

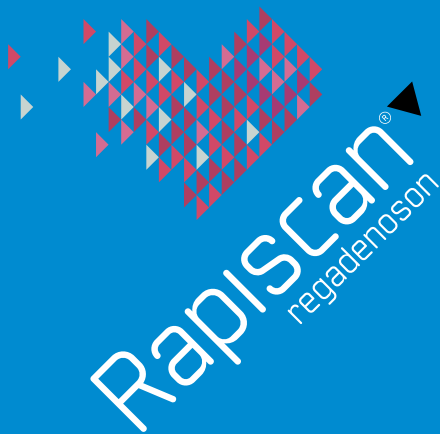
36e jaargang 2014 nummer 2 issn 1381 - 4842

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

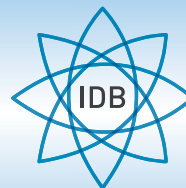


Oratie Hendrikse

¹³¹I-therapie bij katten



Rapiscan
regadenoson



IDB Holland bv
From Atom to Image

Now this won't take a minute...



Rapiscan is the only standard dose, infusion pump-free, selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging.

- ▶ Administer Rapiscan as a full 10 sec IV injection
- ▶ Flush immediately with 5 ml saline
- ▶ Deliver radiotracer 10-20 seconds after saline flush

Stress simplified by design

RAPISCAN[®] ▼ (regadenoson)
ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

PRESCRIBERS SHOULD READ THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC) Rapiscan vials contain regadenoson (400 microgram solution for injection). Indication: Pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging in adult patients which are unable to undergo adequate exercise stress. Dosage and Administration: Each 5 mL vial contains 400 micrograms regadenoson, which is injected over 10 seconds into a peripheral vein followed by 5 mL saline (0.9% sodium chloride) solution flush. The radiopharmaceutical should be administered 10-20 seconds after saline injection. The same catheter may be used for Rapiscan and the radiopharmaceutical. Patients should avoid consumption of any products containing methylxanthines (e.g. caffeine) as well as any medicinal products containing theophylline for at least 12 hours before Rapiscan administration. When possible, dipyridamole should be withheld for at least two days prior to Rapiscan administration. Contra-indications: Hypersensitivity to active substance or excipients; patients with second or third degree AV block or sinus node dysfunction who do not have a functioning artificial pacemaker; unstable angina that has not been stabilised with medical therapy; severe hypotension; decompensated heart failure. Precautions: Rapiscan has the potential to cause serious and life-threatening reactions. Continuous ECG monitoring should be performed and vital signs monitored at frequent intervals until ECG parameters, heart rate and blood pressure have returned to pre-dose levels. Aminophyl-

line may be administered by slow intravenous injection to attenuate severe and/or persistent adverse reactions to Rapiscan. Fatal cardiac arrest, life-threatening ventricular arrhythmias, and myocardial infarction may result from the ischaemia induced by pharmacologic stress agents like regadenoson. Adenosine receptor agonists including regadenoson can depress the sinoatrial (SA) and AV nodes and may cause first, second or third degree AV block, or sinus bradycardia. Adenosine receptor agonists including regadenoson induce arterial vasodilation and hypotension. The risk of serious hypotension may be higher in patients with autonomic dysfunction, hypovolemia, left main coronary artery stenosis, stenotic valvular heart disease, pericarditis or pericardial effusions, or stenotic carotid artery disease with cerebrovascular insufficiency. Adenosine receptor agonists may cause bronchoconstriction and respiratory compromise. For patients with known or suspected bronchoconstrictive disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma, appropriate bronchodilator therapy and resuscitative measures should be available prior to Rapiscan administration. Regadenoson stimulates sympathetic output and may increase the risk of ventricular tachyarrhythmias in patients with a long QT syndrome. This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. However, the injection of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution given after Rapiscan contains 45 mg of sodium. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet. Undesirable effects: Adverse reactions in most patients were mild, transient (usually resolving within 30 minutes) and required no medical intervention. Rapiscan may cause myocardial ischaemia, hypotension leading to syncope and transient ischaemic attacks, and SA/AV node block requiring intervention. Aminophylline may be used to attenuate severe or

persistent adverse reactions. Very common adverse events reported were dyspnoea, headache, flushing, chest pain, electrocardiogram ST changes, gastrointestinal discomfort, and dizziness. Common adverse events reported were paraesthesia, hypoaesthesia, dysgeusia, angina pectoris, atrioventricular block, tachycardia, palpitations, other ECG abnormalities including electrocardiogram QT corrected interval prolonged, hypotension, throat tightness, throat irritation, cough, vomiting, nausea, oral discomfort, back, neck or jaw pain, pain in extremity, musculoskeletal discomfort, hyperhidrosis, malaise, and asthenia. See SPC for details of other undesirable effects. Presentation: One carton contains a single vial of Rapiscan (400 micrograms regadenoson in 5mL solution for injection). Price: Please see your local distributor. ATC code: C01EB21. Legal Classification: UR. Marketing authorization holder: Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd, Regent's Place, 338 Euston Road, London, NW1 3BT, United Kingdom. Marketing authorization number: EU/1/10/643/001 Date of preparation: April 2012.

IDB Holland is the exclusive distributor in The Netherlands

IDB Holland bv	Phone: +31 (0)13 507 9558
Weverstraat 17	Fax: +31 (0)13 507 9912
5111 PV Baarle-Nassau	E-mail: sales@idb-holland.com
The Netherlands	Internet: www.idb-holland.com

Date of preparation: April 2012 RPS EU 12-009

For more information please visit www.rapiscan-mpi.com

Rapiscan is a registered trademark of Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd ©2012 Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd. All rights reserved RPS EU 12-010

ORATIE

De beeldspraak van het geneesmiddel
Prof. dr. N.H. Hendrikse 1240

PROEFSCHRIFT

Magnetic resonance imaging in
¹⁶⁶Ho liver radioembolization
Dr. G. van de Maat 1247

Imaging of Hepatic Hypervascular
Tumors & Clinical Implications
Dr. M. Bieze 1251

Studying biomarkers in populations
at genetic and clinical high risk for
psychosis
Dr. M.B. de Koning 1253

Imaging neurophysiology of human
sexuality using positron emission
tomography
Dr. Hieu Kim Huynh 1255

Nuclear Medicine Strategies to Image
Infectious and Inflammatory Diseases
Dr. A.W.J.M. Glaudemans 1256

Strategies for Gastrin Releasing Peptide
Receptor targeted imaging in Prostate
Cancer
Dr. G. Carlucci 1260

DIENST IN DE KIJKER

Faculteit Diergeneeskunde Ugent,
Merelbeke (België) 1262

CURSUSEVALUATIE

Society of Nuclear Medicine and
Molecular Imaging Midwinter
Meeting 2014 1266

Beyond FDG:
International Symposium on PET
Tracers in Oncology 1266

BOEKBESPREKING

Nucleaire Geneeskunde, 4e druk 1268

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 1270

Congresbezoek

Het jaarlijks congres georganiseerd door de Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) is net achter de rug. Het prettige van congresbezoek is dat je enthousiast terugkomt met nieuwe ideeën. Het is fijn om bij te praten met je collega's, niet alleen van andere onderzoeksgroepen of instituten, maar juist ook met je directe collega's. Een vriend van mij vertelde eens dat hij ervan overtuigd is dat veel deelnemers aan congressen in het buitenland zich ongemakkelijk voelen. Veel van de andere deelnemers ken je immers niet of nauwelijks, en het is soms lastig om aansluiting te vinden bij al bestaande clubjes. Bovendien vinden velen het een stressvolle gebeurtenis om in het openbaar te spreken of vragen te stellen. Tijdens het recente SNMMI congres kon ik inderdaad bevestiging vinden voor zijn ideeën. Veel deelnemers komen met een serieuze blik de zaal binnen en gaan in een uithoekje zitten, om zich heen kijkend in de hoop een bekende te zien of op een andere manier aansluiting te vinden. Ook zijn het vaak dezelfde deelnemers die naar de microfoon lopen om een vraag te stellen of commentaar te leveren. Direct na de sessie zoeken bekenden elkaar op om nog even een handje te schudden en bij te praten. Bovendien zie je dat bij veel deelnemers de glimlach pas op het gezicht verschijnt als het "avondprogramma" start. Mocht u zich de volgende keer ongemakkelijk voelen tijdens uw congresbezoek, dan helpt het te bedenken dat u niet de enige bent. Uit eigen ervaring weet ik dat "exposure in vivo" echt helpt.

Over PET en SPECT onderzoeken bij kleine proefdieren zult u vast en zeker regelmatig iets gelezen of gehoord hebben. Maar wellicht heeft u nog niet zo vaak iets gehoord over skeletscintigrafie bij honden met orthopedische problemen, of over ¹³¹I behandelingen van hyperthyreoïdie bij katten. In Gent hebben ze echter veel ervaring op dit gebied, en de rubriek 'Dienst in de kijker' van dit nummer gunt ons een kijkje in hun keuken.

In deze uitgave van ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is verder uitgebreid aandacht voor de oratie van collega Hendrikse, getiteld 'De beeldspraak van het geneesmiddel'. Hij heeft zijn oratie gehouden op 13 maart 2014 in Amsterdam, ter gelegenheid van zijn benoeming tot hoogleraar klinische radiofarmacologie.

In de vorige editie van ons Tijdschrift stonden in de rubriek 'proefschriften' alleen maar samenvattingen van promoties die in Groningen hadden plaatsgevonden. Hierop nodigden we promotoren en co-promotoren, met name ook van andere instituten, van harte uit om hun promovendi in het zonnetje te zetten door een samenvatting van hun promotieonderzoek in te dienen bij ons Tijdschrift. Bij het lezen van deze editie zult u merken dat aan deze oproep gelukkig gehoor is gegeven.

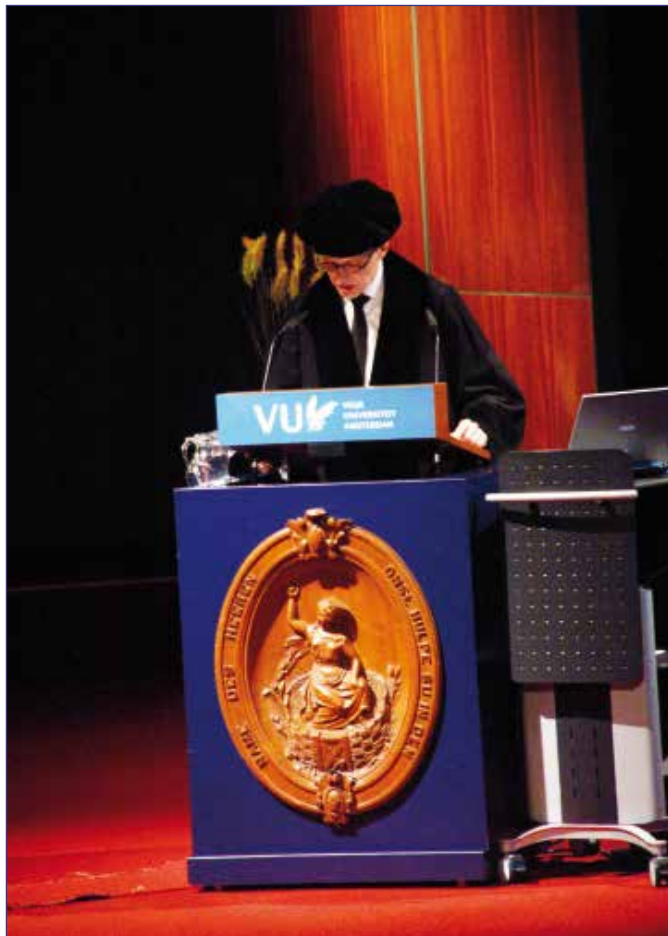


Jan Booij
Hoofdredacteur

Voorplaat: ¹⁸F-Fluoromethylcholine PET-MRI fusie van een grote focale nodulaire hyperplasie (FNH) in de lever (met dank aan R.J. Bennink en M. Bieze, afdeling Nucleaire Geneeskunde en het Gastro-Intestinaal Oncologisch Centrum Amsterdam, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam)

De beeldspraak van het geneesmiddel

Oratie gehouden op 13 maart 2014 door Prof. dr. N.H. Hendrikse ter gelegenheid van zijn inauguratie als hoogleraar Klinische Radiofarmacologie aan VU/VUmc te Amsterdam



Mijnheer de rector, dames en heren,

U kent allen het gezegde "lets tot de verbeelding laten spreken". Dat dit gezegde juist is, blijkt wel uit het feit dat beelden soms meer kunnen zeggen dan woorden. Beelden spraken tot de verbeelding. We zien dat bijvoorbeeld ook terug in de geschiedenis, waar belangrijke gebeurtenissen vaak afgebeeld worden.

Denkt u maar aan het schilderij van Rembrandt van Rijn, getiteld "De anatomische les", geschilderd in 1632. Rembrandt gaf de chirurgijns weer bij een anatomische les op een lichaam van een man, die waarschijnlijk ter dood gebracht was, omdat hij een jas gestolen had. De studenten staan en zitten rondom een tafel, waarop de overleden man ligt, terwijl Dr. Nicolaes Tulp onderwijs geeft.

Door bepaalde gebeurtenissen in vroeger tijden vooral op schildersdoek en in deze tijd vooral op foto vast te leggen, kan de betrokkenheid bij het betreffende onderwerp zienderogen toenemen.

Daarom ook de titel van mijn rede: "De beeldspraak van het geneesmiddel". Door middel van beeldvormende technieken, zoals positron emissie tomografie wil ik u geneesmiddelontwikkeling en onderzoek aanschouwelijk maken.

Binnen het vakgebied van de klinische radiofarmacologie bestuderen we vooral de farmacologie, en de farmacokinetiek van radiofarmaca, ofwel radioactief gelabelde geneesmiddelen. We bestuderen dus enerzijds de wisselwerking en interacties van radioactief gelabelde geneesmiddelen met weefsels en organen (radiofarmacologie), en anderzijds bestuderen we hoe radioactief gelabelde geneesmiddelen door het lichaam verwerkt worden (radiofarmacokinetiek). Vragen als "hoe verdeelt een radiofarmacon zich in het lichaam", "hoe gedraagt het zich", "waar en hoe grijpt een radiofarmacon aan in de mens" zijn vragen, die met behulp van klinisch radiofarmacologisch onderzoek bestudeerd worden. De antwoorden, die deze onderzoeken opleveren verschaffen ons kennis over welk geneesmiddel voor welke ziekten bruikbaar is, in welke doseringen en welke bijwerkingen er mogelijk optreden, wanneer een dergelijk middel aan een patiënt gegeven wordt. Om de radiofarmacologie en farmacokinetiek in het menselijk lichaam te kunnen volgen, maken we gebruik van beeldvormende technieken, zoals positron emissie tomografie.

Omdat klinisch farmacologisch onderzoek de kern vormt van het onderzoek binnen de afdeling Klinische Farmacologie & Apotheek, is de leerstoel Klinische Radiofarmacologie ondergebracht bij genoemde afdeling. Hierbij is er een zeer intensieve samenwerking met de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde.

Positron emissie tomografie

Positron emissie tomografie, ook wel afgekort als PET, is een imaging techniek, waarbij gebruik wordt gemaakt van een radioactief gelabelde stof, ook wel radiofarmacon of tracer genoemd. Farmacologisch en farmacokinetisch gedrag van deze tracers kunnen met beelden in de tijd vastgelegd worden. Daarom is het met PET mogelijk om (patho) fysiologische processen in het lichaam te volgen en zeer vroegtijdig afwijkingen in het lichaam op te sporen. De eerste tracer, die met behulp van PET werd bestudeerd, was fluor-18 gelabeld glucose. Dit radioactief gelabelde suikermolecuul bleek uitstekend geschikt om tumoren te visualiseren in het lichaam, hetgeen tot op de dag van vandaag van grote

klinische betekenis is bij de behandeling van kankerpatiënten. Tumoren gebruiken namelijk door hun hoge celdeling ook veel glucose. Deze tumorcellen nemen daarom graag glucose op. Fluor-18 gelabeld glucose, ook wel afgekort als FDG, wordt ook snel opgenomen door tumorcellen, zodat middels een zogenaamde hotspot te zien is waar een tumor zich bevindt. Wanneer tijdens of ná behandeling met chemotherapie een FDG scan wordt gemaakt, is ook te zien of een tumor gegroeid, verkleind of uitgezaaid is.

Met behulp van FDG PET scans is het voor de oncoloog mogelijk om een objectief oordeel te geven of de ingezette therapeutische behandeling voor de patiënt zinvol is of dat een andere strategie wellicht beter is om de patiënt te behandelen.

Zoals ik hier geschetst heb, heeft FDG PET zich sterk bewezen als onmisbaar klinisch diagnosticum bij de behandeling van patiënten. Echter, ook op andere terreinen lijkt PET een zeer belangrijke bijdrage te leveren. Ik doel hierbij op geneesmiddelontwikkeling, monitoring en targetting van geneesmiddelen.

Bij dergelijk onderzoek is het van groot belang om niet alleen visueel de beelden te beoordelen, maar deze ook te kwantificeren door een kinetisch model te ontwikkelen, dat het gedrag van een radiofarmacon in het lichaam kwantitatief beschrijft. We kunnen dan kwantitatief bepalen waar het geneesmiddel terechtkomt, hoe het opgenomen wordt in tumoren en hoe het radioactieve geneesmiddel zich gedraagt op of in cellen. Hiermee wordt inzicht verkregen in de werkzaamheid van de stof. Ik zou daarbij willen refereren aan de oratie van collega Boellaard getiteld: "Het is van belang te meten wat je ziet en te zien wat je meet".

Tot zover de beschrijving van positron emissie tomografie en de mogelijkheden van deze techniek in het kader van geneesmiddelonderzoek.

Echter, om te begrijpen wat de waarde is van PET voor het geneesmiddelonderzoek, is het noodzakelijk om kort het traject van geneesmiddelontwikkeling te schetsen.

Geneesmiddelontwikkeling

Geneesmiddelonderzoek is een langdurig en kostbaar traject. Bovendien is het risico op falen groot. Het gemiddeld ontwikkeltraject van een nieuw geneesmiddel is 10-15 jaar, terwijl de daarbij behorende kosten gemiddeld 1-2 miljard euro bedragen. Daarbij is de verwachting, dat iedere vijf jaar de kosten zullen verdubbelen. Daarnaast behaalt slechts 1 op de 10.000 moleculen, die in eerste instantie een potentieel geneesmiddel leken te zijn, de eindstreep. Ontwikkeling van vele potentiële geneesmiddelen moet gestopt worden wegens diverse oorzaken, zoals ineffectiviteit of ernstige bijwerkingen. Daarom is het van groot belang dat vroeg in het geneesmiddel ontwikkeltraject al duidelijk is of een nieuw te ontwikkelen geneesmiddel het traject met succes zal doorlopen. Introductie van zogenaamd fase 0 onderzoek

is daarom belangrijk. Gelukkig zien farmaceutische bedrijven steeds meer het nut en de noodzaak van het uitvoeren van fase 0 onderzoek. Imaging van radioactief gelabelde geneesmiddelen met behulp van PET speelt hierin een steeds grotere rol.

First in man/Fase 0 onderzoek als nieuw paradigma in klinische research

Wat is fase 0 onderzoek eigenlijk? Bij dergelijk onderzoek wordt een zeer kleine dosis van slechts 1/100 van de verwachte actieve dosis, met een maximum van 100 microgram toegediend aan een patiënt (microdosing). Het doel van fase 0 onderzoek is uiteraard niet om farmotherapeutische effecten te meten. Daarvoor is de dosering te laag. Met behulp van fase 0 onderzoek is het mogelijk om: 1. het farmacologisch mechanisme van het geneesmiddel te bestuderen; 2. de juiste patiënt te selecteren op basis van aanwezige biomarkers in het lichaam; 3. vast te stellen wat de therapeutische dosering van een potentieel nieuw middel is (door kwantitatieve meting van de receptorbezetting); 4. de biodistributie van geneesmiddelen in verschillende weefsels en organen te bepalen.

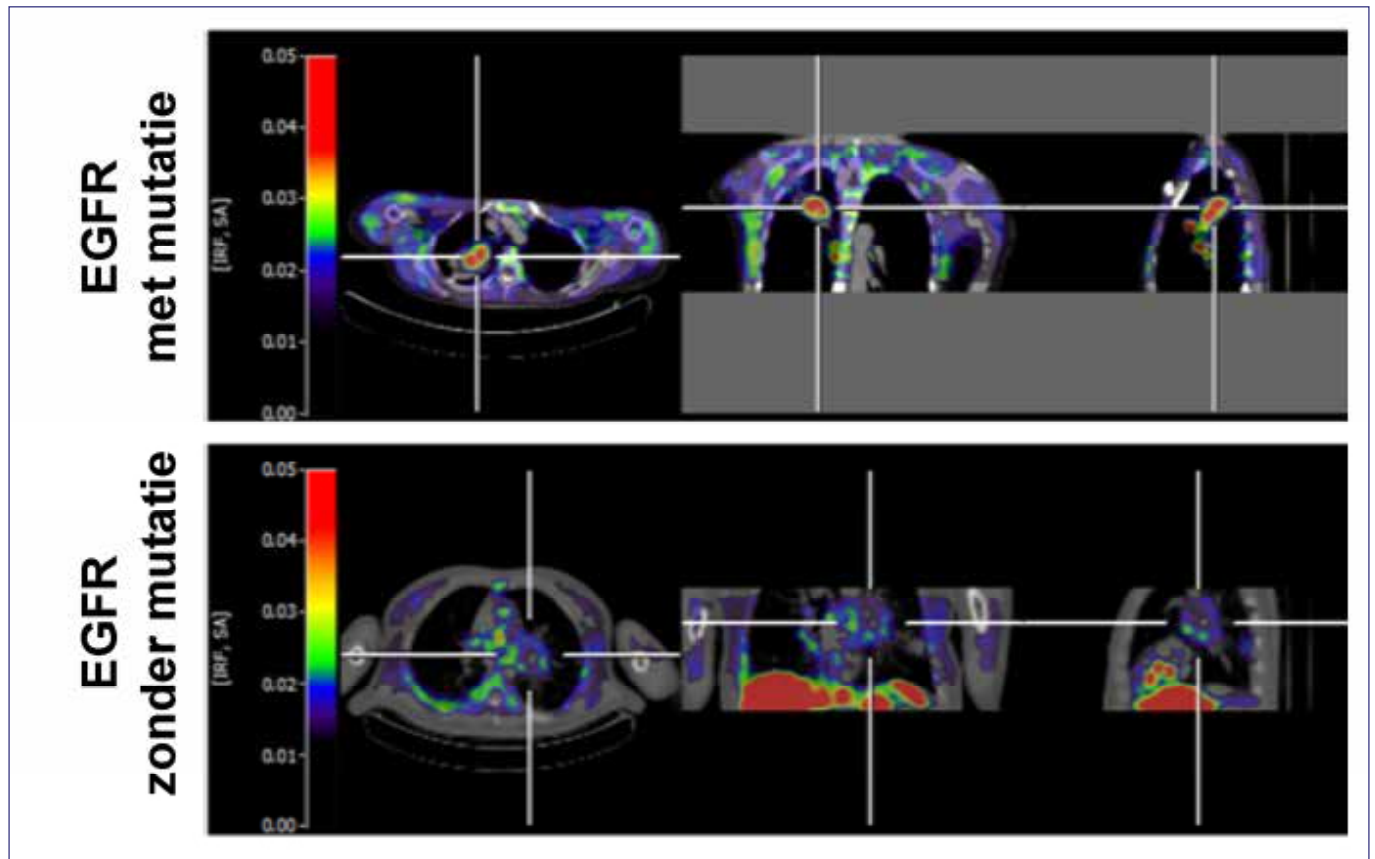
PET is een imaging tool, die bij uitstek geschikt is om dergelijk fase 0 onderzoek uit te voeren. Het zou de kosten en tijd, die gepaard gaan met geneesmiddelonderzoek, drastisch kunnen reduceren. Hierdoor kan een geneesmiddel sneller beschikbaar komen voor klinische behandeling of diagnostiek. Uiteindelijk zal implementatie van fase 0 onderzoek dus moeten leiden tot een efficiëntere en goedkopere ontwikkeling van effectieve en veilige geneesmiddelen. Inmiddels hebben de FDA en EMEA richtlijnen ontwikkeld, die de toepassing van fase 0 onderzoek mogelijk maken.

GMP en radiofarmaca

Aangezien radiofarmaca volgens de Geneesmiddelenwet gedefinieerd worden als geneesmiddel, betekent dit dat zij volgens vigerende GMP richtlijnen gesynthetiseerd worden. Alleen dan kan de kwaliteit van het product en de veiligheid van de patiënt voldoende geborgd worden. Echter, er dient voor gewaakt te worden dat hier een regime wordt toegepast, passend bij een type geneesmiddel, dat slechts in kleine volumina en met een korte houdbaarheid worden toegepast. Het is dan ook onnodig om industriële GMP normen op te leggen bij de productie van radiofarmaca.

Rol van PET in drug targeting studies

PET is een imaging tool, die zeer geschikt is om de farmacokinetiek en farmacologie van radiofarmaca te analyseren. Hierbij kan kwantitatief de affiniteit van een radiofarmacon voor een receptor worden bepaald, hetgeen een aanwijzing kan zijn voor farmacotherapeutische respons. Het volgende voorbeeld kan dit verduidelijken. Bij de behandeling van longkankerpatiënten is het van groot belang dat "epidermal growth factor receptoren" (EGFR) op de tumorcel aanwezig zijn. Alleen dan kunnen



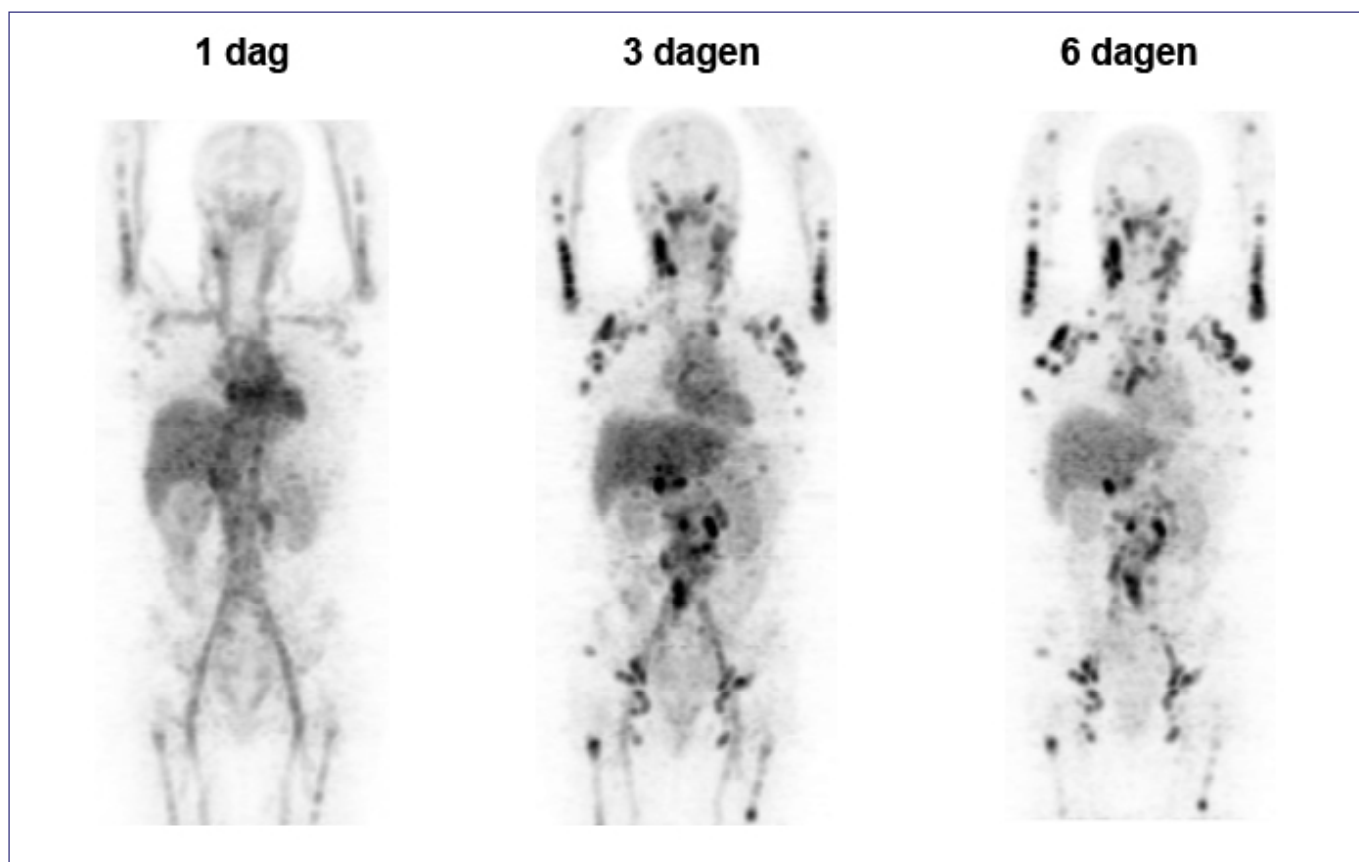
Figuur 1. Opname van ^{11}C -erlotinib (370 MBq , $t_{1/2}=20,3\text{ min}$) in patiënten met niet kleincellig longcarcinoom (links=axiale weergave; midden=coronale weergave; rechts=sagittale weergave). De bovenste afbeelding is een voorbeeld van een patiënt waarbij de gemuteerde vorm van EGFR tot expressie komt. De onderste afbeelding is een voorbeeld van een patiënt die de niet gemuteerde vorm van EGFR tot expressie brengt. De beelden tonen aan dat de opname van ^{11}C -erlotinib in de EGFR gemuteerde tumor significant hoger is dan de opname in de tumor waar EGFR niet gemuteerd is. PET imaging is daarmee een geschikte imaging tool om onderscheid te maken tussen de gemuteerde en de niet gemuteerde EGFR expressie in niet kleincellig longcarcinoom.

bepaalde geneesmiddelen aangrijpen op deze receptor en zo de receptor ook activeren, uiteindelijk leidend tot een farmacologische respons. Dit geneesmiddel kan nog beter en efficiënter aangrijpen op genetisch gemuteerde activerende EGFR receptoren. Toediening van ^{11}C -erlotinib, een radioactief gelabelde tyrosinekinaseremmer (TKI) met affiniteit voor de EGFR receptor, toonde aan dat het radiofarmaca significant beter bond aan EGFR gemuteerde receptoren dan aan niet-gemuteerde EGFR receptoren. De eerstgenoemde groep reageerde klinisch ook beter op erlotinib dan de tweede groep patiënten. Een voorbeeld van "personalized medicine", therapie op maat. Dergelijke resultaten leren dat PET imaging een belangrijke bijdrage kan leveren aan receptor mutatie analyse, waarna adequaat geanticipeerd kan worden om een patiënt zo snel mogelijk de juiste farmacotherapeutische behandeling te geven. Op deze wijze kunnen PET studies een predictieve waarde hebben ten aanzien van de keuze van de juiste farmacotherapie. Momenteel worden ook diverse andere TKI's radioactief gelabeld om de farmacokinetiek en

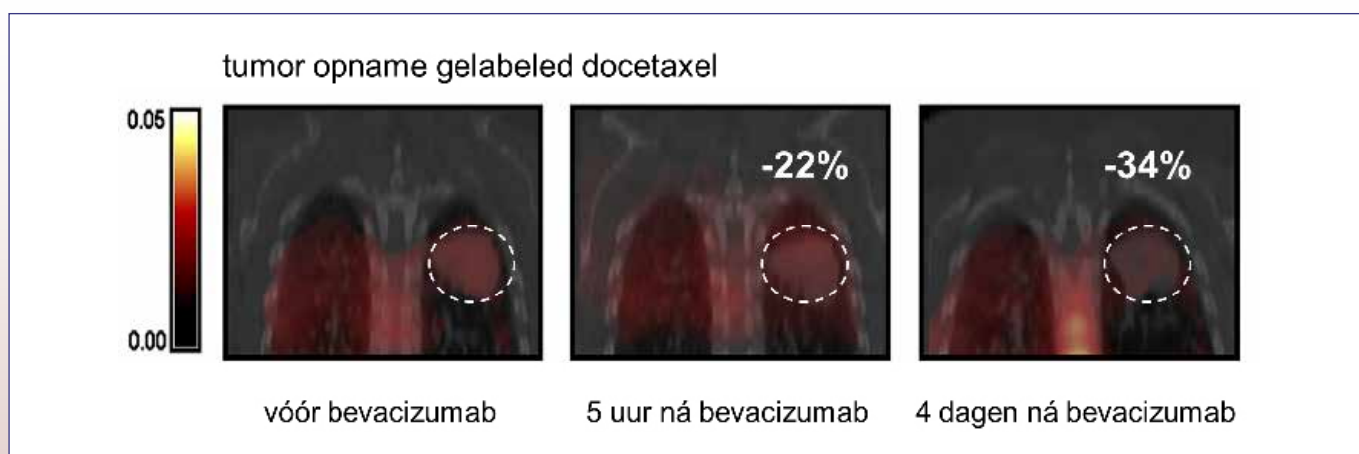
dynamiek van deze radiofarmaca humaan te bestuderen.

Voor monitoring van therapeutische respons worden monoklonale antilichamen radioactief gelabeld. Na labelen van bijvoorbeeld ^{89}Zr -rituximab, een monokonaal antilichaam gericht tegen het antigeen CD20, wordt dit radiofarmaca toegediend aan patiënten met het non-hodgkinlymfoom. Wanneer er binding zichtbaar is van dit middel aan tumoren, betekent dit dat er binding is aan CD20 antigeen. De conclusie die hieruit getrokken kan worden is dat behandeling van deze patiënten met rituximab geïndiceerd is. Op deze wijze kan zo vroeg mogelijk in het behandeltraject van dergelijke patiënten de juiste therapeutische keuze gemaakt worden. Opnieuw een voorbeeld van "personalized medicine".

Co-medicatie kan de farmacokinetiek van geneesmiddelen beïnvloeden. Met behulp van PET studies kan het effect van co-medicatie gemeten worden, zoals blijkt uit het volgende voorbeeld. In de literatuur wordt gehypothetiseerd dat



Figuur 2. Voorbeeld van opname op verschillende tijdstippen na intraveneuze toediening van het monoklonaal antilichaam ^{89}Zr -rituximab (37 MBq, $t_{1/2} = 78,4$ uur) in een patiënt met non-hodgkinlymfoom. Door de relatief lange halfwaardetijd van ^{89}Zr kan de kinetiek gedurende langere tijd gevolgd worden. De localisatie van tumoren is goed zichtbaar, doordat de tumoren het antigeen CD20 tot expressie brengen. ^{89}Zr -rituximab bindt hier specifiek aan. Omdat binding van antilichamen aan antigenen een langzaam proces is, wordt de binding specifiek naarmate de tijd verstrijkt. Zes dagen na toediening van ^{89}Zr -rituximab is de opname in tumoren specifiek dan één dag na toediening. Specifieke opname van ^{89}Zr -rituximab in de tumoren toont aan dat de therapiekeuze voor behandeling met het monoklonaal antilichaam rituximab voor deze patiënt een juiste keuze is.



Figuur 3. Visualisatie van de effecten van co-medicatie op de opname van geneesmiddelen. De opname van ^{11}C -docetaxel in de tumor was significant lager in áánwezigheid van bevacizumab dan in áfwezigheid van dit monoklonaal antilichaam. PET lijkt een geschikte imaging tool te zijn om de effecten van co-medicatie te bestuderen en op die manier het juiste geneesmiddel doseringsschema te bepalen bij de therapeutische behandeling van patiënten.

bevacizumab bloedvaten, die in tumorweefsel chaotisch georganiseerd zijn, weer kan normaliseren, zodat er min of meer weer een normaal bloedvatstelsel ontstaat. Als het bloedvatstelsel genormaliseerd is, zou daardoor ook het aanbod van medicatie aan tumorweefsel beter verlopen. Dus als bevacizumab samen met een chemotherapeuticum aangeboden wordt aan een tumor, wordt het chemotherapeuticum beter opgenomen, hetgeen leidt tot een betere tumor respons. Echter, PET imaging onderzoek liet het tegendeel zien. Nadat bevacizumab gegeven was aan een longkankerpatiënt, is kort daarna het radioactief gelabelde chemotherapeuticum ^{11}C -docetaxel toegediend. De opname van het radioactieve docetaxel in de tumor was significant lager in áánwezigheid van bevacizumab dan in áfwegigheid van dit monoklonaal antilichaam. De voorbeelden in figuur 1, 2 & 3 laten zien wat de kracht is van PET imaging voor farmacotherapeutische behandeling van de juiste patiënt, met het juiste geneesmiddel, in de juiste dosering, en in het juiste doseringsschema.

Opleiding en Onderwijs

Voor verdere ontwikkeling van het vakgebied klinische radiofarmacologie is goed onderwijs absoluut noodzakelijk. Alleen daardoor kan voldoende deskundigheid op het gebied van radiofarmacologie en radiofarmacie gewaarborgd worden. Het is dan ook van het grootste belang dat er voldoende aandacht geschonken wordt aan radiofarmacologie en radiofarmacie, zowel in het universitaire curriculum voor farmaciestudenten als in het ELOZ programma voor ziekenhuisapothekers in opleiding. Dit om te voorkomen dat vacatures voor ziekenhuisapothekers met specialisatie radiofarmacie nóg moeilijker ingevuld kunnen worden, dan nu al het geval is. Gelukkig worden er momenteel vanuit de Special Interest Group Radiofarmacie initiatieven ontplooid om het vak van de radiofarmacologie en radiofarmacie ook in te passen in de masteropleiding van farmaciestudenten. Bovendien vinden er nu intensieve overleggen plaats om het onderwijs tot het verkrijgen van het zogenaamde niveau 4 diploma, beter aan te laten sluiten op de kennis en vaardigheden, die noodzakelijk zijn in de dagelijkse praktijk. Verder is het óók van het allergrootste belang, dat een gezamenlijk overleg tussen de besturen van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisfarmacie (NVZA) een adequate invulling geeft aan de zogenaamde manpowerplanning van radiofarmaceuten. Dit is absoluut noodzakelijk om ook in de toekomst voldoende kwantiteit en kwaliteit ten aanzien van radiofarmacie te waarborgen.

Toekomstvisie

Ik hoop, dat ik u heb laten zien wat de rol en de waarde is van PET imaging bij fase 0 onderzoek én bij *personalized medicine*. Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, kan fase 0 PET onderzoek snel antwoord geven op vragen met betrekking tot de farmacologie en farmacokinetiek

van het geneesmiddel. Het is dan ook van groot belang, dat dergelijk onderzoek een significante plaats krijgt in het traject van geneesmiddelonderzoek. Ook kan het bijdragen aan een juiste patiëntselectie, zodat patiënten zo snel mogelijk de optimale farmacotherapeutische behandeling op maat ontvangen. Als klinisch radiofarmacologische onderzoeksgroep willen we ons de komende jaren dan ook vooral focussen op deze twee genoemde pijlers. Echter, om dit te kunnen realiseren, zal een adequate infrastructuur onontbeerlijk zijn. Helaas zijn er ziekenhuizen, die besluiten om hotlabs te sluiten, omdat aanpassing van dergelijke hotlabs niet kosteneffectief zou zijn. Maar we moeten ons realiseren dat hotlabs een absoluut noodzakelijk onderdeel zijn in de keten van klinisch radiofarmacologisch en radiofarmaceutisch onderzoek én behandeling van patiënten. Om fase 0 onderzoek in de toekomst verder gestalte te geven, is samenwerking op zowel nationaal als internationaal niveau van groot belang. Op nationaal niveau is er al een goede samenwerking op het gebied van klinisch radiofarmacologisch onderzoek tussen het VUmc, de universitaire medische centra van Groningen en Nijmegen, en farmaceutische bedrijven. Er zijn inmiddels diverse zeer succesvolle gezamenlijke initiatieven ontplooid.

Ook op internationaal terrein is er de intentie om de samenwerking te intensiveren. Het European Advanced Translational Research InfraStructure, afgekort EATRIS, is een Europees platform, dat universitaire centra helpt om geneesmiddelen en andere medische producten te ontwikkelen en uiteindelijk op de markt te brengen. Eind vorig jaar heeft de voorzitter van de Europese Commissie, de heer Barroso, de goedkeuring van EATRIS als Europese organisatie voor translationeel medisch onderzoek ondertekend. Een belangrijk aandachtsgebied binnen EATRIS is imaging. Omdat de coördinatie van EATRIS plaatsvindt vanuit Amsterdam, biedt dit in de toekomst kansen voor VU en VUmc om op het gebied van klinisch radiofarmacologisch onderzoek een belangrijke rol te blijven vervullen. Belangrijk is hierbij ook het voornemen van het VUmc om een Imaging Instituut te bouwen.

Tot slot

Mijnheer de rector, dames en heren, aan het einde gekomen van mijn oratie, heb ik de behoefte om een aantal mensen persoonlijk te bedanken voor de steun en het vertrouwen, die zij mij altijd hebben gegeven. Maar allereerst wil ik God danken. Vanuit mijn christelijk geloof wil ik vorm geven aan het doen van wetenschappelijk onderzoek. Wetenschap en geloof vormen weliswaar een spanningsveld, dat ik óók ervaar. Maar behalve dat spanningsveld, is die combinatie naar mijn mening ook complementair aan elkaar. Eén van mijn stellingen, behorend bij mijn proefschrift, dat ik destijds verdedigde, luidt: "Natuurwetenschappelijke kennis geeft ons inzicht in Gods schepping". Deze stelling geeft voor mij tot op de dag van vandaag de relatie tussen geloof en wetenschap

weer. Zo wil ik ook invulling geven aan mijn hoogleraarschap.

Het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU Medisch Centrum wil ik hartelijk danken voor het vertrouwen, dat u in mij hebt gesteld om de nieuwe leerstoel Klinische Radiofarmacologie binnen de afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek te bekleden. Dank ook aan de leden van de benoemingsadviescommissie, die mijn voordracht voor deze leerstoel positief gesteund hebben.

Vele anderen hebben mij gevormd tot wie ik ben. Allereerst wil ik mijn ouders noemen. Jullie hebben mij altijd de ruimte gegeven om de keuzes te maken, die ik wilde en daar hebben jullie ook altijd achter gestaan. Steun en belangstelling gaven en geven jullie altijd op jullie eigen manier. Daarvoor wil ik jullie hartelijk dank zeggen en ik ben daarom ook heel blij, dat jullie hier vandaag zijn.

Ook mijn schoonmoeder wil ik danken voor alles wat zij voor mij betekend heeft en nog steeds betekent. Samen met mijn schoonvader, die tijdens zijn leven actief was in het wetenschappelijk onderzoek als technisch natuurkundige, hebt u mijn belangstelling voor wetenschappelijk onderzoek verder aangewakkerd.

Op dit moment denk ik ook aan mijn goede vriend, Martin Gunter. Hij was blij toen hij van mijn benoeming tot hoogleraar hoorde en was hier graag aanwezig geweest vandaag. Maar hij heeft de strijd tegen zijn ziekte verloren en is helaas recent overleden. Ditty, ik ben ontzettend blij dat jij hier vandaag wel aanwezig bent.

Medewerkers en collega-stafleden van de afdeling Klinische Farmacologie & Apotheek wil ik bedanken voor jullie collegialiteit en goede sfeer op de afdeling. In het bijzonder wil ik het hoofd van de afdeling KFA, Noortje Swart bedanken. Je hebt een ongelofelijke hoeveelheid werk verzet om deze leerstoel binnen de afdeling Klinische Farmacologie & Apotheek ook daadwerkelijk te realiseren. Maar het is gelukt en daar ben ik je dankbaar voor.

Medewerkers van de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, in het bijzonder Otto Hoekstra, Adriaan Lammertsma en Guus van Dongen. Allen hebben jullie voor mij een belangrijke en onmisbare bijdrage geleverd


aan mijn loopbaan als ziekenhuisapotheker en vooral recent als hoogleraar klinische radiofarmacologie. Ik wil jullie allen daarvoor hartelijk dank zeggen.

Binnen het onderzoek leveren promovendi en studenten een zeer belangrijke bijdrage. Hen wil ik dan ook bedanken voor de bijdrage, die ieder geleverd heeft in het klinisch radiofarmacologisch onderzoek tot nu toe. Ik wil in dit verband graag noemen Idris Bahce, Wouter Mellema, Femke Froklage, Rogier Lange en Rob ter Heine (werkzaam in Meander Medisch Centrum te Amersfoort), Dannis van Vuurden, Sophie Veldhuijzen van Zanten, Myra van Linde en Lemonitsa Mammatas. Zij doen klinisch onderzoek naar de farmacologische aspecten van diverse radiofarmaca bij verschillende oncologische ziekten en hopen daar in de toekomst op te promoveren.

Mijn verdere familie en vrienden, die altijd een gezonde dosis belangstelling voor mijn vakgebied hebben getoond. Ik dank jullie voor jullie belangstelling om hier vandaag aanwezig te zijn.

Lieve Marnix, Judith en Alexander. Hier staat een dankbare en trotse vader. Trots ben ik op jullie wie jullie zijn als persoon. Op jou Marnix, als we weer eens een boom op kunnen zetten over welk onderwerp dan ook. Maar ook hoe je op zoek bent naar nieuwe wegen wat betreft werk en studie. Ook zijn we erg blij met de komst van Hanna in ons gezin. Trots ben ik op jou Judith voor de gedrevenheid en doorzettingsvermogen om te bereiken wat je wilt bereiken. Je bent een ontzettend harde werker. Ik ben ervan overtuigd dat het je gaat lukken. En op jou Alexander, als je tijdens de zwemwedstrijden je pr weer hebt verbeterd en daar heel enthousiast over kunt zijn, of als je een prachtig stuk hebt gespeeld op de piano.

Lieve Arianne, voor jou zijn de laatste woorden van mijn rede. We kennen elkaar al jaren en hebben al vele mooie momenten met elkaar beleefd. Ook naar deze dag hebben we samen toegeleefd. Ik dank jou voor al je liefde, je warmte en je steun, die je me hebt gegeven tot op dit moment. Ik ben ervan overtuigd, dat ik zonder jouw steun hier nooit had gestaan. Ik hoop dat we nog vele jaren samen van vele mooie momenten mogen genieten, samen met onze kinderen.

Ik heb gezegd! 

NIEUW:
XOFIGO® BIJ DE BEHANDELING VAN mCRPC

voor volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom,
symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.¹



Verlengt het leven.¹ Gericht op botmetastasen.¹

3,6

maanden
langere overleving
met Xofigo®

HR = 0,70
(95% BI: 0,58 – 0,83)¹

- 3,6 maanden overlevingswinst^{§1,2}
- Significante overlevingswinst in chemo-naïeve en post-docetaxel subgroepen^{§2}
- Uitstel van eerste skeletgerelateerde event met 5,8 maanden^{§1}
- Minder bijwerkingen t.o.v. placebo²
- Toename kwaliteit van leven t.o.v. placebo²

Tijd voor meer

 **Xofigo®**
radium Ra 223 dichloride

§Ten opzichte van placebo.

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.
L.NL.SM.02.2014.0601



Dr. G. van de Maat

4 april 2013,
Universiteit Utrecht

Promotores:
Prof. dr. ir. M.A. Viergever
Prof. dr. M.A.A.J. van den Bosch

Co-promotor:
Dr. C.J.G. Bakker

Magnetic resonance imaging in ^{166}Ho liver radioembolization

Intra-arteriële radioembolisatie is een minimaal-invasieve therapie voor de behandeling van primaire levertumoren of levermetastasen, die kan worden toegepast als chirurgische resectie van de betreffende tumoren niet mogelijk is. Bij radioembolisatie worden microscopisch kleine radioactieve bolletjes, zogenaamde microsferen, toegediend aan de lever via een katheter die is gepositioneerd in de leverslagader. De microsferen worden vervolgens meegevoerd met de bloedstroom en lopen uiteindelijk vast in het vaatbed van de lever. Doordat tumoren over het algemeen hun bloedtoevoer vooral aan de leverslagader onttrekken, terwijl gezond leverweefsel vooral wordt gevoed vanuit de poortader, is de verwachting dat de meeste microsferen zullen vastlopen in en rond de tumoren, met als gevolg dat vooral tumorweefsel wordt bestraald en gezond leverweefsel wordt gespaard. Deze biodistributie is in grote mate bepalend voor de effectiviteit en veiligheid van radioembolisatie. Daarom is het van essentieel belang om na toediening te kunnen meten waar de microsferen zijn terechtgekomen en hun stralingsdosis hebben afgegeven. Voor de microsferen die thans in de kliniek worden gebruikt, namelijk microsferen beladen met yttrium-90 (^{90}Y), is het meten van deze biodistributie echter een groot probleem. Alhoewel door middel van *single photon emission computed tomography* (SPECT), gebruikmakend van de vrijkomende *brehmsstrahlung*, en door middel van *positron emission tomography* (PET), een globale indruk verkregen kan worden van de verdeling van de microsferen in de lever, zijn de gevoeligheid en het oplossend vermogen van deze twee afbeeldingstechnieken niet voldoende om te bepalen wat de exacte stralingsdosis op de tumoren is geweest. Met name vanwege dit gebrek aan de mogelijkheid van biodistributiemetingen, is binnen het Universitair Medisch Centrum Utrecht in de afgelopen jaren een nieuw type microsfeer ontwikkeld: met holmium-166 (^{166}Ho) beladen poly (L-lactic acid) microsferen, verder afgekort als Ho-MS. Dit type microsfeer heeft als groot voordeel dat het eigenschappen bezit die het mogelijk maken om met verscheidene medische beeldvormende technieken de verdeling van de microsferen in de lever in kaart te brengen. Ho-MS zenden namelijk gedurende het radioactieve verval, naast β -deeltjes benodigd voor de radiotherapie, ook γ -fotonen uit welke gebruikt kunnen worden om kwantitatieve SPECT beelden te maken met een hogere resolutie dan mogelijk is met *brehmsstrahlung* SPECT.

Daarnaast zijn Ho-MS sterk paramagnetisch en bieden daardoor de mogelijkheid voor detectie gebruikmakend van *magnetic resonance imaging* (MRI). Aangezien MRI een niet-invasieve beeldvormende techniek is die veel mogelijkheden biedt wat betreft het weergeven van anatomische structuren en op het gebied van functie-onderzoek van lichaamsorganen, vormen Ho-MS als therapeutische deeltjes en MRI als afbeeldingsmodaliteit een interessante combinatie. In dit proefschrift werd het gebruik van MRI rondom holmium-radioembolisatie onderzocht. Er werd aangetoond dat met gebruik van MRI de *in vivo* verdeling van de microsferen en dus de verdeling van de stralingsdosis in kaart kan worden gebracht. Voorts werden nieuwe methoden gepresenteerd voor het verbeteren van deze biodistributiemetingen en werd de invloed van de aanwezigheid van de microsferen op diffusie-gewogen MRI, een MRI techniek voor de beoordeling van tumorrespons, onderzocht. Een samenvatting van dit werk is hieronder gegeven per hoofdstuk.

Hoofdstuk 2

De eerste resultaten werden beschreven van Ho-MS biodistributiemetingen in patiënten. Vijftien patiënten werden behandeld met radioactieve Ho-MS in het kader van een fase I klinische studie. De patiënten waren verdeeld in vier cohorten. Voor elk cohort werd de totale hoeveelheid toegediende microsferen gelijk gehouden (gemiddeld 484 mg), maar liep de beoogde gemiddelde dosis op de lever op van 20 Gy naar 80 Gy in stappen van 20 Gy. MRI scans werden gemaakt voor en na radioembolisatie op een 1.5T MRI-systeem. In de toegepaste scantechniek werd de *free induction decay* door middel van gradiëntecho's bemonsterd, waaruit de relaxatiesnelheid R_2^* kon worden bepaald. Een parametrisch R_2^* beeld voor de hele lever werd verkregen door voor elk beeldelement de waargenomen curve te fitten aan een mono-exponentieel model. Op deze beelden was goed zichtbaar waar de Ho-MS terecht waren gekomen. Om de lokale hoeveelheid microsferen te kwantificeren werd de door de Ho-MS geïnduceerde verandering in R_2^* berekend. Dit werd gedaan door van elke individuele R_2^* waarde na de behandeling de gemiddelde R_2^* waarde van de hele lever zoals gemeten voor de behandeling af te trekken. Om per volume-element de hoeveelheid microsferen te bepalen werd gebruik gemaakt van de r_2^* relaxiviteit van Ho-MS (relaxatiesnelheid per eenheid

van concentratie) zoals tevoren bepaald aan de hand van een kalibratiefantom. De totale hoeveelheid die werd gemeten in de lever, gemiddeld 431 mg (spreiding 236 – 666 mg), was vergelijkbaar met de daadwerkelijk toegediende hoeveelheid ($89 \pm 19\%$ gemiddeld, correlatiecoëfficiënt $r = 0.7$; $P < 0.01$). De hoeveelheden per volume-element werden vervolgens omgerekend naar eenheden van activiteit door een vermenigvuldiging met de specifieke activiteit van de microsferen. De resultaten van MRI werden vergeleken met SPECT (figuur 1). Kwantitatieve Ho-MS activiteitsbeelden zoals gereconstrueerd uit SPECT opnamen vertoonden een goede visuele overeenkomst met de op MRI gebaseerde activiteitsbeelden. Voor zowel MRI als SPECT werd de geabsorbeerde dosis berekend door middel van een convolutie van de activiteitsbeelden met een ^{166}Ho 3D *dose-point-kernel*, berekend met gebruikmaking van Monte Carlo code. Aan de hand van deze dosisberekeningen werd de gemiddelde geabsorbeerde dosis op de hele lever bepaald. Een goede correlatie werd gevonden tussen de gemiddelde leverdosis bepaald met MRI en SPECT (correlatiecoëfficiënt $r = 0.93$; $P < 0.001$).

Hoofdstuk 3

De conventionele R_2^* kwantificatiemethode, zoals gebruikt in hoofdstuk 2, kan falen wanneer het MRI signaal te snel vervalt als gevolg van een hoge lokale concentratie Ho-MS. Daarom werd er een *post-processing* methode, S_0 -fitten, ontwikkeld om in die gevallen toch de lokale R_2^* waarde te schatten. S_0 -fitten maakt gebruik van de geschatte beginamplitude van de *free induction decay* (FID), S_0 , van naburige voxels waarvoor wel voldoende signaal aanwezig was om R_2^* te bepalen. De gemiddelde S_0 waarde van deze naburige voxels wordt gebruikt als S_0 waarde voor het voxel waarin R_2^* niet bepaald kon worden. Door middel van dit extra gegenereerde meetpunt wordt vervolgens alsnog een R_2^* waarde bepaald. De methode werd toegepast op een conventionele multigradient-echo (MGE) dataset van een buisjesfantoom met bekende concentraties Ho-MS (variërend van 0 – 15 mg/ml) en op een dataset van een *ex vivo* konijnenlever waaraan Ho-MS waren toegediend. Door het toepassen van S_0 -fitten konden R_2^* waardes tot een maximum van 2300 s^{-1} worden bepaald, wat overeenkomt met een maximum Ho-MS concentratie van 11.5 mg/ml op een magnetische veldsterkte van 3T. Dit in vergelijking met een maximumwaarde van 1000 s^{-1} (overeenkomend met een Ho-MS concentratie van 5 mg/ml op 3T) die kon worden bepaald door middel van de conventionele kwantificatiemethode. De S_0 -fitten methode werd gevalideerd door resulterende R_2^* waardes en bijbehorende r_2^* relaxiviteitwaardes te vergelijken met waardes die werden bepaald door gebruik te maken van *quantitative ultrashort TE imaging* (qUTE), een speciale MRI methode voor het bemonsteren van snel vervallende signalen. Met gebruikmaking van S_0 -fitten, toegepast op de conventionele MGE dataset, werd een Ho-MS relaxiviteit gevonden van $206 \pm 12 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}$, terwijl met de qUTE methode een relaxiviteit van $205 \pm 16 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}$ werd gevonden. Metingen

aan de *ex vivo* konijnenlever, waarin de totale hoeveelheid Ho-MS werd berekend aan de hand van R_2^* -metingen, leverden voor respectievelijk de conventionele methode, de S_0 -fitten methode en de qUTE methode hoeveelheden op van 7.21 mg, 8.20 mg en 8.26 mg. Dit laat zien dat S_0 -fitten de accuraatheid verhoogt van de Ho-MS-kwantificatie in het geval van hoge lokale concentraties microsferen, ervan uitgaande dat qUTE als de gouden standaard mag worden beschouwd.

Hoofdstuk 4

Onderzocht werd of door middel van MRI accurate driedimensionale ^{166}Ho activiteitsdistributiemetingen kunnen worden gedaan, om aan de hand daarvan de geabsorbeerde stralingsdosis te kunnen bepalen in de lever na radioembolisatie. Voor dit doeleinde werden MRI, *computed tomography* (CT) en SPECT experimenten uitgevoerd op een fantoom met tumor-simulerende stukjes gel waarin zich radioactieve Ho-MS bevonden, en op een *ex vivo* humane lever met tumoren waaraan radioactieve Ho-MS waren toegediend. Driedimensionale stralingsdosisverdelingen werden bepaald door convolutie van de ^{166}Ho activiteitsdistributie, bepaald aan de hand van MRI beelden, met een ^{166}Ho *dose point kernel*. Deze kernel was gegenereerd met *Monte Carlo N-Particle transport code*, gebruikmakend van standaarden gedefinieerd in *Medical Internal Radiation Dose Pamphlet 17*. Op MRI gebaseerde stralingsdosisverdelingen werden kwalitatief vergeleken met CT en autoradiografie en kwantitatief vergeleken met op SPECT gebaseerde dosisverdelingen. Zowel de op MRI als op SPECT gebaseerde metingen werden gevalideerd aan de hand van metingen met een dosiscalibrator. De goede lineaire relatie die werd gevonden tussen MRI waardes en dosiscalibratorwaardes zoals gemeten voor het fantoom (richtingscoëfficiënt 1.05; $R^2 = 0.99$) liet zien dat door middel van MRI de lokale activiteit accuraat kan worden bepaald. De op MRI gebaseerde stralingsdosisverdelingen in de *ex vivo* humane lever vertoonden grote visuele overeenkomst met op SPECT gebaseerde verdelingen. Een kwantitatieve vergelijking tussen MRI, SPECT en dosiscalibratormetingen liet zien dat zowel lokaal als voor de hele lever de afwijkingen in hoeveelheid niet groter waren dan 10%. Een zeer goede overeenkomst werd tevens gevonden tussen op MRI en SPECT gebaseerde dosis-volumehistogrammen.

Hoofdstuk 5

Een nieuwe methode werd geïntroduceerd, *S_0 estimation of the free induction decay combined with a single spin echo measurement* (SOFIDSE), waarmee simultaan R_2^* en R_2 gemeten kunnen worden in een korte scantijd. SOFIDSE bepaalt R_2^* en de signaalamplitude op tijdstip 0, S_0 , aan de hand van een multi-gradientecho (MGE) bemonstering van de *free induction decay*, waarna vervolgens R_2 wordt bepaald door middel van S_0 en een enkele spin-echometing. Door de aldus bepaalde R_2 waarde af te trekken van de R_2^* waarde, wordt de parameter R_2' berekend. Deze R_2' waarde is een directe maat voor het door de Ho-MS geïnduceerde signaalverlies, en is niet

meer afhankelijk van de R_2 waarde van het leverweefsel waarin de microsferen zich bevinden. Door deze onafhankelijkheid van R_2 is SOFIDSE niet gevoelig voor veranderingen in de R_2 van weefsels zoals die kunnen optreden als gevolg van de therapie. Daarmee neemt SOFIDSE in principe de noodzaak weg om ook voor aanvang van de therapie een MRI scan te maken. De methode SOFIDSE werd gevalideerd door R_2 waardes bepaald met SOFIDSE te vergelijken met waardes die waren bepaald met gebruikmaking van een zogenaamde *shifted spin echo* (SSE) techniek. Deze validatie werd gedaan aan de hand van metingen aan een buisjesfantom met bekende hoeveelheden Ho-MS en middels metingen in een gezonde vrijwilliger. Gemiddeld genomen gaf SOFIDSE een overschatting van R_2 (5%) vergeleken met SSE, welke overschatting niet afhankelijk bleek van de concentratie Ho-MS. R_2' waardes die werden bepaald door het verschil tussen R_2^* en respectievelijk SOFIDSE R_2 en SSE R_2 , lieten een goede correlatie zien (correlatiecoëfficiënt $r = 1$, $P = 9 \cdot 10^{-11}$). Voorts werd aangetoond dat de door de holmiummicrosferen geïnduceerde R_2' waardes, in tegenstelling tot de bepaalde R_2^* waardes, niet gevoelig zijn voor de R_2 waarde van het medium waarin ze zich bevinden. Dit werd gedaan met behulp van buisjes met een variatie aan R_2 waardes en een gelijke concentratie Ho-MS.

Hoofdstuk 6


De diffusieafhankelijkheid van de spin-echo relaxiviteitsparameter r_2 , en daarmee van de SOFIDSE relaxiviteitsparameter $r_{2\text{SOFIDSE}}$ zoals die geïntroduceerd werd in hoofdstuk 5, werd onderzocht. SOFIDSE experimenten werden uitgevoerd op een buisjesfantom met een reeks bekende Ho-MS concentraties waarvan de diffusiecoëfficiënt werd gevarieerd door de temperatuur te veranderen. Daarnaast werden diffusie-gewogen MRI beelden (DWI) gemaakt om de mate van diffusie te meten aan de hand van de zogenaamde *apparent diffusion coefficient* (ADC). Ho-MS r_2 en r_2^* relaxiviteitswaardes werden berekend via een lineaire fit aan ΔR_2 en ΔR_2^* als functie van de concentratie, zoals gemeten met SOFIDSE voor het hele bereik van gemeten ADC waardes. Een verhoging van $6.7 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}$ naar $9.3 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}$ werd gevonden voor r_2 voor een ADC bereik van $1.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ tot $3.86 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Veranderingen in r_2^* die werden gevonden werden toegeschreven aan de temperatuurafhankelijkheid van de susceptibiliteit van holmium en werden als zodanig meegenomen in de berekeningen. Voor een geschat temperatuurbereik van 1.1°C tot 46.3°C werd gevonden dat r_2^* afnam van $108.3 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}$ naar $98.3 \text{ s}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{ml}$. Een vergelijking van deze gevonden waardes met die van numerieke simulaties, gebaseerd op een analytisch model voor NMR signaalgedrag in heterogene systemen onderhevig aan diffusie, liet een goede overeenkomst zien tussen experiment en theorie. Met de lichaamstemperatuur als referentie werd gevonden dat de afwijking van de relaxiviteitsparameter $r_{2\text{SOFIDSE}}$, berekend door middel van subtractie van r_2^* en r_2 , niet groter was dan 2.8% over het gehele bereik van onderzochte ADC waardes.

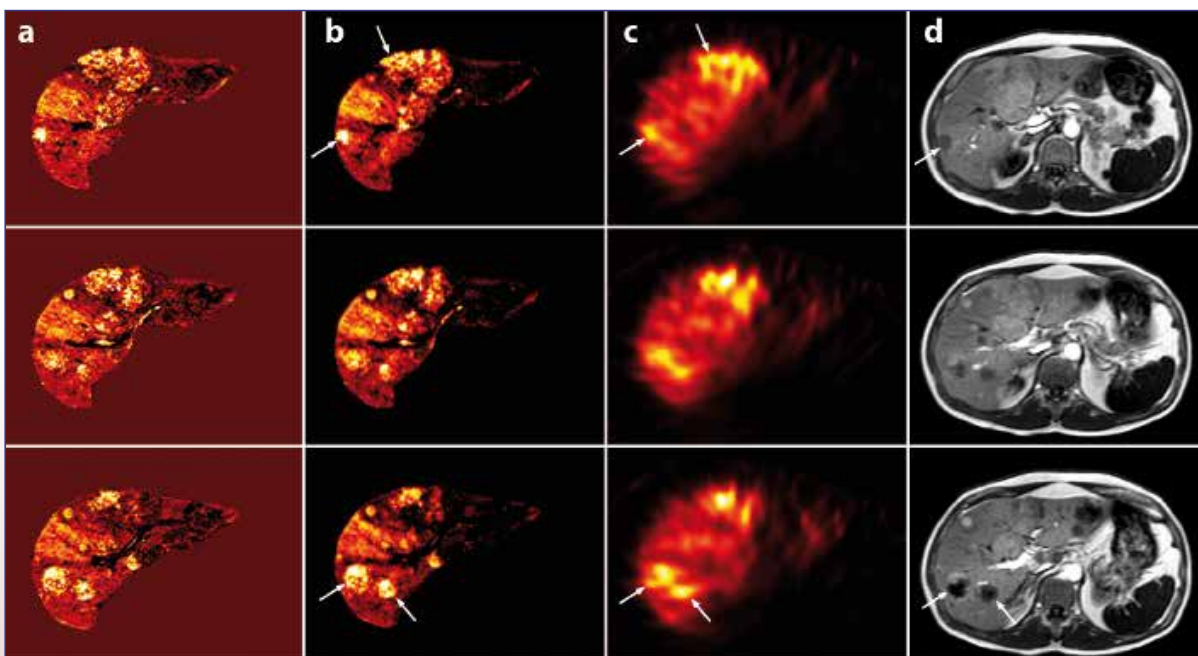
Hoofdstuk 7

De invloed van de aanwezigheid van Ho-MS op diffusie-gewogen MRI (DWI), en daarmee op de bepaling van de apparent diffusion coefficient (ADC) na radioembolisatie, werd onderzocht. DWI werd uitgevoerd op een fantoom met buisjes met daarin bekende concentraties Ho-MS. Signaalintensiteitsmetingen op de DWI beelden, voor elke concentratie Ho-MS en elke toegepaste b-waarde, lieten een signaalreductie zien die afhankelijk was van zowel de concentratie microsferen als de b-waarde. ADC waardes, bepaald door middel van een mono-exponentiële fit aan de DWI signaalintensiteiten, lieten een afname zien van $-0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ per mg/ml Ho-MS voor een basis ADC waarde van $2.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Diffusie-gewogen beelden werden ook gemaakt van een patiënt die holmium radioembolisatie had ondergaan voor de behandeling van levermetastasen. ADC waardes werden berekend aan de hand van DWI beelden die waren gemaakt zowel voor als na toediening van de microsferen. De resulterende ADC beelden werden vergeleken met kwantitatieve, op R_2^* gebaseerde biodistributiemetingen. Signaalafname werd geobserveerd op posttherapie DWI beelden in leverregio's met hoge concentraties Ho-MS. De lage signaal-ruisverhouding in deze regio's resulteerde in een niet-accurate ADC bepaling of maakte de bepaling onmogelijk door een te gering aantal bruikbare meetpunten. Het werk beschreven in dit proefschrift en hierboven samengevat laat duidelijk de belangrijke rol zien die MRI kan spelen rondom ^{166}Ho radioembolisatie. Op R_2^* gebaseerde MRI levert een kwantitatieve, gedetailleerde afbeelding op van de verdeling van de toegediende microsferen in de lever, waardoor op tumorniveau de geabsorbeerde stralingsdosis bepaald kan worden. Met gebruikmaking van deze dosismetingen kan zowel de veiligheid als de effectiviteit van de radioembolisatieprocedure geëvalueerd worden, omdat beoordeeld kan worden of het stralingstolerantieniveau voor gezond leverweefsel niet is overschreden, en of tumoren een dosis hebben ontvangen die naar verwachting afdoende is voor behandeling van tumorweefsel. Deze informatie kan vervolgens worden gebruikt om te bepalen of de behandelingsdoeleinden zijn bereikt of dat een vervolgbehandeling noodzakelijk is en als veilig mag worden beschouwd. Een sterke eigenschap van op MRI gebaseerde dosismetingen is dat de scantijden relatief kort zijn, vergeleken met het alternatief SPECT, wat mogelijkheden geeft om de microsfedistributie te monitoren tijdens de toedieningsprocedure. Het *realtime* monitoren van de microsferen in de gehele lever gedurende injectie mag dan momenteel nog niet realistisch zijn, gezien de benodigde scantijden genoemd in dit proefschrift, een scenario waarin de totale toe te dienen dosis wordt opgedeeld in kleinere injecties, met na elke deelttoediening een biodistributiemeting, ligt wel binnen handbereik. Aan de hand van deze tussentijdse metingen kan dan beoordeeld worden of de toediening kan worden voortgezet, afhankelijk van of de veiligheidsmarges zijn bereikt en of tumoren adequaat behandeld zijn. In plaats van de volledige lever te behandelen, biedt het gebruik van MRI

tijdens de toedieningsprocedure ook mogelijkheden voor het selectief toedienen van de microsferen aan meer afgebakende delen van de lever of individuele tumoren, omdat voor MRI de benodigde scantijd schaalt met de grootte van het af te beelden gebied. Een dergelijke selectieve benadering zou mogelijk veel veiliger en effectiever kunnen zijn, vooral voor patiënten met een beperkt aantal te behandelen tumoren, omdat gezond leverweefsel in mindere mate een stralingsdosis ontvangt terwijl de dosis op de tumor mogelijk juist vergroot wordt. Op het gebied van MRI-gebaseerde tumorresponsmetingen introduceert het gebruik van ^{166}Ho microsferen enkele uitdagingen. Vooral bij het gebruik van diffusie-gewogen MRI, voor het bepalen van de aan weefseleigenschappen gerelateerde *apparent diffusion coefficient*, doen zich twee problemen voor. Ten eerste wordt het karakteriseren van de lokale ADC bemoeilijkt doordat de aanwezigheid van microsferen zorgt voor signaalvermindering op diffusie-gewogen beelden en een daarmee samenhangende lagere signaal-ruisverhouding. Ten tweede wordt de ADC afhankelijk van de lokale concentratie holmiummicrosferen. Voor dit laatste effect kan wellicht gecorrigeerd worden op basis van biodistributiemetingen en de bekende relatie tussen concentratie microsferen en ADC. Het tenietdoen van de door holmium veroorzaakte signaalvermindering zal echter

waarschijnlijk minder gemakkelijk zijn, omdat voor MRI over het algemeen geldt dat een verhoging van de signaal-ruisverhouding gepaard gaat met een langere scanduur. Gebruikmaken van hogere magnetische veldsterktes zoals 3T of 7T, zal wel de aanvankelijk beschikbare signaalsterkte vergroten maar het gebruik van deze hogere veldsterktes zal ook leiden tot sterker signaalverval als gevolg van de microsferen. Deze factoren zullen moeten worden meegenomen in de zoektocht naar een goede oplossing. Met de door Ho-MS veroorzaakte signaalvermindering moet ook rekening gehouden worden als de therapierespons wordt beoordeeld aan de hand van conventionele T_1 of T_2 -gewogen beelden. Alhoewel het niet de verwachting is dat anatomische structuren vervormd zullen worden weergegeven, zal wel het contrast tussen weefselstructuren verschillend zijn voor beelden die zijn gemaakt voor toediening en na toediening van de microsferen. Radiologen moeten daarom bedacht zijn op dergelijke effecten om foutieve interpretatie van de beelden te voorkomen

Concluderend kunnen we stellen dat de combinatie van magnetische resonantie beeldvorming en ^{166}Ho radioembolisatie duidelijk potentie heeft om de veiligheid en effectiviteit van radioembolisatie te vergroten en dat deze combinatie de weg opent naar beeldgeleide therapie. 



Figuur 1. Op MRI gebaseerde concentratieverdeling (a) na toediening van Ho-PLLA-MS, op MRI gebaseerde dosisverdeling (b) met de bijbehorende SPECT beelden (c) en T_1 -gewogen beelden (d) (TR/TE : 8.5 ms/4.18 ms, flip hoek: 10°). De concentratieverdeling werd geconstrueerd aan de hand van R_2^* waarden, gebruikmakend van de relaxiviteit van Ho-PLLA-MS. Op MRI gebaseerde dosisverdelingen werden geconstrueerd door een dose point kernel toe te passen nadat berekende concentraties waren omgezet in MBq/voxel. De op MRI gebaseerde concentratie en dosisverdeling komen overeen met activiteitsverdeling op de SPECT beelden (c) en de tumorlocaties op de T_1 -gewogen beelden (d) (pijlen)

**Dr. M. Bieze**

5 september 2013
Universiteit van
Amsterdam

Promotor:
Prof. Dr. T.M. van Gulik

Co-promotores:
Dr. R.J. Bennink
Dr. J. Verheij

Imaging of Hepatic Hypervascular Tumors & Clinical Implications

Het leveradenoom, focale nodulaire dysplasie (FNH) en het leverhemangioom zijn goedaardige tumoren die vaak bij toeval in de lever worden gevonden. Van FNH worden geen complicaties gezien en van hemangiomen zijn complicaties heel zeldzaam, daarom worden deze tumoren alleen behandeld als de klachten opwegen tegen de risico's van een eventuele ingrijpende behandeling. Het leveradenoom kent wel complicaties zoals bloeding, en in zeldzame gevallen kan het adenoom overgaan in een maligniteit. Voor patiënten met leveradenomen zijn deze risico's vaak de reden waarom een operatie geadviseerd wordt. De incidentie van het hepatocellulair carcinoom (HCC) neemt in Nederland toe. In het geval van een verdenking op een HCC wordt dan middels een multidisciplinaire aanpak de diagnose en uitbreiding van de ziekte vastgesteld om een eventuele behandeling zo snel mogelijk te kunnen starten. Het doel van het hieronder beschreven onderzoek was om de diagnostische, met name beeldvormende, strategieën en hun klinische implicaties te evalueren in zowel patiënten met goedaardige hypervasculaire levertumoren als patiënten met een hepatocellulair carcinoom (HCC).

Als eerste werd de beeldvorming van goedaardige hypervasculaire levertumoren en de klinische implicaties hiervan onderzocht. In een prospectief onderzoek werden patiënten die verdacht werden van een leveradenoom of FNH gevraagd deel te nemen aan onderzoek waarin het 'leverspecifiek contrastmiddel' Primovist® voor de magnetic resonance imaging (MRI) scan werd geëvalueerd ten opzichte van de standaard MRI scan met intraveneus contrast. Het doel van deze studie was te bekijken wat de toegevoegde waarde is van Primovist® ten opzichte van de standaard MRI voor de differentiatie van leveradenomen en FNH. De nauwkeurigheid van de standaard MRI voor leveradenomen was 50% en voor FNH 68%. De leverspecifieke fase verbeterde de nauwkeurigheid van de MRI naar 96% voor leveradenomen en naar 96% voor FNH. Kenmerken van de laesies die van voorspellende waarde waren voor de diagnose van leveradenomen op de MRI zijn de aanwezigheid van bloeding, vet en glycogeen in de laesie. Een centraal litteken was sterk voorspellend voor FNH. Geconcludeerd werd dat de nauwkeurigheid van de MRI scan voor de

differentiatie van leveradenomen en FNH sterk verbeterde als de standaard fasen van de MRI scan gecombineerd worden met de leverspecifieke fase na toediening van Primovist®. In hetzelfde patiëntencohort werd ook de rol van positron emission tomography computed tomography (PET/CT) met de ¹⁸F-fluoromethylcholine (¹⁸F-FCH) tracer bestudeerd als mogelijk nieuwe diagnostische methode voor leveradenomen en FNH. PET werd beoordeeld door middel van een ratio: de maximale 'standard uptake value' (SUV) van het leveradenoom en/of FNH werd gedeeld door de gemiddelde SUV van het omliggende (lever)weefsel. De gemiddelde SUV ratio van FNH was 1.67 ± 0.31 (likelheid ratio van 32.3 voor PET-positieve FNH). De gemiddelde SUV ratio van leveradenomen (LA) was 0.82 ± 0.17 (likelheid ratio van ≈ 100 voor PET-negatieve LA). De afkapwaarde van de SUV ratio met de hoogste nauwkeurigheid voor differentiatie van leveradenomen en FNH bleek 1.13: lager dan 1.13 past bij leveradenomen en hoger bij FNH. Deze studie laat zien dat de ¹⁸F-FCH PET/CT nauwkeurig is voor het differentiëren van leveradenomen en FNH en dat het van aanvullende diagnostische waarde kan zijn wanneer conventionele beeldvormende technieken (MRI scan) geen uitsluitel geven. Vervolgens wordt de controverse rondom de behandeling van patiënten met leveradenomen en FNH besproken, met name de indicatie voor chirurgische behandeling. Er werden 51 patiënten met leveradenomen en 59 patiënten met FNH geïnccludeerd. Indicaties voor resectie waren klachten als gevolg van de tumor, leveradenomen >5 cm (met toegenomen kans op bloeding of kwaadaardige ontaarding) of onzekere goedaardige diagnose. Als chirurgische behandeling geïndiceerd is dan heeft een beperkte operatie of laparoscopische resectie de voorkeur. Deze operaties kunnen met een lage morbiditeit en zonder mortaliteit worden uitgevoerd. Patiënten die klachten hadden voor de operatie lieten een hoog percentage van symptoomverlichting zien na chirurgische behandeling. Hoewel een leveradenoom een goedaardige levertumor is wordt deze gekenmerkt door een risico op spontane bloeding. Als een bloeding is opgetreden kan uitbreiding op de volgende manier worden gegradeerd op een CT of MRI scan: beperkt tot het leveradenoom (graad I); in het leveradenoom + omgevende leverweefsel (graad II); in het leveradenoom + de lever + doorbraak door het leverkapsel

in de buik (graad III). Behandeling van bloeding bestaat uit observatie van hemodynamisch stabiele patiënten en selectieve transarteriële embolisatie (TAE) in patiënten met een actieve bloeding of patiënten die bloedtransfusie moeten ondergaan. Het beschreven graderingssysteem kan worden gebruikt voor planning van behandeling: alleen graad I & II bloedingen met een bloedingsgebied van 6 cm of groter en bij voorkeur alle graad III bloedingen dienen door middel van TAE behandeld te worden. Gezien het vergrote risico op bloeding, wordt extra zorg (controle of preventieve behandeling) geadviseerd in patiënten met leveradenomen die uit de lever puilen (exofytisch).

In verdere studies werden de risicofactoren op bloeding in kaart gebracht waarbij de bloeding(en) werd(en) geëvalueerd op CT en/of MRI zoals hierboven beschreven. In 64% van de patiënten met de diagnose leveradenomen werd een bloeding gezien in (minstens 1) leveradenoom. Indien alle leveradenomen in alle patiënten werden beoordeeld, werd in 22% van alle leveradenomen een bloeding gezien. Patiënten met een 'body mass index' (BMI) van meer dan 25 hebben een verhoogd risico op ernstige bloedingen (graad II & III).

Leveradenomen van 35 mm of groter vertonen meer bloedingen dan laesies die kleiner zijn, exofytische laesies vertonen vaker bloeding dan laesies die intrahepatisch of subcapsulair in de lever liggen. Laesies in de linker laterale leversegmenten (segment 2-3) vertonen vaker bloedingen dan laesies rechts in de lever. Ten slotte is het risico op bloeding groter wanneer er perifere of centrale arteriën in of rond het leveradenoom voorkomen.

In de afgelopen twee decennia wordt een toename gezien van het aantal patiënten met HCC in West Europa, inclusief Nederland. In het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam zijn een speciale polikliniek en multidisciplinair team (GIOCA: gastro-intestinaal oncologisch centrum Amsterdam) opgezet die verantwoordelijk zijn voor diagnostiek en behandeling van patiënten met tumoren van het spijsverteringskanaal die verdacht zijn voor een kwaadaardige tumor als HCC. De diagnose HCC wordt meestal met beeldvorming gesteld. We hebben onderzocht wat de toegevoegde waarde was van ¹⁸F-FCH PET/CT voor detectie van HCC en voor evaluatie van de uitgebreidheid van de ziekte. Zoals eerder beschreven werd gebruik gemaakt van de SUV ratio om de PET beelden te evalueren. Intrahepatische HCC laesies waren ¹⁸F-FCH positief met een nauwkeurigheid van 88% met een SUV ratio van 1.95 ± 0.66 (bij een afkapwaarde van 1.12). Achttien bewezen manifestaties van HCC buiten de lever lieten opname van ¹⁸F-FCH zien, terwijl drie laesies die bewezen geen HCC waren, ook geen ¹⁸F-FCH opname vertoonden, hetgeen neerkomt op een nauwkeurigheid van 100%. In 17 van 29 patiënten werden op de ¹⁸F-FCH PET/CT extra afwijkingen gevonden die van invloed waren op de behandeling in 15 patiënten. Concluderend laat deze studie zien dat ¹⁸F-FCH PET/CT van toegevoegde waarde is bij de behandeling van

HCC, vooral door vaststellen van extrahepatische ziekte. Tegenwoordig zijn beeldvormende technieken zo sensitief en specifiek dat ze beschouwd kunnen worden als diagnostisch voor HCC en eventuele metastasen. De eventuele rol van diagnostische laparoscopie (DL) in patiënten met HCC hebben we onderzocht in retrospectieve studie. In deze studie werden alle patiënten met HCC die een DL ondergingen tussen januari 1999 en december 2011 geïncludeerd. 56 patiënten ondergingen DL om de uitgebreidheid van het HCC en de kwaliteit van het leverparenchym in kaart te brengen. Een biopsie van de niet-aangedane lever werd verricht in 45 patiënten die een DL ondergingen, hetgeen leidde tot een verandering in behandeling in 4 patiënten met cirrose (17%). In slechts 7% van de patiënten had DL een toegevoegde waarde met een nauwkeurigheid van 27%. Echter met de nauwkeurigheid van de huidige beeldvormende technieken en de implementatie van percutane biopsie van het niet-aangedane leverparenchym als standaardprocedure in de preoperatieve evaluatie van patiënten met HCC, is de toegevoegde waarde van DL verloren gegaan. Als laatste hebben we behandeling en overleving geëvalueerd van HCC patiënten die in de periode vanaf 1999 tot begin 2012 waren gezien in het AMC. Uiteindelijk kon in een cohort van 224 patiënten met de definitieve diagnose HCC de behandeling en overleving worden geëvalueerd. Na behandeling met curatieve intentie was de mediane 2-jaars overleving 80%. Patiënten met palliatieve behandeling hadden een mediane overleving van 26%. Multivariate analyse toonde dat aspartaat transaminase (ASAT), albumine, ascites, grootte van de tumor en macrovasculaire betrokkenheid van de tumor onafhankelijke voorspellers waren van overleving. De uitkomsten van deze AMC serie van patiënten met HCC zijn vergelijkbaar met de overlevingsresultaten zoals beschreven in de huidige literatuur.

Als laatste beschrijft het proefschrift, ter illustratie van bovenstaande, de casuïstiek van vier verschillende levertumoren.


Samenvattend toont dit proefschrift dat voor de differentiatie van HCA en FNH in afwijkingen groter dan 2 cm Gd-EOB-DTPA (Primovist®) MRI een hoge nauwkeurigheid heeft wanneer standaard dynamische series gecombineerd worden met de hepatobiliaire fase. PET/CT met ¹⁸F-FCH kan een HCA accuraat onderscheiden van FNH en kan een waardevolle aanvulling zijn als de Gd-EOB-DTPA MRI geen definitief uitsluitsel geeft. Wanneer voor patiënten met HCA of FNH een chirurgische behandeling geïndiceerd is, kan een beperkte resectie of enucleatie uitgevoerd worden met lage morbiditeit en zonder mortaliteit. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van een open of laparoscopische benadering. Patiënten met preoperatieve klachten lieten een hoog percentage aan symptoomverlichting zien na chirurgische interventie. Een graderingssysteem voor bloedingen in HCA wordt

voorgesteld waarin graad I & II bloedingen met een bloedingsgebied groter dan 6 cm en alle graad III bloedingen behandeld worden met transarteriële embolisatie. Extra zorg door middel van controle of preventief ingrijpen wordt geadviseerd in patiënten met exofytische laesies. Bloedingen in HCA worden gezien in 64% van de patiënten en in 22% van alle HCA laesies. Patiënten met een 'body mass index' (BMI) van 25 of meer hebben een verhoogde kans op een ernstige graad II&III bloeding. Bij HCA groter dan 35 mm, exofytische HCA, HCA in segment 2-3 van de lever en HCA met centrale of perifere voedende arteriën, is er een hoger risico voor bloeding.

¹⁸F-FCH PET/CT heeft toegevoegde waarde in patiënten met HCC met implicaties voor staging, behandeling en evaluatie

van behandeling, door de accurate detectie van vooral extrahepatische ziekte.

Met de huidige accurate beeldvorming en de implementatie van percutane biopsie van het niet-aangedane leverparenchym in de preoperatieve work-up van patiënten met HCC, is het voordeel van een diagnostische laparoscopie te komen vervallen.

Een overzicht van een cohort patiënten met HCC behandeld in het AMC kwam overeen met data van westerse centra. Factoren die geassocieerd zijn met overleving van patiënten met HCC zijn ASAT, albumine, ascites, macrovasculaire betrokkenheid en de grootte van de tumor. 



Dr. M.B. de Koning

29 november 2013
Universiteit Maastricht

Promotores:

Prof. dr. T.A.M.J. van Amelsvoort

Prof. dr. J. Booij

Studying biomarkers in populations at genetic and clinical high risk for psychosis

Ongeveer 3% van alle mensen maakt gedurende het leven een psychose door. Bij 0.5 tot 1% van alle mensen is een psychose een symptoom van de ziekte schizofrenie. Schizofrenie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van genetische kwetsbaarheid en omgevingsfactoren. Over de pathofysiologie van psychose is nog veel onbekend; wel is duidelijk dat dopamine een rol speelt. Beeldvormend onderzoek heeft aangetoond dat de dopaminerge neurotransmissie in het striatum is verstoord bij schizofrenie, voornamelijk presynaptisch en in mindere mate postsynaptisch. Het ziekteproces zelf leidt echter ook tot biologische veranderingen, wat onderzoek naar pathofysiologie bemoeilijkt. Daarom zijn in dit proefschrift twee groepen patiënten onderzocht die (nog) geen psychose hebben, maar wel een verhoogd risico hebben op een psychose: (1) jonge mensen met verminderd functioneren die risico-symptomen hebben voor een psychose ('ultra high risk' groep, UHR) en (2) volwassenen met het 22q11-

deletiesyndroom (22q11DS): een aangeboren aandoening veroorzaakt door een deletie op chromosoom 22. Mensen met 22q11DS hebben onder andere een kans van 30%-40% om gedurende hun leven een psychose te ontwikkelen.


Bij deze twee groepen zijn verschillende biomarkers afgenomen waarvan bekend is dat ze verstoord kunnen zijn bij patiënten met de ziekte schizofrenie. Zowel bij de UHR-groep als bij de 22q11DS-groep zijn ten eerste de schrikreactie en de prepuls inhibitie (PPI) onderzocht. De schrikreactie wordt gemeten door middel van huidelektrodes rondom het rechteroog die de oogknipperreflex meten terwijl via een koptelefoon geluidspulsen worden aangeboden. Prepuls inhibitie duidt op de vermindering van de amplitude van de schrikreactie wanneer vlak vóór de geluidspuls een zachtere prepuls wordt aangeboden. Dit is een onbewust proces want de prepuls en de puls volgen elkaar zo snel op dat ze niet afzonderlijk waargenomen kunnen worden. Het is bekend

dat bij patiënten met schizofrenie de PPI verminderd is ten opzichte van gezonde controles, passend bij de hypothese dat het filteren van informatie verstoord is bij schizofrenie.

Een tweede onderzochte biomarker is de dopaminereceptorbezetting in het striatum. Deze biomarker is alleen onderzocht bij de UHR-groep. De dichtheid van dopamine $D_{2/3}$ -receptoren in het striatum is gemeten met een ^{123}I -IBZM 'single photon emission computed tomography' (SPECT) scan. Radioactief gelabeld IBZM, intraveneus toegediend, bindt aan dopamine $D_{2/3}$ -receptoren in het striatum, maar alleen aan de vrije receptoren die niet bezet zijn door endogeen dopamine. De mate van binding wordt uitgedrukt als de 'non-displaceable binding potential' (BP_{ND}). Om de striatale synaptische dopamineconcentratie te kunnen schatten is gewerkt met een depletieparadigma: twee weken na de baselinescan werd een tweede scan gemaakt volgens dezelfde procedure, maar na remming van de dopaminesynthese door toediening van alpha-methyl-*para*-tyrosine (AMPT) in de 24 uur voor de scan. Toediening van AMPT leidt tot een lager endogeen dopamineniveau, meer vrije dopaminereceptoren in het striatum en dus een hogere BP_{ND} . Het verschil in BP_{ND} ($\Delta\text{BP}_{\text{ND}}$) tussen de depletiescan en de baselinescan is een schatting van de bezetting van de dopamine $D_{2/3}$ -receptoren door endogeen dopamine, en dus een schatting van de synaptische dopamineconcentratie. Bij de 22q11DS-groep is daarnaast onderzoek gedaan naar het effect van polymorfismen in twee genen die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van schizofrenie en die in de deletiezone op chromosoom 22 liggen (*COMT* en *PRODH*). *COMT* speelt een rol bij de afbraak van dopamine; *PRODH* speelt een rol bij de omzetting van proline in glutamaat. De belangrijkste bevinding in de 22q11DS-groep was een sterk verlaagde schrikreactie bij volwassenen met 22q11DS

die de 'low activity' variant van het *COMT*-gen hadden. Mensen met 22q11DS breken dopamine waarschijnlijk verminderd af, doordat ze ten gevolge van de deletie slechts één exemplaar van het *COMT*-gen hebben. Wanneer ze bovendien de 'low activity' variant van het *COMT*-gen hebben, is de afbraak nog verder verminderd en stijgt het dopamineniveau waarschijnlijk, wat zou kunnen leiden tot verstoring van de schrikreactie. Polymorfismen in het *COMT*-gen hebben bij 22q11DS waarschijnlijk een grotere invloed doordat slechts één allel aanwezig is.

De belangrijkste bevinding in de UHR-groep was dat een hogere $\Delta\text{BP}_{\text{ND}}$, een maat voor de synaptische dopamineconcentratie in het striatum, correleerde met ernstiger pre-psychotische symptomen. Er zijn dus al verstoringen in het dopaminesysteem vóórdat de eerste manifeste psychose optreedt. Daarnaast werd in de UHR-groep een verlaagde PPI gevonden ten opzichte van gezonde controles. Er waren geen significante correlaties tussen de striatale synaptische dopamineconcentratie en PPI. De hypothese is dat deze twee biomarkers twee verschillende aspecten van het pathofysiologische proces meten. PPI lijkt een stabiele 'trait-marker' te zijn, samenhangend met de kwetsbaarheid voor schizofrenie, terwijl een verhoogde striatale synaptische dopamineconcentratie een 'state-marker' lijkt te zijn, wijzend op de aanwezigheid van (pre)psychotische symptomen.

Door onderzoek bij groepen met een verhoogd risico op psychose kunnen nieuwe inzichten verworven worden over de pathofysiologie van psychose. Het langetermijndoel van dit type onderzoek is bijdragen aan de zoektocht naar nieuwe therapeutische mogelijkheden voor psychose en schizofrenie. 



Dr. Hieu Kim Huynh

27 januari 2014
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx

Co-promotores:
Dr. A.W.M. Willemsen
Dr. J. Doorduyn


Imaging neurophysiology of human sexuality using positron emission tomography

Neurophysiology is a branch of physiology and neuroscience that focuses on the functioning of the different parts of the nervous system. The aim of this thesis is to improve our understanding of the neurophysiology of human sexuality by using functional neuroimaging, in particular positron emission tomography (PET). First a short introduction is given to neurophysiology of sexuality as well as PET imaging and the data analysis methods employed in this thesis. Subsequently a more detailed description of human brain activations during sexual stimulation, ejaculation and orgasm is given and linked to brain circuits involved in the mating behavior of cats.

We measured differences in regional cerebral blood flow (rCBF) in the primary visual cortex during watching neutral, low-intensity erotic, and high-intensity erotic film segments by PET scanning of the brains of 12 healthy heterosexual premenopausal women, aged 18–47. Watching high-intensity, but not low-intensity erotic movies compared to neutral movies resulted in strong deactivation of the primary (BA 17) and adjoining parts of the secondary visual cortex (figure 1). The strong deactivation during watching high-intensity erotic film might represent compensation for the increased blood supply in the brain regions involved in sexual arousal, also because high-intensity erotic movies do not require precise scanning of the visual field, because the impact is clear to the observers.

Also, we demonstrated for the first time that neuroimaging PET technique could identify increases in pituitary activation in 11 healthy heterosexual right-handed women during real

orgasm but not in 11 healthy heterosexual right-handed men during ejaculation. Note that in females, the pituitary releases the hormones oxytocin and prolactin that induce vaginal and uterus movements, ovulation and enhance sperm and egg transport. In contrast to the finding in women, no pituitary activation was found in 11 healthy men during ejaculation, which corresponds with the fact that ejaculation causes a much lower increase of oxytocin and prolactin in plasma than orgasm in women.

The same PET scanning also found activation in the left dorsolateral pontine tegmentum and the right ventrolateral pons in both men and women. In a previous PET study of micturition in humans the same region in the dorsolateral pons, also known as the pontine micturition center (PMC), was activated, but on the right side. Since this cell group now appears to be involved in both micturition and sexual behavior, we proposed that it should be renamed as the pelvic organ stimulating center (POSC). The ventrolateral pons that we found to be activated in ejaculation and orgasm is also involved in micturition. However activation occurred only in participants that were unable to micturate during the scan and involuntarily kept their pelvic floor contracted. This suggests that the region in the ventrolateral pons is involved in pelvic floor contractions during micturition and orgasm, which we propose to name the pelvic floor stimulating center (PFSC). The POSC and PFSC may both act as the final brain output for muscle activity involved in micturition, ejaculation and orgasm. 



Dr. A.W.J.M. Glaudemans

12 februari 2014
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. dr. A. Signore
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx

Co-promotores:
Dr. E.F.J. de Vries
Dr. B.P.C. Hazenberg
Dr. R.H.J.A. Slart

Nuclear Medicine Strategies to Image Infectious and Inflammatory Diseases

Infectious and inflammatory diseases are a heterogeneous class of diseases that can be localised or systemic and may be divided into infection, acute inflammation and chronic inflammation, each of them with specific characteristics. In the clinical setting, it is very important to diagnose early occult infections and to differentiate between infection and sterile inflammation. Nuclear medicine is able to image infection and inflammation by specifically targeting the involved cells, molecules, and mediators of infection and inflammation. Some radiopharmaceuticals exist already for many years. However, the progress in our understanding and knowledge of the pathophysiology of infectious and inflammatory diseases has led to the development of several new and specific tracers that are useful to diagnose infection and inflammation and can help to differentiate between the two entities. Moreover, nuclear medicine techniques may offer the unique possibility to evaluate disease activity and efficacy of therapy, and may have a role in monitoring relapse of disease.

Chapter 1 of the thesis provides an overview of the pathophysiology of infection, acute inflammation and chronic inflammation, the diseases belonging to each of them and the available radiopharmaceuticals to image them. The most commonly used tracers are discussed more extensively: the labelled autologous white blood cells (with ^{99m}Tc , ^{111}In , and ^{18}F -FDG), the labelled antigranulocyte monoclonal antibodies (Scintimun®, LeuTech®, and LeukoScan®), ^{18}F -FDG, and labelled interleukin-2. The acquisition modes, image interpretation criteria, indications and clinical examples are provided for each of these tracers. Furthermore, the few existing guidelines for nuclear medicine imaging of infectious and inflammatory diseases are described.

In **Chapter 2 and 3** different acquisition methods and different interpretation methods were compared to see which methods achieved the highest diagnostic accuracy. The main aim was to provide a foundation for consensus within the nuclear community which acquisition protocol and which interpretation criteria have to be followed to correctly perform WBC scintigraphy, thereby making comparisons between publications from different centers worldwide possible. Overall, it is clear that dual time point imaging is necessary,

one at 3-4 hours (delayed images) and one at 20-24 hours (late images) after injection, and acquisition times of the scans have to be corrected for decay, thereby avoiding operator dependence and bias that can strongly affect the results of fixed-time acquired images. Any percentage of radioactivity increase over time may be defined as positive for an infection (see figure 1). SPECT/CT images may be used to better localise the site and extent of an infection, and is especially recommended in indications where the need of anatomical landmarks is relevant (endocarditis, cardiac devices, vascular prosthesis infections, and the diabetic foot).

In **Chapter 4**, WBC scintigraphy and ^{18}F -FDG PET/CT were evaluated in patients with clinically suspected infections in a diabetic foot. Furthermore, the role of sequential ^{18}F -FDG PET/CT (with acquisition times at 10 min, 1 h, and 2 h) was evaluated to define objective interpretation criteria to be compared with WBC scintigraphy (with acquisition times at 30 min, 3 h, and 20 h). Based on these results, we think that there is no role for ^{18}F -FDG PET/CT imaging, even not with sequential scanning, in the infected diabetic foot. At this time point, WBC scintigraphy remains the gold standard nuclear imaging method with high diagnostic accuracy.

One of the most serious complications after a vascular prosthetic graft replacement is an infection. The incidence is low, but if a vascular prosthetic graft is infected it could lead to life or limb loss in > 50% of the patients. The predictive value of clinical signs, measurement of infection parameters, CT, and MRI, is relatively low. **Chapter 5** evaluated the diagnostic accuracy of single ^{18}F -FDG PET, single CT, and fused ^{18}F -FDG PET/CT, and the agreement in reading between different observers in diagnosing vascular prosthetic graft infections. This study showed that in vascular prosthetic graft infection, ^{18}F -FDG PET has a higher accuracy compared with CT. After fusion of both modalities, a high concordance was found in findings. Fused ^{18}F -FDG PET/CT is the imaging modality of choice in patients with a suspected vascular prosthetic graft infection.

The second part (inflammatory diseases) of this thesis starts with a short description of the possibilities nuclear medicine

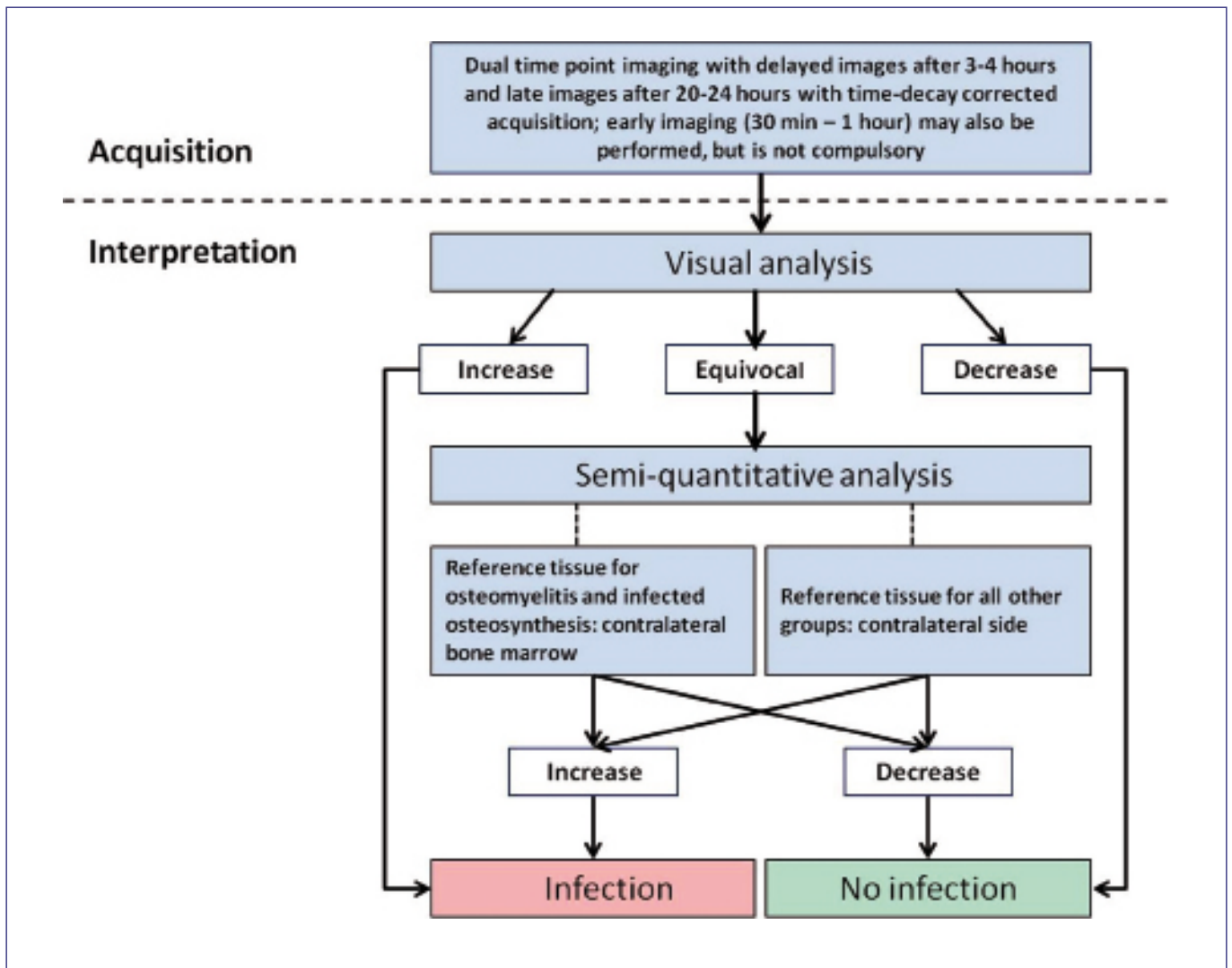


Figure 1. Proposed image acquisition and interpretation flow chart for WBC scintigraphy.

offers for diagnosing the atherosclerotic plaque. Recent advances in basic science established a fundamental role for inflammation in all stages of atherosclerosis from initiation through progression and vulnerability leading to thrombotic complications. The molecular events in atherosclerosis are described and an overview is provided of the available tracers to image different targets in the development of atherosclerosis: the atherosclerotic lesion components, inflammation, thrombosis, and apoptosis. ^{99m}Tc -Interleukin-2 and ^{18}F -FDG are described more extensively.

The prominent role of inflammatory cells in the transformation of a stable plaque into a vulnerable one forms the basis of the research study in **Chapter 6**. Since lymphocytes are a significant cell population and constitute at least 20% of infiltrating cells in vulnerable plaques, the interleukin-2 receptor (overexpressed on activated T-lymphocytes) may present an attractive biomarker for detection of vulnerable plaques. For

the in vivo study, ^{99m}Tc -hynic-IL2 scintigraphy was performed in symptomatic patients scheduled for carotid endarterectomy. For the ex vivo study, autoradiography and microSPECT imaging was performed. Both the in vivo and the ex vivo studies clearly confirmed the specificity of ^{99m}Tc -hynic-IL2 for imaging activated T-lymphocytes in carotid plaques. ^{99m}Tc -hynic-IL2 was found a true marker for the inflamed plaque and therefore of plaque stability. However, we also found several issues to solve. The recently developed PET tracer for imaging activated lymphocytes, ^{18}F -FB-IL2, could maybe overcome these limitations and may be an even more promising radiopharmaceutical for human atherosclerotic plaque imaging.

The last inflammatory disease described and investigated is amyloidosis, a group of diseases characterised by extracellular tissue deposition of fibrils composed of low molecular weight subunits of a variety of serum proteins (amyloid). Described are the different types of systemic and localised amyloidosis,

the clinical evaluation of a patient with (suspected) amyloidosis, and the nuclear medicine radiopharmaceuticals that are available for the clinical evaluation of the patient: ^{123}I -Serum Amyloid P component (^{123}I -SAP) and ^{18}F -FDG. In patients with suspected amyloidosis, it is important to establish whether the amyloid deposits are localised or systemic, since prognosis and therapy regimen is different between the two types. Localised amyloidosis differs from systemic amyloidosis by the local presence of clonal plasma cells and giant cells. It is hypothesised that in localised amyloidosis giant cells are involved in the production of amyloid. Because of this presence of giant cells, we investigated in **Chapter 7** if ^{18}F -FDG PET/CT could help to differentiate between localised and systemic amyloidosis. Indeed, we found that ^{18}F -FDG PET/CT may be helpful in differentiating systemic amyloidosis (no increased FDG uptake at the amyloid site) from localised amyloidosis (increased FDG uptake at the amyloid site). Apart from diagnosis, this may also have potential clinical application in therapy evaluation and follow-up.

In patients with a specific type of systemic amyloidosis, ATTR amyloidosis, myocardial involvement is frequently seen and is characterised by a restrictive cardiomyopathy due to amyloid deposition in both myocardial tissue and atrioventricular conduction system. Bone scintigraphy with radiolabelled diphosphonate was recently found to be a new diagnostic tool to define the type of amyloid cardiomyopathy.

Chapter 8 further assesses the usefulness of bone scintigraphy for cardiac involvement in a group of 41 patients with ATTR amyloidosis in different phases of their disease (mutation carriers (n=11), ATTR patients without signs of cardiomyopathy (n=19), and ATTR patients with cardiomyopathy (n=11)), correlates the cardiac uptake on bone scintigraphy with echocardiographic findings, ECG characteristics, and cardiac biomarkers, and evaluates different scintigraphic imaging techniques and calculation methods for quantification of the cardiac uptake. Bone scintigraphy was found to identify cardiac involvement in patients with ATTR amyloidosis, and probably even before it can be diagnosed using echocardiography. Cardiac uptake on bone scintigraphy correlated well with the severity of cardiac involvement using echocardiography, ECG, and cardiac biomarkers.

The last chapter, **Chapter 9**, of this thesis focuses on four important concepts that deserve to be investigated in the forthcoming years. The first concept described is the potential role of ^{18}F -FDG PET/CT in therapy evaluation. For vasculitis, sarcoidosis, and echinococcosis, enough evidence is available for the clinical usefulness of ^{18}F -FDG PET/CT in therapy evaluation. However, for other diseases (osteomyelitis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases, autoimmune pancreatitis, etc.) we still have to develop evidence. Other applications, both for diagnosis

and therapy evaluation, that have to be evaluated in the near future, are fungal infections (figure 2) and inflammatory diseases in children, such as polymyositis, dermatomyositis, and scleroderma.

Secondly, we have to focus on targeting of specific disease characteristics and personalised medicine. Nuclear medicine techniques offer the unique possibility to target cells and molecules that are involved in the infectious and inflammatory process. We are able to select patients for specific targeted therapy, to predict their response to therapy, and to follow-up the therapy response. All this information is more and more useful to clinicians to define a personalised tailored therapy and to follow up its efficacy.

Thirdly, we have to look to new applications provided by new hybrid imaging techniques, especially the simultaneous PET/MRI system. This combination of PET radiopharmaceuticals and PET/MRI imaging could significantly improve the sensitivity and specificity of the diagnosis and follow-up of treatment of infectious and inflammatory diseases. A clinical impact of PET/ MRI is foreseen in insulin dependent diabetes mellitus, in inflammatory bowel diseases, and in the diabetic foot. Furthermore, future PET/MRI applications could be the use of inflammatory diseases in children. In these patient groups, PET/MRI is preferable to PET/CT imaging, since there is no radiation burden of the MRI part, of particular importance in young

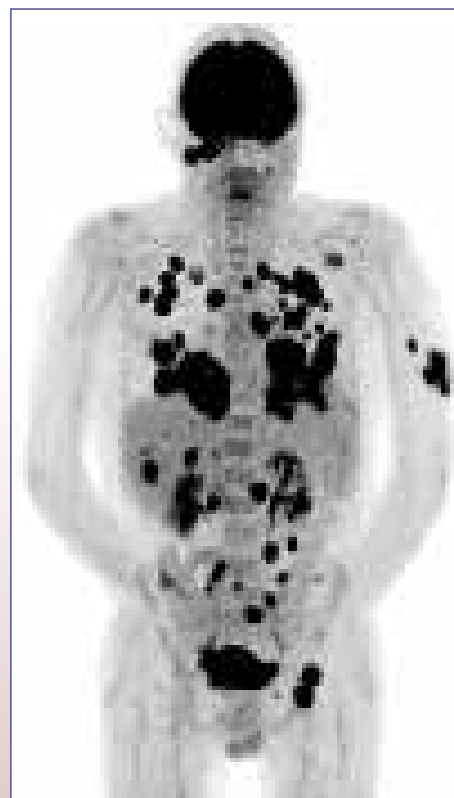



Figure 2. Example of a ^{18}F -FDG PET scan of a patient with invasive aspergillus infection.

patients with regular follow-up scans. The last concept described, is the collaboration with other societies to develop commonly diagnostic and therapeutic flowcharts. The nuclear medicine community has to state clearly what we can offer at which time point in the diagnostic work-up of a patient. Several collaborations have to be started,

many guidelines have to be developed and introduced for various infectious and inflammatory diseases (prosthetic joint infection (figure 3), inflammatory bowel diseases, the diabetic foot, osteomyelitis, vascular graft infections, endocarditis etc.). This is a tremendous task and needs the work of many people with devotion and enthusiasm. 

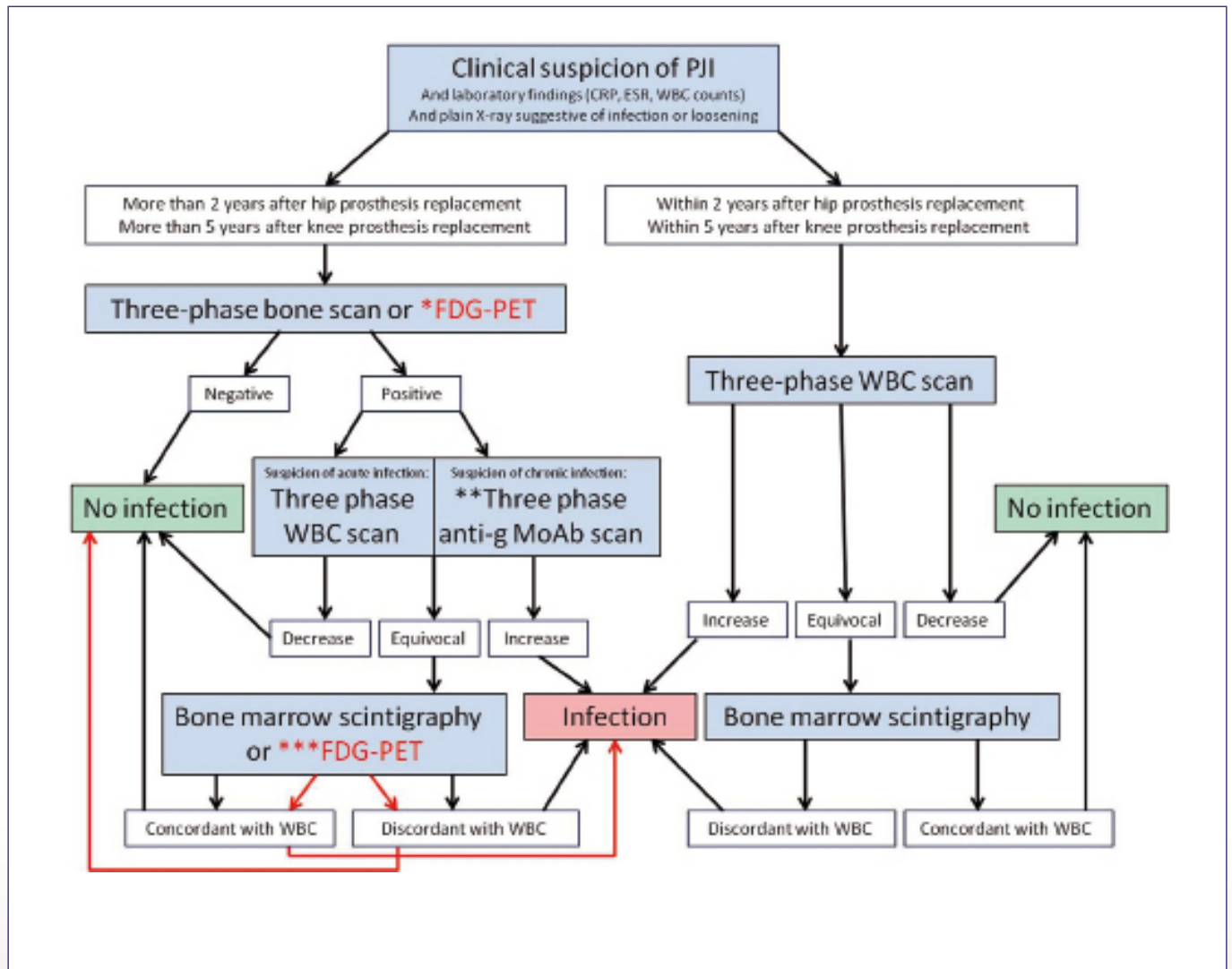


Figure 3. Schematic diagnostic pathway for imaging prosthetic joint infection. There is a different pathway depending on the age of prosthesis and the probability of infection.

*An ^{18}F -FDG PET scan can be performed in patients with low probability of infection (normal WBC counts, or ESR, or CRP) due to the high sensitivity of this technique.

**In patients with a suspected chronic infection the scan with anti-granulocyte MoAb has been reported to be slightly more accurate than WBC scan.

***In patients with an equivocal WBC or anti-granulocyte scan, particularly if SPECT/CT is not available or doubt consists in differential diagnosis between osteomyelitis and soft tissue infection, ^{18}F -FDG PET may be useful due to its high spatial resolution and sensitivity. By contrast, if differential diagnosis is between osteomyelitis and bone marrow expansion, the gold standard technique is to combine a bone marrow scan with radiolabelled colloids.

PJI = prosthetic joint infection, CRP = C-reactive protein, ESR = erythrocyte sedimentation rate, WBC = white blood cells, anti-g = anti-granulocyte, MoAb = monoclonal antibody, ^{18}F -FDG PET = fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

**Dr. G. Carlucci**

10 maart 2014
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. dr. P.H. Elsinga
Prof. dr. R.A.J.O Dierckx

Co-promotor:
Dr. I.J. de Jong


Strategies for Gastrin Releasing Peptide Receptor targeted imaging in Prostate Cancer

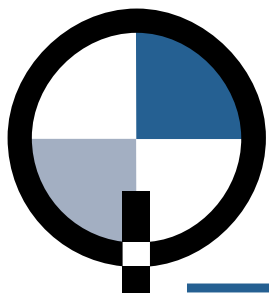
Prostate cancer (PCa) is a heterogeneous malignancy affected by genetic and environmental factors such as increasing age, ethnic origin and heredity. A series of rapid tests that can be helpful for the diagnosis, such as the prostate specific antigen (PSA) blood test, digital rectal examination (DRE) or transrectal ultrasound guided biopsy are already available, but they all have also some drawbacks as sampling error or false positive. Therefore, a non-invasive specific imaging tool is needed. PET and SPECT with high sensitivity, specificity and resolution may help to evaluate the staging and restaging of prostate cancer and to obtain molecular tumour information. Gastrin releasing peptide receptor (GRPR) may be a valid target for PCa targeted imaging because it is overexpressed in several human malignancies. Radiolabelled bombesin (BN) analogues could be potential probes for GRPR targeted nuclear imaging.

Aim of this work was to specifically target GRPR by bombesin peptides. Different bombesin sequences obtained by multimerization strategy and thioether bridges stabilization have been evaluated. The rationale behind multimerization was that multimers, such as dimers, might achieve higher peptide targeting ability by increasing the local ligand concentrations. Firstly, a bombesin homodimer with two identical Aca-BN(7-14) moieties linked with glutamine acid was developed and labelled with ^{99m}Tc via the HYNIC-Tricine/TPPTS. The hypothesis was that the increased molecular size of BN dimer, compared to BN monomer, could result in an increased circulation time, a slower clearance and a slower accumulation rate. Considered the results obtained with ^{99m}Tc labelled BN (showing an increase in tumour accumulation over 4 hours), we analysed later time points

using another radiopharmaceutical based on the same molecule labelled with an isotope with longer half-life, ^{111}In . ^{111}In was employed because it might fit the properties of this peptide and could help to monitor the kinetics of this probe on a long time frame. This probe showed sufficient *in vivo* stability in combination with high tumour uptake. Our experiments indicated that this GRPR-analogue might also be tailored for clinical translation and eventually for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). However, even though ^{111}In -DOTA-[Aca-BN(7-14)]₂ showed higher tumour uptake than ^{99m}Tc -HABN₂, a high pancreatic retention and slow renal wash-out was observed. In order to stabilise the molecule reducing the peptide degradation in plasma, a lanthionine internal bridge was introduced into the peptidic sequence to obtain lanthionine-stabilized bombesins. The stabilization provided high *in vivo* stability to the peptides. The resulting two monomers were labelled with ^{18}F via aluminium chelator strategy and evaluated for their targeting ability with PET. Preclinical studies demonstrated the high potential of these ^{18}F -BN (C5 and C6) probes for a possible clinical translation. *In vitro* and *in vivo* evaluations demonstrated the high targeting abilities of these two new designed probes.

Overall, our BN analogues showed their high potential for PCa imaging and are candidate for clinical translation. However, none of them was totally fulfilling all the aspects necessary to become a possible benchmark, so more research is further necessary.

This research was made possible by a financial contribution from CTMM, project PCMM, project number 03O-203. 



2QUART BV MEDICAL

**Een nieuw bedrijf in de markt van Nucleaire Geneeskunde.
Wij zijn Technetium sponsor van de NVNG en vertegenwoordigen sinds kort
Comecer Spa en Scintomics GmbH.**



COMECERGROUP

Comecer SpA levert:

- Diverse LAF kasten voor PET- en Single Photon isotopen
- Radiochemie kasten voor NM lab en research
- Meubel inrichting voor Medische laboratoria
- Volautomatische dispensing systemen
- Stralings afscherming accessoires
- Speciaal maatwerk voor unieke projecten

Comecer producten onderscheiden zich ondermeer door gebruik van hoogwaardige kwaliteitsmaterialen en automatisering van processen.

Voor meer informatie: www.comecer.com



SCINTOMICS

Scintomics GmbH levert:

- Labeling modules
- Geïntegreerde HPLC unit
- Volautomatisch dispensing systeem
- Gebruiksklare GMP disposable cassette & reagens labelings kits (FDG, FET, FMC, FLT, FMISO, Fluoride, Ga-/Lu-/Y-peptides...)
- Innovatieve en exclusieve introductie van PET Radiopharmca (Pentixafor (CXCR4), TRAP (RGD)3,...)
- Advies (samenwerking) voor ontwikkeling van unieke labelingen processen.

Scintomics producten onderscheiden zich door het compacte ontwerp van de modules, betrouwbaarheid, flexibiliteit in labeling processen en scherpe prijsstelling.

Voor meer informatie: www.scintomics.com en/of info@scintomics.com

2Quart Medical BV wenst u een stralende zomer.

Faculteit Diergeneeskunde Ugent, Merelbeke (België)

Afdeling Nucleaire Diergeneeskunde, Medische Beeldvorming

Dr. Kathelijne Peremans

In deze kleine diergeneeskundige divisie binnen de vakgroep medische beeldvorming werken we met twee fulltime dierenartsen en Dr Andre Dobbeleir als klinisch fysicus. Dit jaar viert onze afdeling haar 10-jarig jubileum. Hoewel de officiële opening van de nucleaire diergeneeskunde plaatsvond in december 2004, waren de voorbereidingen achter de schermen al bezig sedert half de jaren negentig. Op dat ogenblik ging bovengetekende in opleiding op de dienst nucleaire geneeskunde van Prof Rudi Dierckx (P7, UZ Gent). Prof Dierckx had enige tijd voordien een algemene oproep tot samenwerking gedaan in het tijdschrift van Ugent. Prof Francis Verschooten, toenmalig diensthoofd van de vakgroep Medische Beeldvorming van de faculteit Diergeneeskunde, ging hierop in en schakelde mij in. Ik werkte toen nog voltijds op de orthopedische afdeling van mijn paardenkliniek maar stond bij hem gekend als iemand met zeer grote interesse in nucleaire geneeskunde. Sedertdien observeerde ik wekelijks gedurende één dag de routineonderzoeken in het UZ, en nam deel aan het protocolleren. In 1999 leidde dit tot de start van het eerste diergeneeskundige scintigrafisch doctoraatsonderzoek van Ugent. Het onderwerp was functionele hersenbeeldvorming bij de hond, en het doctoraatsexamen werd afgelegd in 2002. De radiofarmaceutica werden bevoorrad door Prof Guido Slegers (Radiofarmacie, Ugent) en de onderzoeken werden uitgevoerd op de driekops Toshiba gammacamera van de P7 in het UZ. Om een persoonlijke vergunning voor het gebruik van radionucliden te bekomen volgde ik de wettelijk voorziene opleiding. Aangezien die niet bestond (en nog altijd niet bestaat) specifiek

voor dierenartsen, volgde ik die samen met toenmalige humane nuclearisten in opleiding. Ondertussen werd er werk gemaakt van een diergeneeskunde nucleaire inrichting zelf: twee Toshiba gammacamera's verhuisden van de P7 naar de faculteit Diergeneeskunde om daar een tweede leven te gaan leiden, of misschien eerder om op pensioen te gaan. Het hotlab werd ingericht, alweer dankzij de steun van Prof Guido Slegers. Myriam Monsieurs van de Fysische Controle van de Ugent, stak al haar energie in de vergunningsaanvraag voor de infrastructuur. Eens deze verkregen, werden de eerste voorzichtige stappen gezet in de diagnostische nucleaire diergeneeskunde. De therapieën werden nog uitgesteld tot de persoonlijke vergunning rond was. De eerste scans werden nog op fotografische films uitgeprint!

Eens alle vergunningen rond waren, werd de dienst officieel geopend (einde 2004) en werden de eerste katten met hyperthyroïdie behandeld. Van jaar tot jaar namen de onderzoeken toe en vooral het aantal behandelingen met ^{131}I . Momenteel stagneert het jaarlijkse aantal scans rond de 300 diagnostische onderzoeken en meer dan 100 radiojood therapieën. De diagnostische onderzoeken zijn voornamelijk botskans bij de hond, een enkele keer bij de kat. Onvoldoende aanwijzingen op klinisch en orthopedisch onderzoek of bevestiging van de bevindingen zijn de voornaamste redenen om een botskans aan te vragen. Daarnaast kan ook de diagnose van primaire bottumoren en het opsporen van metastasen een reden tot doorverwijzing zijn. De eerste jaren werden nog botsscintigrafieën uitgevoerd bij paarden, maar omwille van het zeer lage aantal doorverwezen patienten, de toch hoge dosissen en het tijdsintensieve karakter van de onderzoeken werd deze activiteit stopgezet. Meestal gaat het hier over paarden waar men met klinisch onderzoek de oorzaak van het kreupelen niet vindt. Men vraagt dan een "total body" aan, wat - gezien de logistieke onmogelijkheid om een total body zoals we die kennen uit de humane geneeskunde uit te voeren bij dit type dier - resulteert in een groot aantal plenaire opnamen. Bovendien zijn het niet altijd de rustigste dieren die aangeboden worden, wat nogal eens de oorzaak is van het niet kunnen lokaliseren van de pijnlijke regio op klinisch onderzoek. Het risico op kristalbreuk door een slag van een paardenbeen is dan ook erg reëel. Botskans bij katten en honden zijn veel simpeler. De dieren worden gesedeerd of geanaesthesieerd en het onderzoek kan in alle kalmte en rust worden uitgevoerd.



Figuur 1. Onze eerste patient anno 2003, een koe met een iliosacraal probleem.



Figuur 2. Een SPECT scan van hondhersenen met behulp van onze driekops camera (Triad, Trionix).

Naast total body scans of planaire opnamen, maken we ook SPECT opnamen, in eerste instantie van de distale rug, iliosacrale en bekken regio. Honden hebben nogal eens problemen aan de heupgewrichten en ook "lage rugpijn" komt voor.

Een andere predilectieplaats voor orthopedische problemen is het ellebooggewricht. Binnen dit gewricht kan de pathologie gelokaliseerd zijn in één bepaalde anatomische regio (processus coronoideus, aanhechting flexoren aan de distale humerus, enz) of er bestaat multipiele pathologie. Om een beter en gedetailleerder overzicht te krijgen van de verschillende anatomische regio's waar pathologie voorkomt schakelen we nogal eens het HiSPECT systeem in. Dit is een micro-SPECT systeem waarbij multipinhole collimatoren op de conventionele camera's worden geplaatst, in onze afdeling op de driekops camera. Op die manier krijgen we een beter overzicht van de elleboog en kunnen we de clinicus duidelijker informeren en richten in zijn/haar volgende diagnostische/therapeutische strategie. Schildklierpathologieën zijn ook overduidelijk aanwezig in de nucleaire diergeneeskunde. Bij katten, en dan voornamelijk de geriatrische kat, is hyperthyroïdie de meest voorkomende endocriene afwijking. Meestal gaat het hier over schildklieradenoma's, een zeldzame keer is er sprake van maligne ontaarding. De gouden therapeutische benadering voor deze aandoening is radioactief ¹³¹I. De resultaten zijn bijzonder goed, meer dan 90% van de patiënten geneest na één behandeling. De katten komen van heinde en ver (België, Nederland, Duitsland, Zwitserland, Frankrijk, Engeland). Ze worden op maandag gebracht en blijven tot vrijdag in isolatie. De hoeveelheid radioactief ¹³¹I die we routinematig toedienen is klein (74 - 111 MBq). In uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld bij zeer grote schildkliertumoren of na onvoldoende respons op een eerste behandeling, worden de katten behandeld met activiteiten rond de 370 MBq of zelfs wat hoger. Karakterveranderingen

maken deel uit van de symptomen van de hyperthyroïde kat, waardoor we nu en dan wel eens te maken hebben met een totaal oncoöperatieve patient. Lederen handschoenen en een dwangkooi zijn op dat moment geen overbodige luxe. De meeste katten maken een moeilijke eerste dag door, of zijn wat schuchterder van nature, maar naarmate de week vordert 'ontdooien' vaak ook de schuwste karakters en ondervinden ze maar weinig last van hun verblijf op de nucleaire diergeneeskunde. Bij de hond is hypothyroïdie dan weer een typisch voorkomende aandoening (en zoals bij de mens is die ook immunogemedieerd). Deze endocriene aandoening kan echter moeilijk te diagnosticeren zijn: hoewel de klinische tekenen wel duidelijk kunnen zijn, zijn de resultaten van bloedonderzoeken in veel gevallen niet conclusief. Om tot een definitieve diagnose te komen kan een pertechnetaatscan van grote waarde zijn. Ook schildkliercarcinoma's zijn eerder een hondenaangelegenheid. Indien deze tumoren nog voldoende gedifferentieerd zijn, worden ze behandeld met radioactief jood. De dosissen zijn minstens het tienvoud van die bij katten worden gebruikt.

In tegenstelling tot de humane geneeskunde doen we geen hartscintigrafie: hartaandoeningen bij dieren zijn in weinig te vergelijken met humane cardiologische problemen. Bovendien dienen we de dieren te sederen of onder narcose te brengen, wat vaak tegenaangewezen is bij hartpatiënten. Het opsporen van portosystemische shunts met behulp van scintigrafie kent ook vaker zijn plaats in de klinische work-up van deze patiënten. Hoewel het afwijkende bloedvat vaak met echografie opgespoord kan worden, zijn er omstandigheden waar de diagnose na langdurig onderzoek nog niet kan bevestigd worden. Het scintigrafisch onderzoek daarentegen levert zeer snel een al dan niet confirmerend antwoord op. In tegenstelling tot de lange geschiedenis en brede basis die renale scintigrafie kent in de humane geneeskunde, wordt nierscintigrafie eerder zeldzaam gevraagd, meestal in verband met een geplande nefrectomie. DTPA is onze voorkeurstracer, op korte tijd kan een duidelijk beeld verkregen worden van de nierfunctie, met een tracer die vlot beschikbaar én betaalbaar is. Een zeldzame keer krijgen we de vraag naar een octreotide- of een MIBG- scan voor honden verdacht van een insulinoma of een pheochromocytoma. Een groot en uitermate belangrijk verschil met de humane geneeskunde is van financiële aard: onze eigenaars moeten de onderzoeken uit eigen portemonnee betalen, waardoor verregeande bijkomende diagnostiek of therapie soms moeilijk haalbaar zijn.

Naast klinische activiteiten is er uiteraard een groot luik onderzoek. Hoewel de onderzoeksonderwerpen erg gevarieerd zijn, staat het hersenonderzoek nog altijd met stip op nummer 1. Gedragstoornissen bij de hond worden in beeld gebracht met gespecialiseerde tracers en SPECT onderzoeken, en de effecten van farmaca en andere therapeutische interventies worden nagegaan, bij zowel hond




Figuur 3. Een kat met hyperthyroidie, gehospitaliseerd na behandeling met ¹³¹I.

als kat. Voor deze laatste dieren kunnen we gebruik maken van het HiSPECT systeem. Ondertussen zijn er, naast het initiële proefschrift over hersenbeeldvorming bij de hond, nog drie doctoraten afgelegd rond deze thematiek. Verder is er het nieronderzoek bij de kat, dat het onderwerp was van het proefschrift van collega Dr Eva Vandermeulen. Ook schapen werden geïncorporeerd in onderzoek (met betrekking tot de verspreiding van vaginale medicatie) in samenwerking met het Laboratorium voor Farmaceutische Technologie van de Ugent. In samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Utrecht (onder leiding van Prof Frank Nijssen) hebben we behandelingen van primaire levertumoren bij katten uitgevoerd met holmium-microsferen. Volgend jaar

gaat een onderzoek naar de mogelijkheden van cardiale stamcellen (met varkens als humaan model) van start in samenwerking met een humaan ziekenhuis uit Limburg, en begint er een project over het effect van repetitieve transcraniale magnetische stimulatie op hersenbeeldvorming (in samenwerking met de dienst Psychiatrie, UZ Gent). We zijn een kleine dienst met twee fulltime volledig vergunde dierenartsen want ondertussen heeft ook Dr Eva Vandermeulen een persoonlijke vergunning voor het gebruik van radionucliden verkregen na het volgen van diezelfde humane nucleaire cursussen met examens (ondertussen is er namelijk nog altijd niets specifiek diergeneeskundigs voorhanden). Daarnaast zijn er steeds residents aanwezig die in het kader van hun opleiding tot Europees specialist medische beeldvorming (ECVDI) stages lopen op onze dienst. Verder beschikken we ook over de expertise van Dr André Dobbeleir als klinisch fysicus. Betreffende apparatuur heeft de 'paardencamera' plaats geruimd voor een uitbreiding van het camerapark, waardoor er – naast de pensioengerechtigde éénkopscamera - een driekops camera (Triad, Trionix) staat (afkomstig van Prof Mortelmans, Universiteit Leuven), en een tweekops Toshiba camera. De driekops camera wordt vooral voor onderzoek gebruikt, zowel voor de hersenbeeldvorming als voor de HiSPECT beeldvorming, terwijl de tweekops uitermate geschikt is voor het klinische werk.

De nucleaire diergeneeskunde is ontstaan uit een nauwe samenwerking met diverse diensten van Ugent (Nucleaire Geneeskunde (P7, UZ Gent), Psychiatrie (UZ Gent), (Radio) Farmacie (Ugent), enz) maar ook daarbuiten zijn er talrijke succesvolle samenwerkingen, zoals de deskundige productie van tracers voor hersenbeeldvorming door Dr Jos Eersels van de Vrije Universiteit Amsterdam.

Dankzij onze enthousiaste "entourage" kunnen we een goede klinische dienst verzekeren én beschikken we over een ruime wetenschappelijke armslag voor klinisch en fundamenteel onderzoek. 



WHERE OTHERS SEE COMPLEX PROBLEMS, MALLINCKRODT SEES UNIQUE SOLUTIONS

The new, independent Mallinckrodt Pharmaceuticals combines more than 145 years of expertise with the determined focus needed to solve the complex pharmaceutical challenges of today. Whether it's the production of medicines for pain or development of state-of-the-art imaging technology, we are working to make complex products simpler, safer, and better for patients.

Learn more at www.mallinckrodt.com



Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Midwinter Meeting 2014

De Midwinter Meeting vond plaats van 6 tot en met 9 februari 2014.

Registratie: via website www.snm.org
 Inschrijfkosten p.p.: SNMMI-lid \$395, niet-lid \$540
 Accreditatie: 22 punten

Jaarlijks organiseert de Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), naast de Annual Meeting in juni, een Midwinter Meeting begin februari, meestal in een warm oord in de Verenigde Staten. Dit jaar was Palm Springs aan de beurt. Prima excuus om iets aan de winterdip te doen dus. De Midwinter Meeting is een klein congres, het aantal deelnemers bedraagt enkele honderden, voornamelijk Noord-Amerikanen. Dankzij de kleinschaligheid is het programma lekker overzichtelijk en hoef je geen half uur te lopen tussen de verschillende zalen. Er wordt een vakinhoudelijk programma aangeboden dat het karakter heeft van "Continuing Medical Education". Dit jaar werd via parallelsessies aandacht besteed aan onder andere lymphoscintigrafie, PET/MRI, PET/CT bij lymfomen en

radionuclidentherapie met alfastralers. Daarnaast komen er voor Europeanen minder interessante zaken als codering en facturering aan de orde.

Een groot deel van het programma bestaat uit klassikale CT en MRI case reviews. Door ervaren radiologen worden in totaal honderd CT-casus en twintig MRI-casus besproken, verdeeld over tien sessies. Deze sessies lopen niet parallel aan elkaar en zijn dus allemaal te volgen. Elke sessie begint met een overzicht van de anatomie van het doelgebied, waarna de meest voorkomende pathologie aan de orde komt. De sessies hebben een interactief karakter in de vorm van een quiz. Via sms kunnen deelnemers meerkeuzevragen beantwoorden die betrekking hebben op de op dat moment besproken casus. Daarna volgt meteen feedback. De Midwinter Meeting is een aanrader voor degene die meer wil leren over CT en MRI, en een excuus nodig heeft om naar de zon te gaan.

drs. J.M.B. Manders

nucleair geneeskundige, Deventer Ziekenhuis 

Beyond FDG: International Symposium on PET Tracers in Oncology

Het symposium vond plaats van 2 tot en met 4 april 2014 in het Universitair Medisch Centrum Groningen.

Inschrijfkosten p.p.: 250 euro
 Aantal deelnemers: 230
 Accreditatie: 12 punten

Ter gelegenheid van de installatie van een nieuw cyclotron en een nieuwe PET/CT camera werd op 3 en 4 april 2014 in Groningen het symposium 'Beyond FDG: International Symposium on PET Tracers in Oncology' gehouden. Dit symposium werd op 2 april voorafgegaan door een workshop getiteld 'State of the art production for radiopharmaceuticals for PET imaging – Recent Developments' en een rondleiding in de GMP en cyclotronfaciliteit van de dienst nucleaire geneeskunde. Door meer dan 85 deelnemers werd deze workshop als een succes ervaren.

De voorbije jaren werden gekenmerkt door een belangrijke toename van het aantal PET tracers die op heden ook worden



gebruikt voor verschillende klinische indicaties binnen de oncologie. De doelstelling van het symposium was een state-of-the-art overzicht te geven van deze 'tweede generatie tracers'. Het programma was opgebouwd in sessies per type

PET tracer waarbij een tandem werd gevormd tussen een clinicus-specialist en een nucleair geneeskundige afkomstig uit Nederland, België, Duitsland en Italië. De clinicus gaf telkens een uitvoerig overzicht over de pathologie en een aantal onopgeloste klinische vragen, terwijl een nucleair geneeskundige aan de hand van deze nieuwe PET tracers een antwoord probeerde te bieden op het vlak van diagnostiek, respons monitoring en patiëntselectie.

De volgende tracers werden besproken: ^{18}F -FDG, ^{18}F -FDOPA, ^{18}F -FES, ^{18}F -FLT, ^{18}F -FAZA, ^{18}F -FDHT, $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline, ^{11}C -methionine, ^{124}I -NaI, en $^{68}\text{Ga}/^{89}\text{Zr}$ -gelabelde peptiden en antilichamen. Hieronder worden enkele sessies wat uitgebreider besproken.

De eerste sessie stond volledig in het teken van ^{18}F -FDG met een uitstekende presentatie over de huidige rol en uitdagingen in de toekomst (o.a. radiomics) en het belang van standaardisatie en kwantificatie. Deze presentaties toonden aan dat ^{18}F -FDG nog steeds onze 'working horse' is, en dat ^{18}F -FDG een belangrijke rol zal blijven spelen binnen onze discipline.

Een volgende voormiddagsessie werd gewijd aan antilichamen waarvoor er de laatste jaren een enorme belangstelling bestaat o.v.v. immunotherapieën. In een eerste voordracht werden de reeds klinisch beschikbare antilichamen binnen de oncologie besproken en in een tweede voordracht werd gefocust op de toepassingen van ^{89}Zr -gelabelde antilichamen, een toepassing die meer en meer haar intrede doet in de kliniek.

De namiddagsessie werd geopend met de eerste Willem Vaalburg lezing door EANM voorzitter F. Verzijlbergen ter nagedachtenis aan collega Vaalburg. De presentatie startte met een quote van collega Vaalburg ("No tracer, no fun!") en vervolgens werd de status van nucleaire geneeskunde in Europa anno 2012 (op basis van de EANM survey in 2012 met participatie van 31 landen) toegelicht. De cijfergegevens bevestigen een toename van de hybride beeldvorming alsook PET en een nauwere samenwerking met radiologie. De presentatie eindigde met de voorspelling 'In 10 years 75% of SPECT procedures will be replaced by PET!', die we binnen een decade zullen toetsen aan de realiteit. Ter afsluiting werd een oorkonde uitgereikt aan F. Verzijlbergen.

De tweede dag startte met een sessie over hormoonreceptoren waarbij twee radiotracers, ^{18}F -fluoroestradiol (^{18}F -FES) en ^{18}F -fluorodihydrotestosteron (^{18}F -FDHT), werden besproken. Tijdens deze presentatie werd ook de zeer interessante Nederlandse multicenter IMPACT-studie voorgesteld waarbij o.a. ^{18}F -FDG, ^{18}F -FES en ^{89}Zr -Trastuzumab onderzocht worden bij patiënten met mammacarcinoom. We kijken nu al uit naar de interim resultaten.




Uitreiking oorkonde aan F. Verzijlbergen.

Tijdens de laatste sessie van de dag werd het actuele topic van PET/MRI besproken en werd de vraag naar toepassingen en meerwaarde van deze hybride techniek gesteld. Dit laatste bleek geen makkelijke opdracht te zijn en de zoektocht naar de key applicatie is in volle gang.

Deze tweede dag werd afgesloten met de highlights lezing door R. Baum die op boeiende wijze een overzicht gaf van de verschillende sessies, en een stralende toekomst voorspelde voor nucleaire geneeskunde.

Samengevat, het symposium was een zeer goed georganiseerd internationaal forum met een gevarieerd programma over tweede generatie PET tracers in de oncologie waarbij ook onderwerpen als radionuclidentherapie en hybride PET/MRI niet ontbraken.

Olivier Gheysens, Karolien Goffin en Christophe Deroose

*Dienst Nucleaire Geneeskunde,
UZ Leuven, België* 

Nucleaire Geneeskunde, 4^e druk

In de serie leerboeken voor medische beeldvorming en radiotherapie is het standaardwerk 'Nucleaire Geneeskunde' inmiddels aangekomen bij de 4e druk. In deze druk is er, naast revisie van de reeds bestaande hoofdstukken uit 2008, één nieuw hoofdstuk toegevoegd, waarin de toepassingen, uitvoering en interpretatie van PET/CT worden besproken. Dit is een essentiële toevoeging vanwege de vooraanstaande plaats die deze modaliteit inneemt in de hedendaagse nucleaire diagnostiek. Het boek is door de toevoegingen en revisies aanmerkelijk dikker geworden en beslaat ruim 700 pagina's.

Het werk beschrijft de Nucleaire Geneeskunde over de gehele breedte, en gaat in op zowel oude vertrouwde indicaties als meer recent opgekomen technieken. Er wordt gebruik gemaakt van een systematische opbouw, waarbij allereerst de rol van de medisch beeldvormings- en bestralingsdeskundigen (MBB'ers) wordt besproken. Hierna volgen hoofdstukken over radiofarmacie, de verschillende beeldvormende modaliteiten, meetapparatuur, kwaliteitcontroles, beeldverwerking, dosimetrie en stralingsbescherming. Vervolgens wordt per orgaansysteem een overzicht gegeven van de beschikbare diagnostische opties. Het boek sluit af met een hoofdstuk over radionuclidentherapie. Hierin is duidelijk te zien dat de structuur van 'Aanbevelingen voor de Nucleaire Geneeskunde' als leidraad is genomen. Als klein minpuntje kan wellicht worden aangedragen dat de allernieuwste innovaties, als PET/MRI en radium-223 therapie niet worden behandeld, maar dit is begrijpelijk in een dynamisch vakgebied. Zij zullen in de 5e druk (of via StudieCloud, zie hieronder) ongetwijfeld worden toegevoegd.

In de hoofdstukken wordt naast het medisch-inhoudelijke aspect eveneens aandacht besteed aan fysica, wetgeving, communicatie en logistiek. Dit maakt het vooral een erg praktisch boek. De aanwezigheid van een uitgebreide lijst van de gebruikte afkortingen en een extensief register draagt hier nog eens extra aan bij.

Naast een naslagwerk is 'Nucleaire Geneeskunde' ook een leerboek. De layout is eenduidig, de teksten zijn goed te begrijpen en het gebruikte medisch jargon wordt helder uitgelegd. Dit maakt het boek prima leesbaar. Daarnaast wordt de tekst verduidelijkt met overzichtelijke tabellen en schema's, die de belangrijkste informatie en beslisbomen in beeld brengen. Er zijn vele informatieve full-colour illustraties,



die werkelijk bijdragen aan het begrijpen van de theorie. Aan het eind van het hoofdstuk worden referenties genoemd waarin de lezer indien gewenst aanvullende verdieping kan zoeken. Voor verdere verdieping kan men zich ook wenden tot StudieCloud, een online platform van Reed Business, waarop na aanmelding toegang wordt verkregen tot samenvattingen, achtergrondlinks en controlevragen om de stof nog beter onder de knie te krijgen. Helaas functioneerde de toegangscode bij het reviewexemplaar niet.

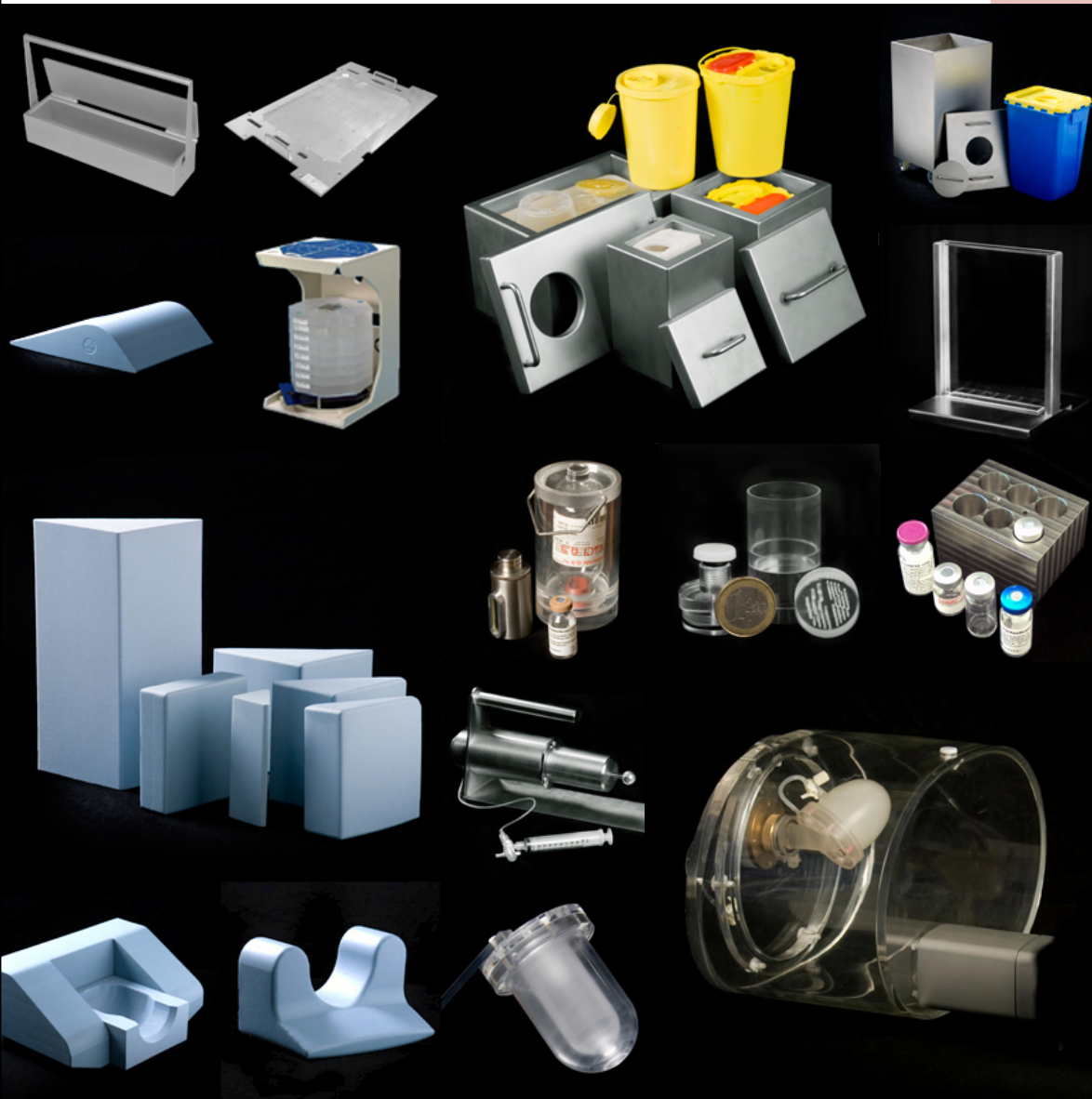
'Nucleaire Geneeskunde' richt zich in eerste instantie op de MBB'er maar is zeer zeker relevant voor geïnteresseerde artsen en de AIOS nucleaire geneeskunde, radiologie en radiotherapie. Sterker nog, met zijn volledige, overzichtelijke en vlot geschreven inhoud verdient dit werk een plek in de kast van zowel radioloog als nucleaire geneeskundige. Het hardcover leerboek kost 105 euro, wellicht wat aan de prijzige kant, maar is dit bedrag mijns inziens meer dan waard.

Drs. B.F. Bulten

AIOS Nucleaire Geneeskunde, Radboud UMC, Nijmegen 

VANDERWILT

t e c h n i q u e s



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine

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

**FOR
MED**

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 2, juni 2014
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

prof. dr. J. Booiij
j.booiij@amc.uva.nl

Redactie

mw. drs. B. Bosveld
mw. drs. F. Celik
dr. J. van Dalen
dr. E. M.W. van de Garde
dr. A.W.J.M. Glaudemans
mw. dr. C.J. Hoekstra
dr. P. Laverman
A. Reniers
dr. H.J. Verberne
dr. O. de Winter

Bureau redactie

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

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof Neer B.V.
acquisitie services - uitgeverij
Eric Vullers
T 0475 597151
E.eric@kloosterhof.nl

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Sandra Geraedts

Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten 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). Voor buitenlandse abonnementen gelden andere tarieven. Opgave en informatie over (buitenlandse) abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51, www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 36

Nummer 2: 1 juli 2014
Nummer 3: 30 september 2014
Nummer 4: 23 december 2014

Aanleveren kopij, jaargang 36

Nummer 3: 1 juli 2014
Nummer 4: 1 oktober 2014

Verschijningsdata, jaargang 37

Nummer 1: 31 maart 2015

Aanleveren kopij, jaargang 37

Nummer 1: 1 januari 2015
Nummer 2: 1 april 2015
Nummer 3: 1 juli 2015

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Cursus- en Congresagenda

2014

Cardiac Nuclear & CT imaging in Clinical Practice

03 – 05 July, 2014. Sophia Antipolis, France. www.escol.escardio.org

EFOMP School for Medical Physics Experts

10 – 12 July, 2014. Prague, Czech Republic. www.csfm.cz

ESNM Basic Learning Course on PET/CT in Oncology

04 - 06 September, 2014. Vienna, Austria. www.eanm.org

2nd International Conference on Radiology & Imaging

08 – 09 September, 2014. Raleigh, USA. www.omicsgroup.com

5th international workshop on PET in Lymphoma

19 – 20 September, 2014. Menton, France. www.eitti.free.fr

Congress of the South African Society of Nuclear Medicine

19 – 21 September, 2014. Durban, South Africa. www.sasnm.com

ESNM Learning Course on Myocardial Perfusion Imaging / Gated SPECT

27 – 28 September, 2014. Vienna, Austria. www.eanm.org

International Cancer Imaging Society Meeting & Annual Teaching Course

09 – 11 October, 2014. Heidelberg, Germany. www.icimatingsociety.org.uk

EANM'14 - 27th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

18 – 22 October, 2014, Gothenburg, Sweden. www.eanm.org

IEEE - Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, and Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors workshop (IEEE NSS-MIC)

08 – 15 November, 2014. Seattle, USA. www.nssmic2014.nps-confs.org

EANM-ESOR Educational Course on Hybrid Imaging

13 – 15 November, 2014. Barcelona. Spain. www.eanm.org

ESNM Advanced Dosimetry Learning Course

15 – 16 November, 2014. Vienna, Austria. www.eanm.org

ESNM Learning Course on Trends in PET – Methodologies

21 – 22 November, 2014. Vienna, Austria. www.eanm.org

ESNM Advanced Learning Course on PET/CT in Oncology

27 – 29 November, 2014. Vienna, Austria. www.eanm.org

7th Annual Barcelona Symposium and Practical Course on Hybrid Imaging

11 – 12 December, 2014. Barcelona, Spain. www.barcelonapet-ct.com

100th RSNA annual meeting

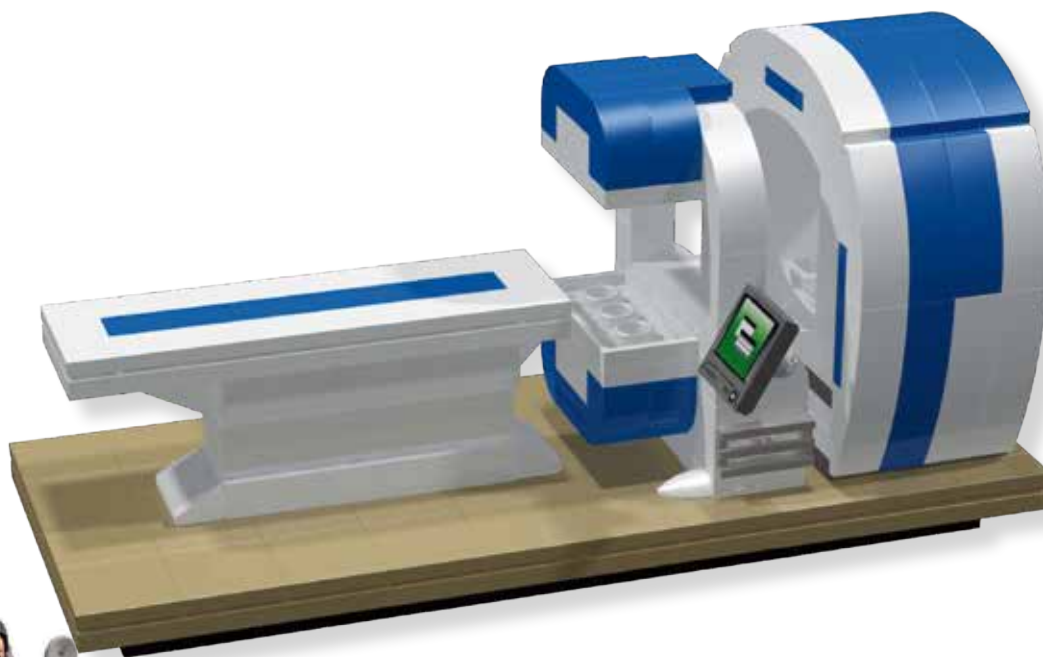
30 November – 5 December, 2014. Chicago IL, USA. www.rsna.org

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen. Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten met ingang van 1 januari 2011 rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a | 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl

Oldelft Benelux Medical Solutions

Het samenstellen van uw ideale scanner.....



...door de modulaire opbouw kinderlijk eenvoudig.

SPECT-CT-PET

Niet elke afdeling Nucleaire Geneeskunde is hetzelfde. En dus zijn ook de individuele behoeftes niet hetzelfde. Met de AnyScan bieden wij u de gelegenheid om, op basis van de beschikbare ruimte en het budget, een systeem samen te stellen dat voldoet aan uw behoeften. Door de toekomstbestendigheid kunt u het systeem te allen tijde verder uitbreiden met software opties of zelfs met nieuwe functionaliteit.

Zo is het bijvoorbeeld mogelijk te beginnen met een SPECT systeem. In een later stadium kunt u dit uitbreiden met de CT optie. Hetzelfde principe geldt voor de opbouw van de PET-CT. Op elk moment in tijd zijn beiden op te schalen naar een volwaardig en uniek SPECT-CT-PET systeem. Zo heeft u in één en dezelfde ruimte de volledige functionaliteit voorhanden. Uiteraard is het ook mogelijk te beginnen met een SPECT-CT-PET systeem om voor kleinere afdelingen toch alle onderzoeken te kunnen aanbieden en in een later stadium het systeem te splitsen over twee ruimtes in bijvoorbeeld een SPECT systeem en een PET-CT.

Zo houdt u tegen beheersbare kosten de volledige regie in handen en kunt u zelf uw ideale systeem samenstellen.

De keuze wordt hiermee kinderspel.

Oldelft Benelux heeft reeds meer dan 80 jaar ervaring in de verkoop en service van diagnostische apparatuur en innovatieve healthcare ICT systemen. Zij heeft zich ontwikkeld van producent van apparatuur naar System Integrator en Service Provider voor ziekenhuizen en zorginstellingen.

Met **Mediso** levert Oldelft Benelux het hele spectrum aan gammacamera's; van kleine enkelkops, tot geavanceerde SPECT-CT-PET combinaties.

Voor meer informatie omtrent de **Mediso** oplossingen kunt u contact opnemen met uw accountmanager, of stuur een e-mail naar info@oldelftbenelux.nl.



**Oldelft
Benelux**

A CANON COMPANY

Oldelft Benelux B.V. Wiltonstraat 41 3905 KW Veenendaal The Netherlands

T +31 318 583 434 F +31 318 583 401 E info@oldelftbenelux.nl | www.oldelftbenelux.nl

Bile acid malabsorption may be bigger than you think

SeHCAT™, Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid, is an accurate diagnostic test for identifying patients with bile acid malabsorption (BAM) as the underlying cause of chronic diarrhoea¹⁻³

- SeHCAT is a metabolism-resistant synthetic bile acid
- Measures bile acid retention as an objective test to identify BAM¹⁻³
- BAM may be the underlying cause of chronic diarrhoea in 1/3 of patients previously diagnosed with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS)^{1,3,4}
- Helps predict chronic diarrhoea patients who are more likely to respond to bile acid sequestrants (BAS)⁵
- Improves diagnosis of BAM and enables confident treatment with BAS^{1,4,5}
- Accurate diagnosis and effective treatment of chronic diarrhoea can lead to improvements in patients' symptoms and quality of life¹



GE imagination at work

SeHCAT™
Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid

PRESCRIBING INFORMATION

SeHCAT 370kBq Capsules (⁷⁵Se)tauroselcholic acid)

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 Capsules of [⁷⁵Se]tauroselcholic acid [370kBq] absorbed onto disodium hydrogen phosphate dihydrate.

INDICATIONS Used for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss. It may be used in the assessment of ileal function, in the investigation of inflammatory bowel disease and chronic diarrhoea and in the study of entero-hepatic circulation.

DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION Normal adult dose is one capsule administered orally. A similar dose may be used in children. A careful assessment of the risk/benefit ratio should be undertaken before use of the product in children due to increased effective dose equivalent. Drinks of 15 ml of water are recommended before, during and after swallowing capsule to ensure passage to the stomach. Patient should be in standing or sitting position.

CONTRAINDICATIONS Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS The possibility of hypersensitivity should always be considered. Advanced life support facilities should be readily available. Caution advised in administration for SeHCAT

to patients with severe hepatic dysfunction or biliary tract obstruction. Radiation dose to liver will be significantly increased in these patients. Exposure to ionising radiation must be justifiable 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. The product contains 71.04mg sodium per capsule; this needs to be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

INTERACTIONS No interaction studies have been performed and no interactions reported to date.

PREGNANCY AND LACTATION No data available. Animal reproduction studies have not been carried out. Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation doses to the foetus. In pregnancy only imperative investigations should be carried out when likely benefit exceeds the risk to mother and foetus. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant. Alternative techniques not involving ionizing radiation should be considered. If administration to a breast feeding woman is considered necessary, breast feeding should be interrupted and breast milk discarded for three to four hours after administration.

UNDESIRABLE EFFECTS Hypersensitivity (unknown frequency).

DOSIMETRY Effective dose (ED) for a healthy adult administered one 370kBq capsule of SeHCAT is typically 0.26mSv. However, in patients with severe cholestatic jaundice, the liver dose has been estimated

to be about 100 times the normal value.

MARKETING AUTHORISATION HOLDER GE Healthcare Limited, Little Chalfont, Bucks., UK.

CLASSIFICATION FOR SUPPLY Subject to medical prescription (POM).

UK MARKETING AUTHORISATION NUMBER PL 0221/0105.

NL MARKETING AUTHORISATION NUMBER RVG 16191.

Date of revision of text 9 July 2012.

References:

1. Smith MJ *et al.* J R Coll Physicians Lond 2000; 34 (5): 448-51.
2. Galatola G *et al.* Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 533-7.
3. Fernández-Bañares F *et al.* Am J Gastroenterol 2007; 102: 2520-8.
4. Basumani P *et al.* Gut 2008; 57 (Suppl II): A1-A172.
5. Wedlake L *et al.* Aliment Pharmacol Ther 2009; 30 (7): 707-17.

© 2014 General Electric Company - All rights reserved. GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company.

SeHCAT is a trademark of GE Healthcare Limited.

GE Healthcare B.V., Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP Eindhoven
www.gehealthcare.com

02-2014 MB003396/OS The Netherlands