia,
kamer R 0.21

Afdeling Klinisch Fysica
Postbus 10400
8000 GK ZWOLLE

Nieuwe donateur

Guerbet Nederland B.V.
Contactpersoon: dhr. J.K. Quellhorst
Avelingen West 3A
4202 MS GORINCHEM

Adreswijziging

Dr. M.P.M. Stokkel
Werkadres:
Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Plesmanlaan 121
1066 CX AMSTERDAM

Drs. M. Heijne
Werkadres:
Zaans Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 210
1500 EE ZAANDAM

Ir. A.N. de Jong
Werkadres:
Amphia Ziekenhuis, Locatie Molengracht

Afdeling Klinische Fysica
Molengracht 21
4818 CK BREDA

Drs. N.C. Veltman
Werkadres:
Jeroen Bosch Ziekenhuis, Locatie Groot
Ziekengasthuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 90153
5200 ME 'S HERTOGENBOSCH

Dr. R.B.T. Verkooijen
Nieuwe werkadressen:
1. Catharina Ziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 1350
5602 ZA EINDHOVEN
2. Elkerliek Ziekenhuis, locatie Helmond
Wesselmanlaan 25
5707 HA HELMOND

Beëindiging lidmaatschap

Dr. S.H. The, Helmond
Drs. R.A.J. Kuiper



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: Hendrik Harders,
Penningmeester: Wim Dankkaart
Secretaris: Suzanne Lansbergen

Overige bestuursleden

Herma Hemelt-Vaanholt (Echografie),
Cocky Heemskerk (Radiologie), Guus
Veenendaal (Radiotherapie), Geert

Schuur (Nucleaire Geneeskunde),
Jo Duvivier (Kwaliteit), Bart Klein
(Straling), Peter Kappert (MRI)

Verenigingsfunctionarissen

Govert Bos, Eveline Geers,
Sija Geers-van Gemeren,
Mia van Hoeven, Meiske van der
Ploeg, Linda van Ree, Marloes
Zeeman

Nascholing 2011

Nascholing 1: 22 maart en 22 september
Nascholing 2: 14 april en 1 november

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2010

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
L.deGeus-Oei@nuclmed.umcn.nl

Redactie

mw. B. Bosveld
mw. drs. F. Celik
Dr. J.A. van Dalen
Dr. E. van de Garde
Drs. A.W.J.M. Glaudemans
mw. prof. dr. I. Goethals
mw. prof. dr. ir. M. de Jong
mw. dr. ir. L.J.M. Rijks
J. de Swart
mw. J. Tjoa
Drs. F.A. van der Weel

Redactieraad

Prof. dr. F.J. Beekman
Prof. dr. O.C. Boerman
Prof. dr. J. Booiij
Prof. dr. E.F.I. Comans
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
Prof. dr. P.H. Elsinga
Prof. dr. ir. M. 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. P.P. van Rijk
Prof. dr. G.J.J. Teule
Dr. R.A. Valdés Olmos

Bureau redactie

Yvonne van Pol-Houben
T 0475 60 09 44
E nucleaire@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Sandra Geraedts
T 0475 59 74 21
E. sandra@kloosterhof.nl

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
E marie-jose@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 32

Nummer 3 24 september 2010
Nummer 4 22 december 2010

Verschijningsdata, jaargang 33

Nummer 1 25 maart 2011
Nummer 2 24 juni 2011
Nummer 3 23 september 2011

Aanleveren kopij, jaargang 33

Nummer 1 1 januari 2011
Nummer 2 1 april 2011
Nummer 3 1 juli 2011
Nummer 4 1 oktober 2010

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Cursus- en Congresagenda

2010

International Cancer Imaging Society Society Meeting and 10th Annual Teaching Course

4 – 6 October, 2010. Edinburgh, Scotland. www.icimagingociety.org.uk/meetings/2010edinburgh/registration.html

Opening van het GMP radiofarmaca productielaboratorium

5 October, 2010. Amsterdam, Netherlands. www.VUmc.nl

Symposium Het afhandelen van stralingsincidenten door de geneeskundige

08 October, 2010. Leiden, The Netherlands. www.boerhavenet.nl

EANM'10

9 – 13 October, 2010. Vienna, Austria. www.eanm.org

Mini Symposium Radiation Detection and Medical Imaging

19 October, 2010. Delft, The Netherlands. www.rrr.tudelft.nl/rdm

Technologist PET/CT Course, advanced

13 – 14 November, 2010. Vienna, Austria. www.eanm.org

ISNS 2010. 7th International Sentinel Node Society Meeting

18 – 20 November, 2010. Pacifico Yokohama, Japan. www2.convention.jp/isns2010/

EANM/ESTRO Educational Seminar on PET in Radiation Oncology

20 – 21 November, 2010. Vienna, Austria. www.eanm.org

Wetenschappelijke Bijeenkomst NVNG

26 November, 2010. Isala Klinieken, Locatie Sophia, Zwolle

Ledenvergadering NVNG

26 November, 2010. Isala Klinieken, Locatie Sophia, Zwolle

RSNA 2010

28 November – 4 December, 2010. Chicago, USA. www.rsna.com

Clinical PET/CT Course, advanced

2 – 4 December, 2010. Vienna, Austria. www.eanm.org

2011

SPECT-CT EN PET-CT: Functionele beeldvorming van de toekomst

7- 9 May, 2011. Luxemburg. www.belnuc.be/nl/luxembourg-2011/luxembourg-2011-overview

ICNC10

15 – 18 May, 2011. Amsterdam, The Netherlands. www.escardio.org/congresses/ICNC10/Pages/welcome.aspx

ESGAR 2011

21 – 24 May, 2011. Venice, Italy. www.esgar.org

ASNC 2011

8 – 11 September, 2011. Denver, USA. www.asnc.org

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijziging in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats worden doorgegeven. Adreswijziging moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden door gegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen voor het door geven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de 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

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



QUADRAMET®

Samarium [^{153}Sm] Lexidronam injection
METASTATIC BONE PAIN

distributed by IBA

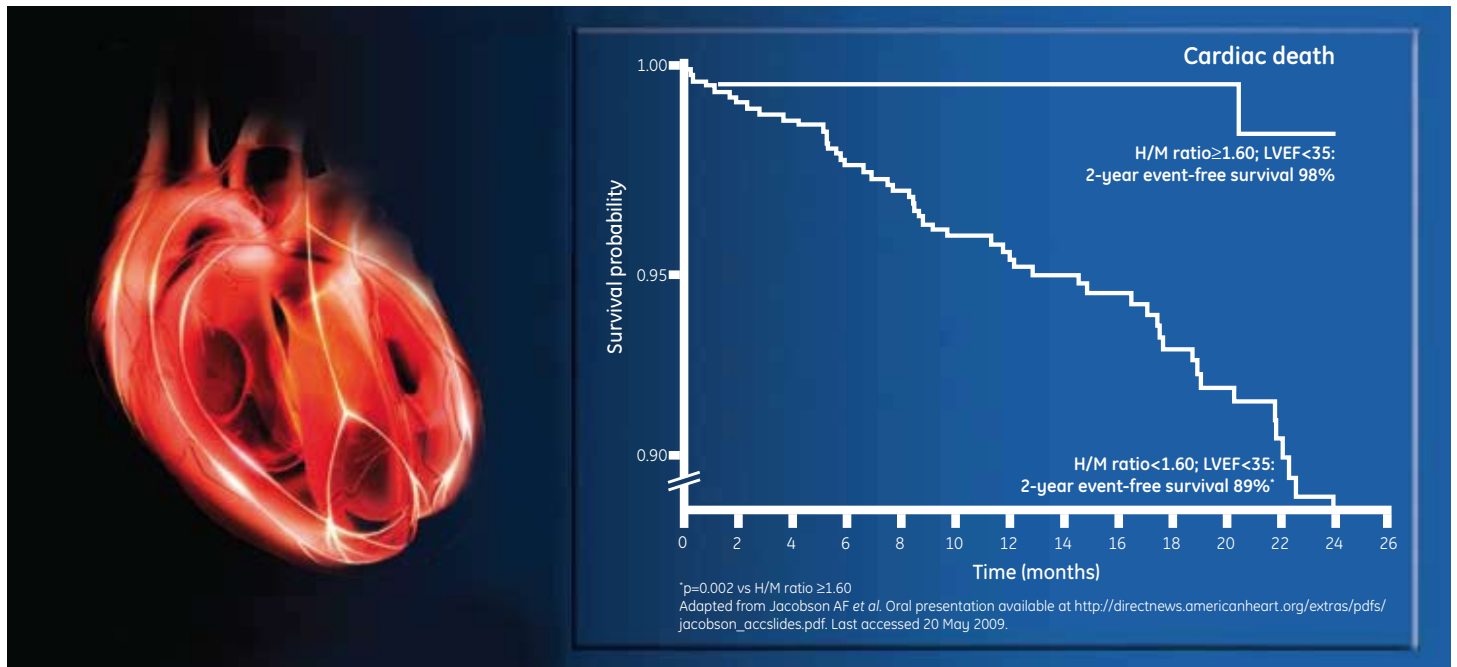
www.cisbio.com
www.iba-worldwide.com



Changing Heart Failure Risk Assessment

AdreView is a powerful diagnostic imaging agent providing an additional insight into heart failure:¹

- Assesses cardiac sympathetic innervation
- May predict heart failure progression, arrhythmias and cardiac death
- May provide additional prognostic information over LVEF
- May help patients' risk-stratification and clinicians' management decisions



Heart/Mediastinum ratio: Ratio of total heart uptake of AdreView measured as radioactive counts per imaging pixel, to the same measurement in a region without specific uptake of AdreView, i.e. the upper mediastinum.

1. Jacobson AF et al. Oral presentation available at http://directnews.americanheart.org/extras/pdfs/jacobson_accslides.pdf. Last accessed 20 May 2009.



PRESCRIBING INFORMATION AdreView, 74 MBq/ml solution for injection Please refer to full national Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Indications and approvals may vary in different countries. Further information available on request. **PRESENTATION** Vials containing 74 MBq/ml Iobenguane (¹²³I) at calibration date and hour. Available pack size: 37 to 740 MBq. **DIAGNOSTIC INDICATIONS**

- Diagnostic scintigraphic localisation of tumours originating in tissue that embryologically stems from the neural crest. These are pheochromocytomas, paragangliomas, chemodectomas and ganglioneuromas.
- Detection, staging and follow-up on therapy of neuroblastomas.
- Evaluation of the uptake of Iobenguane. The sensitivity to diagnostic visualisation is different for the listed pathological entities. Pheochromocytomas and neuroblastomas are sensitive in approx. 90% of patients, carcinoids in 70% and medullary carcinoma of the thyroid (MCT) in only 35%. • Functional studies of the adrenal medulla (hyperplasia) and the myocardium (sympathetic innervation). **DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** For adults the recommended dosage is 80-200 MBq, higher activities may be justifiable. Children under 6 months: 4 MBq per kg body weight (max. 40 MBq), the product must not be given to premature babies or neonates. Children between 6 months and 2 years: 4 MBq per kg body weight (min. 40 MBq). Children over 2 years: a fraction of the adult dosage should be chosen, dependent on body weight (see SPC for scheme). No special dosage scheme required for elderly patients. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Must not be given to premature babies or neonates.

WARNINGS AND PRECAUTIONS This medicinal product contains benzyl alcohol. Benzyl alcohol may cause toxic reactions and anaphylactoid reactions in infants and children up to 3 years old. Administer dose intravenously over several minutes. Monitor the patient constantly during administration as, in theory, Iobenguane uptake in the chromaffin granules may induce a hypertensive crisis due to noradrenaline secretion. Image 24 and 48 hours after administration. Drugs known or expected to

reduce the Iobenguane(¹²³I) uptake should be stopped before treatment (usually 4 biological half-lives). Thyroid blockade is started 24-48 hours before the Iobenguane(¹²³I) is administered and continued for at least 3 days. Blockade by potassium perchlorate is achieved by administration of approx. 400 mg/day. Blockade by potassium iodide, potassium iodate or Lugol solution must be performed with an equivalent of 100 mg of iodine/day. Radiopharmaceuticals should only be used by qualified personnel with appropriate government authorisation and should be prepared using aseptic and radiological safety requirements. **INTERACTIONS** Decreased uptake was observed under therapeutic regimens involving the administration of reserpine, labetalol, calcium-channel blockers (diltiazem, nifedipine, verapamil), tricyclic antidepressives (amitriptyline, imipramine and derivatives), sympathomimetic agents (present in nasal decongestants, such as phenylephrine, ephedrine or phenylpropanolamine), cocaine and phenothiazine. These drugs should be stopped before administration of Iobenguane (¹²³I) (usually for four biological half-lives to allow complete washout). Nifedipine (a Ca-channel blocker) is reported to prolong retention of Iobenguane. **PREGNANCY AND LACTATION** Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation doses to the foetus. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. Only imperative investigations should be carried out during pregnancy, when likely benefit exceeds the risks incurred by mother and foetus. If administration to a breast feeding woman is necessary, breast-feeding should be interrupted for three days and the expressed feeds discarded. Breast-feeding can be restarted when the level in the milk will not result in a radiation dose to a child greater than 1 mSv. **UNDESIRABLE EFFECTS** In rare cases the following undesirable effects have occurred: blushes, urticaria, nausea, cold chills and other symptoms of anaphylactoid reactions. When the drug is administered too fast palpitations, dyspnoea, heat sensations, transient hypertension and abdominal cramps may occur during or immediately after administration. Within one hour these

symptoms disappear. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. For diagnostic nuclear medicine investigations the current evidence suggests that these adverse effects will occur with low frequency because of the low radiation doses incurred. **DOSIMETRY** The effective dose equivalent resulting from an administered activity amount of 200 MBq is 2.6 mSv in adults. **OVERDOSE** The effect of an overdose of Iobenguane is due to the release of adrenaline. This effect is of short duration and requires supportive measures aimed at lowering the blood pressure. Maintain a high urine flow to reduce the influence of radiation. **INSTRUCTIONS FOR USE** Swab stopper with suitable disinfectant before removal of dose, then store at 2-8°C, use within one working day **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** GE Healthcare Limited, Little Chalfont, UK. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Subject to medical prescription (POM). **UK MARKETING AUTHORISATION NUMBER** PL 00221/0140. **DATE OF REVISION OF TEXT** 31 March 2009.

Adverse events should be reported. Reporting forms and information can be found at www.yellowcard.gov.uk. Adverse events should also be reported to GE Healthcare.

GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, England HP7 9NA www.gehealthcare.com

© 2009 General Electric Company – All rights reserved. GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company.

AdreView is a trademark of GE Healthcare Limited.

06-2009 JB3737/OS UK