

37e jaargang 2015 nummer 1 issn 1381 - 4842

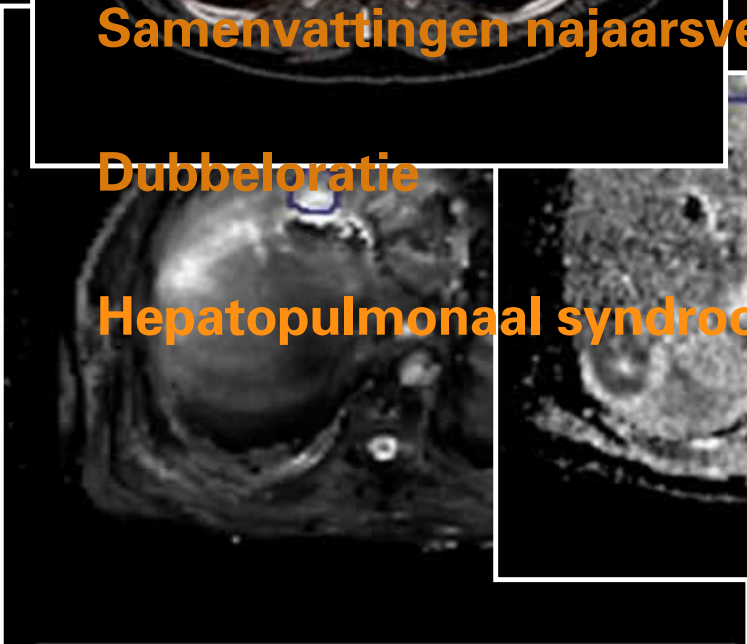
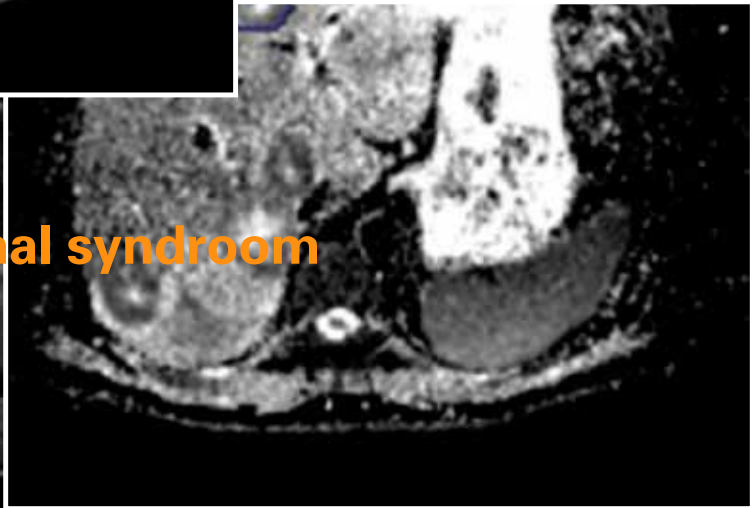
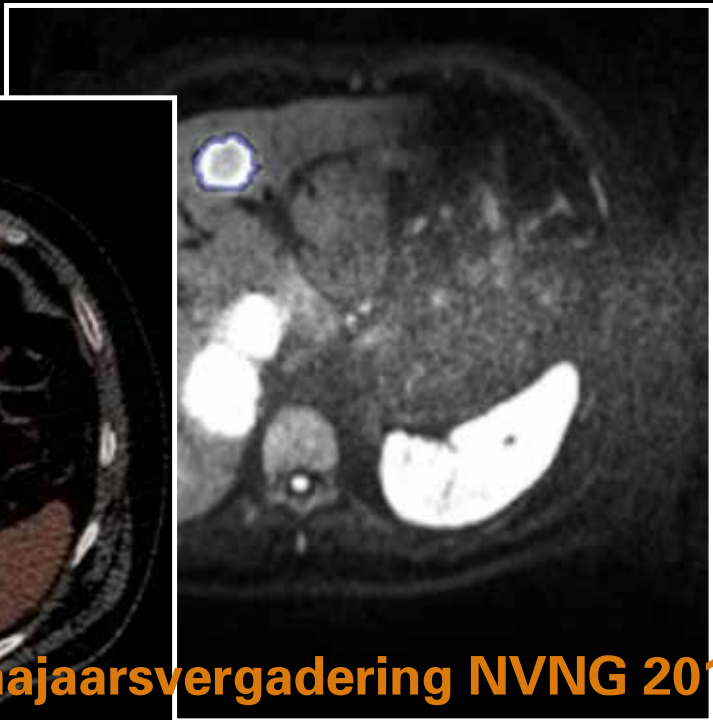
**T I J D S C H R I F T**  
**V O O R**  
**N U  L E A I R E**  
**G E N E E S K U N D E**

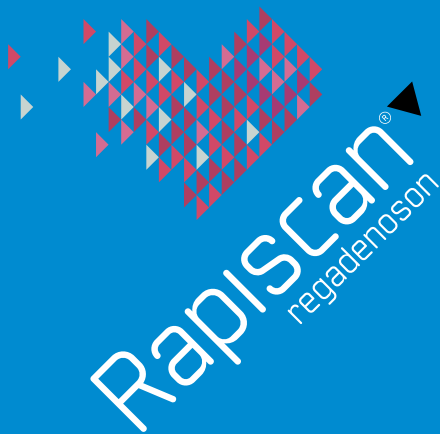


**Samenvattingen najaarsvergadering NVNG 2014**

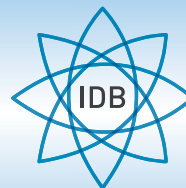
**Dubbeloratie**

**Hepatopulmonaal syndroom**





Rapiscan<sup>®</sup>  
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<sup>®</sup> ▼ (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](http://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

**OORSPRONKELIJK ARTIKEL**

Fusie tussen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde in het Isala  
*Dr. P.L. Jager* 1356

**ORATIE**

De toekomst van de beeldvorming uitgestippeld?  
*Prof. dr. L.F. de Geus-Oei* 1360

De toekomst van de beeldvorming uitgestippeld?  
*Prof. dr. R.H.J.A. Slart* 1365

**CASE REPORT**

*Hepatopulmonary syndrome*  
*Drs. A. Huurnink* 1371

**ABSTRACTS** 1375

**PROEFSCHRIFT**

Development and preclinical evaluation of radioligands for the PET studies of cerebral adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors  
*Dr. Shivashankar Khanapur* 1380

Optimising cancer therapy  
 A focus on molecular imaging  
*Dr. S.B.M. Gaykema* 1381

Central serotonin and dopamine transporters in overeating, obesity and insulin resistance  
*Dr. K.E.M. Koopman* 1382

Gebruik van beeldvormingstechnieken om behandel succes van dikke darmkanker te voorspellen  
*Dr. L. Heijmen* 1384

**BOEKBESPREKING** 1388

**PRIJZEN** 1391

**CURSUS- EN CONGRESAGENDA** 1394

*Oratie*

In dit nummer van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is er aandacht voor de prachtige oraties van collegae de Geus-Oei en Slart. De interessante inhoud van de dubbeloratie, waarmee beiden op 30 oktober 2014 hun ambt aanvaardden van hoogleraar in de moleculaire beeldvorming aan de faculteit Technische Natuurwetenschappen van de Universiteit Twente, kunt u in deze uitgave lezen.

Voor de orator is het zowel een spannende als feestelijke dag. Spannend, omdat hoogleraren éénmalig een dergelijke rede uitspreken (al zijn er uiteraard uitzonderingen op deze regel). Bovendien zijn de toehoorders niet alleen benieuwd naar de inhoud van de rede maar, minstens zo belangrijk, ook hoe de inhoud wordt gepresenteerd. Feestelijk, omdat familie, vrienden, en collegae bij elkaar zijn om deze belangrijke gebeurtenis samen met de orator te vieren.

Bij de dubbeloratie in Enschede leek het wel of ‘heel nucleair Nederland’ aanwezig was. Dit bood voor de aanwezige collegae de mogelijkheid om elkaar intensief te spreken. Juist op dit soort bijeenkomsten worden contacten onderhouden hetgeen niet alleen leuk is, maar ook belangrijk voor de samenwerking binnen ons vakgebied. Ik denk dat het vrij uniek is hoe wij binnen Nederland elkaar relatief makkelijk weten te vinden, hetgeen leidt tot de uitvoering van fraai ontworpen nationale multi-centre trials. Het ontwerp van dergelijke trials wordt regelmatig besproken in ons Tijdschrift. Samenwerken, daar worden we met zijn allen beter van en bijeenkomsten waarbij je elkaar informeel spreekt, zoals oraties, kunnen daarbij helpen. In het vorige nummer (het jaarlijks themanummer) bent u bijgepraat over de stand van zaken ten aanzien van de opleiding tot nucleair geneeskundige en radioloog (CORONA), en was er ook aandacht voor de integratie van de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde in de dagelijkse praktijk. Collega Jager gaat in deze editie op de ingeslagen weg door, en hij beschrijft op heldere wijze hoe het proces tot fusie van beide afdelingen in ‘het Isala’ is verlopen.

Tenslotte laat collega Huurnink zien dat u met een goedkope en dagelijks beschikbare techniek (longperfusie) een bijdrage kunt leveren aan de klinische diagnose hepatopulmonaal syndroom. Bent u al nieuwsgierig geworden?

**Jan Booij**  
 Hoofdredacteur



*Voorplaat: Patiënt met multipele levermetastasen zoals te zien is met <sup>18</sup>F-FDG PET en verscheidene MRI technieken (met dank aan L. Heijmen, afdeling Nucleaire Geneeskunde en Radiologie, Radboud Universitair Medisch Centrum in Nijmegen)*

# Fusie tussen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde in het Isala\*

Dr. P.L. Jager<sup>1</sup>, Drs M.F. Boomsma<sup>2</sup>, Drs. A.H.J. Oostdijk<sup>1</sup>, Drs. Z. Flach<sup>2</sup>, Drs. J.F.G. Beerens<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Nucleair geneeskundigen, Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Isala, Zwolle

<sup>2</sup>Radiologen, Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Isala, Zwolle

<sup>3</sup>Adviseur, bedrijfskundig ingenieur, Organisatie- en adviesbureau BPHC, Amstelveen

\* Dit artikel zal ook gepubliceerd worden in Memorad

De maatschappen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde van het Isala zijn gefuseerd tot één maatschap Beeldvormende Diagnostiek & Therapie. In dit artikel beschrijven wij de aanpak die we hebben gevolgd om het fusieproces binnen een redelijke tijd succesvol te kunnen afronden, en presenteren wij enkele 'lessons learned'.

## Afweging – voors en tegens van een fusie

Directe aanleiding voor het samengaan van beide vakgroepen was het besluit van de NVNG en NVvR om de opleidingen te fuseren. Maar deze beslissing staat niet op zichzelf, op de werkvloer is al langer duidelijk dat de beide vakgebieden in toenemende mate samenwerken. Wij hebben geconcludeerd dat fusie van onze maatschappen bij kan dragen aan kwaliteitsverbetering en kostenverlaging, onder meer door stroomlijning van de diagnostiek en efficiëntere toepassing van hybride apparatuur. Verder voorkomt de fusie onderlinge concurrentie en 'turf battles' en wordt onze positie versterkt in het ziekenhuis, het medisch specialistisch bedrijf MSB, en in het krachtenspel met de verzekeraar. Een ander voordeel is tijds winst, bijvoorbeeld doordat nucleair geneeskundigen CT-beelden kunnen verslaan en in bepaalde vormen van multidisciplinair overleg MDO geen 'dubbele bezetting' nodig is van zowel nucleair geneeskundige als radioloog.

Er waren voor ons ook redenen genoeg om niet te willen fuseren. De nucleair geneeskundigen vreesden voor verlies van de voordelen van kleinschaligheid en de eigenheid van hun vak – zij zijn nu een relatief homogene groep van zes maten, en straks onderdeel van een heterogene vakgroep van 20. Er is ook een duidelijke verschil in werkritme – de radiologen hebben een veel hogere dienstbelasting en kennen meer 'massaproductie'. Bij de nucleaire geneeskunde zijn de volumes lager, de onderzoeken gemiddeld langer en is er meer ruimte voor research en innovatie. Vanouds leidden deze verschillen tot beeldvorming over elkaar: de nucleair geneeskundigen met hun wortels in de interne geneeskunde als 'stippentellers met vage uitspraken en zonder verrichtingen' en de radiologen als 'digitale persoonlijkheden zonder twijfels en ploeters in het donker'. De nucleair geneeskundigen wilden niet verzeild raken in 'lopende band werk', de radiologen vonden dat de bedrijfsvoering bij de nucleaire wel wat 'strakker' kon en wilden hun diensten gecompenseerd zien. De nucleair geneeskundigen vreesden voor beperking van innovatie en research en voor marginalisatie als 'smaldeel' van 6 in een maatschap van 20. De radiologen vreesden dat de nucleair geneeskundigen misschien alleen maar uit waren op uitbreiding van hun territorium (CT) en te weinig zouden focussen op productie en op de kliniek. Beide groepen zagen het eerst niet zitten om ten gevolge van de fusie vrije tijd of geld in te leveren, hoewel



Beeld van een radioloog



Beeld van een nucleair geneeskundige

daar later verandering in kwam. Bovenstaande gedachten horen deels bij de 'folklore' van onze vakken en zal in andere ziekenhuizen herkenbaar zijn. Deels gaat het ook om wezenlijke, zakelijke afwegingen. Belangrijk was dat er op het persoonlijke vlak geen verstoorde relaties bestonden (hooguit wat 'opgetrokken wenkbrauwen' hier en daar en veel onbekendheid). Al snel ontstond het inzicht dat een fusie hoe dan ook tot stand zou moeten komen: doordat de opleidingen fuseren was de vraag niet langer óf de beide vakgroepen zouden samengaan, maar was alleen nog de timing relevant (nu of over een paar jaar). Omdat uitstel voor ons geen voordelen oplevert, zijn we meteen aan de slag gegaan.

**Aanpak en fasering**

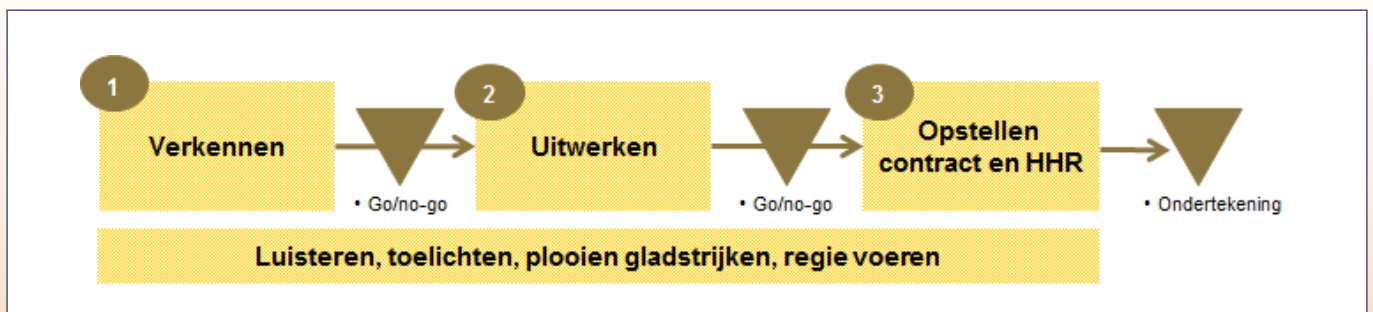
We hebben een gefaseerde aanpak gevolgd met drie fases. We zijn begonnen met (1) een 'verkenning' van een mogelijke samenwerking. In deze fase hebben we met alle maten van gedachten gewisseld over hun belangen en bezwaren. Duidelijk was dat het gesprek over 'synergie' en 'kwaliteit' niet goed op gang kon komen zolang er onduidelijkheden waren over de zakelijke kant van een fusie (bijvoorbeeld omzet, kosten, werklast, diensten en inkomen). Onze natuurlijke neiging als artsen zou zijn om de fusie aan te vliegen vanuit 'inhoud' en 'kwaliteit' – maar tijdens de verkenning hebben we vooral ook de financiën en de werkbelasting per maatschap in detail geanalyseerd en vergeleken. We waren op zoek naar een verdeling van financiën en werklast waarin alle maten zich zouden kunnen vinden. Aan het einde van de verkenning is een 'deal op hoofdlijnen' gemaakt (onder meer over compensatie van diensten en over tijd voor innovatie en research). Verder hebben we geconcludeerd dat er in beide maatschappen voldoende draagvlak was om de volgende stap te zetten in het fusieproces, en een lijstje vastgesteld van onderwerpen die we in de volgende fase verder wilden uitwerken. Vervolgens is beide maatschappen gevraagd om unaniem akkoord te gaan met de overgang naar de volgende fase (de eerste 'go/no-go' beslissing).

In de tweede fase ging het om (2) de uitwerking van de zakelijke deal en van het lijstje uit de eerste fase. Belangrijke onderwerpen waren (a) het opstellen van een plan op hoofdlijnen voor 'kennisoverdracht' (elkaar opleiden), (b) het bedenken van een methode om in de fusiemaatschap op een evenwichtige wijze om te gaan met 'niet direct productie gerelateerde werkzaamheden' en het opstellen van een soort tijdsbudget daarvoor en (c) het bespreken van normen voor cultuur/gedrag in de fusiemaatschap (wat vinden we 'normaal'). Daarnaast hebben we veel tijd besteed aan communicatie: naar elkaar luisteren, misverstanden toelichten, plooiën gladstrijken. Deze fase heeft geresulteerd in een tweede beslidsdocument waar beide maatschappen unaniem mee akkoord zijn gegaan.

In de laatste fase ging het om (3) het opstellen van een contract en huishoudelijk reglement met afspraken over onder meer besluitvorming, het functioneren van een dagelijks bestuur (DB) en over het opstellen van werkroosters. Deze fase konden we redelijk snel en efficiënt doorlopen omdat de eerdere twee fases goed gedocumenteerd waren en unaniem waren afgerond – dit voorkomt dat discussies van voor af aan opnieuw beginnen. Een complicatie was de parallele transitie naar '2015' – wij hebben ervoor gekozen om als gezamenlijke maatschap aan de start te verschijnen, om te voorkomen dat onze fusieplannen vertraging zouden oplopen door mogelijke nieuwe onzekerheden en verwickelingen in de 'nieuwe wereld' na 1 januari. Fase 3 hebben we derhalve in november 2014 succesvol afgerond met ondertekening van het contract door alle maten. De voorbereidingen voor de noodzakelijke veranderingen per 1-1-2015 zijn we daarna samen aangegaan.

**Lessons learned**

We hebben gewerkt met een 'kopgroep' van twee radiologen en twee nucleair geneeskundigen, op basis van een heldere fasering en aanpak – het aloude recept van 'rust, reinheid en regelmaat' doet wonderen. De kopgroep heeft gezorgd voor een continue gedachtewisseling met de respectievelijke maatschappen, en ook mogelijkheden gecreëerd voor een



Fasering en beslismomenten

gezamenlijke gedachteswisseling, bijvoorbeeld tijdens een 'heilig uur'. Op deze manier combineerden we de voordelen van focus en een klein team met de betrokkenheid die voortkomt uit een 'gesprek van allen met allen over alles'. De kopgroep heeft het meeste werk zelf verzet en heeft zelf de regie gevoerd – het 'werkt' niet om het fusieproces uit te besteden aan een consultant, boekhouder of jurist (en al helemaal niet aan alle drie tegelijk). Wel hebben wij vanaf het begin één adviseur gebruikt als katalysator en organisator van het fusieproces tussen de beide groepen, met ervaring in het begeleiden van medisch specialisten bij dergelijke processen. Deze adviseur had de noodzakelijke 'harde' zakelijke kennis en haalde ons 'terug op het pad' wanneer dat nodig was, en diende ook als mediator met oog en oor voor verschillen en de 'zachte' kant van de zaak.

Het was al met al toch nog een taai klus – maar juist in de kopgroep hebben de artsen elkaar goed leren kennen en is het onderlinge begrip en vertrouwen gegroeid. Hierdoor groeide ook het vertrouwen bij de andere maten, en nam de hierboven besproken 'vrees' voor de 'tegens' geleidelijk af. Het is in fase 2

en 3 van belang het doel goed voor ogen te houden (fusie) en niet vast te lopen in details en 'gedoe' – waarbij opvalt dat het 'gedoe' meestal in essentie niet gaat over de fusie maar eerder over heel andere vraagstukken die al veel langer spelen. Tegelijk is het essentieel om zorgvuldig en professioneel de fusievraagstukken op te lossen, met aandacht voor alle input van alle individuele maten. Het heeft derhalve geen zin om te overhaasten – naar ons idee is een tijdshorizon van zes tot twaalf maanden haalbaar (wij hebben er wat langer overgedaan, door twee 'pauzes' van een maand of drie rond Kerst en in de zomer).

En nu begint het voor ons – het wordt hard werken om de synergievoordelen daadwerkelijk te realiseren. De nadelen komen ongetwijfeld vanzelf, maar we hebben tijdens de fusie ervaren dat we in staat zijn om problemen samen op te lossen – misschien wel beter dan toen we afzonderlijk functioneerden. Dat geeft veel vertrouwen en energie. We hebben tijdens het fusieproces goede afspraken gemaakt en een stevig fundament gelegd: de nieuwe maatschap voelt zich sterk en bruist van ambitie om het momentum vast te houden en haar grenzen steeds verder te verleggen.

Natuurlijk is de situatie in Isala niet exemplarisch voor heel Nederland. Dat bleek duidelijk bij discussies op de radiologen sandwichcursus in november 2014 waar we onze ervaringen hebben gepresenteerd. Als er sprake is van slechts één of twee nucleair geneeskundigen, soms in loondienst, tegenover een veel grotere groep radiologen in vrije vestiging of als inkomens erg verschillen zijn de fundamenten moeilijker te leggen. Toch bleek ook daar dat open contact tussen beide groepen verrassende mogelijkheden kan opleveren voor samenwerking. In Isala was dit achteraf de belangrijkste drijfveer om de fusie voor elkaar te krijgen.

p.l.jager@isala.nl 

### VANDERWILT techniques



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](http://www.for-med.nl)



SIEMENS

# Introducing Symbia Intevo

The world's first xSPECT system

[www.siemens.com/new-intevo](http://www.siemens.com/new-intevo)

Diagnostic imaging is expected to deliver definitive and timely answers to clinical questions. The ability to find these answers sooner, has made nuclear medicine a cornerstone of diagnostic imaging. Despite the high sensitivity of today's SPECT/CT scanners, the modality's limited specificity due to images that are only mechanically fused often leads to follow-up procedures that delay patient care and potentially increase costs.

To overcome these challenges, Siemens is once again pioneering hybrid imaging. Through a new alignment method that results in the total integration of SPECT and CT, a revolutionary new modality is emerging: xSPECT.

With Symbia Intevo™, the world's first xSPECT system, you have the potential to not only image disease, but also leverage the high image resolution to support you in seeing the unseen, enabling you to make more confident interpretation. Moreover, Symbia Intevo's quantitative capabilities are designed to provide valuable diagnostic information, which may enable you to monitor and adjust patient treatment earlier.

Better visual localization of lesions as compared to conventional iterative reconstruction methods could aid in the identification of defects, potentially increasing reading confidence.

Data courtesy of Ludwig Maximilians University, Munich, Germany



Answers for life.

tijdschrift voor nucleaire geneeskunde 2015 37(1) 1359

# De toekomst van de beeldvorming uitgestippeld?

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Moleculaire Beeldvorming aan de faculteit Technische Natuurwetenschappen van de Universiteit Twente op donderdag 30 oktober 2014 door mevr. prof. dr. L.F. de Geus-Oei



## 1. In den beginne.....heel veel stippen

Welcome ladies and gentlemen to the occasion of this inaugural lecture of my colleague professor Slart and myself. We will be delivering our speeches in Dutch and for those of you who require it, a simultaneous translation will be available.

Waarde toehoorders,

Samen met mijn gewaardeerde collega, de hooggeleerde Slart, bekleed ik een leerstoel in de moleculaire beeldvorming. Onze wetenschappelijke basis ligt in het vak nucleaire geneeskunde. Sta mij toe kort toe te lichten hoe dat vakgebied ontstaan is, want met name voor de technische collega's is dat misschien geen vanzelfsprekendheid.

De nucleaire geneeskunde is in 1984 officieel erkend als geregistreerd medisch specialisme. Het vak is voortgekomen

uit het vervaardigen van schildklierscans, een verrichting die veelvuldig aangevraagd werd door internisten. Nucleaire scans zijn afbeeldingen gebaseerd op metingen die pathofysiologische en biologische processen in het lichaam weergeven. Mijn vader, in wiens voetsporen ik getreden ben, en mijn voormalig afdelingshoofd en promotor hooggeleerde Corstens, waren van oorsprong internist en hebben sterk bijgedragen aan de verzelfstandiging van het vakgebied nucleaire geneeskunde. Dezen, met andere wetenschappelijke innovatoren, maakten definitief wat eind 19e eeuw met Pierre en Marie Curie begonnen was.

Als geregistreerd specialisme bestaat ons vak dit jaar dus dertig jaar. Maar wat is nucleaire geneeskunde eigenlijk? We dienen radiofarmaca toe bij patiënten. Een radiofarmacon is een radioactief deeltje, oftewel een isotoop, gekoppeld aan een farmacon. Het farmacon van keuze bepaalt welk biologisch proces er in beeld gebracht wordt en het isotoop maakt het mogelijk dat dit zichtbaar wordt met behulp van een camera. De tijd schiet in deze rede helaas tekort om de schoonheid van ons vak verder uit te diepen, maar in de kern is dit waar ons vak op gestoeld is. Over die beelden wil ik het graag nog verder met u hebben, want vroeger waren het meer metingen dan beelden. En als ik u dit plaatje laat zien uit 1975, dan begrijpt u natuurlijk wel dat wij de **"stippentellers"** genoemd werden. Nu laat ik u een beeld anno 2014 zien, gebruik makend van nieuwere radiofarmaca en in beeld gebracht met de nieuwste digitale silicium detectoren, time-of-flight PET technologie, gecombineerd met magnetische resonantie imaging. U ziet aan de beelden en u hoort aan mijn spraakgebruik dat er de afgelopen dertig jaar ontzettend veel gebeurd is. Ons vak is begonnen vanuit de innovatie en wij zijn maximaal blijven innoveren, daarbij geholpen door de enorme vlucht die digitalisering in het algemeen en beeldtechniek in het bijzonder heeft gemaakt en ons ook maatschappelijk heeft overspoeld. Wie herinneren zich nog de 8 mm filmcamera of zelfs de videocamera? Mijn kinderen van 10 en 13 hebben er geen weet van, maar wel maken zij met hun smartphones oneindig veel mooiere filmpjes dan die generatie uit de jaren 70 in hun stoutste dromen hadden kunnen dromen. U zult begrijpen dat de nucleair geneeskundigen vanuit hun



oorspronkelijke technische mogelijkheden gedacht, anno 2014 zijn **“uitgestippeld”**. Maar ons vak heeft inmiddels vele toepassingen erbij gekregen en nog weer veel andere toepassingen liggen binnen handbereik en kunnen ontwikkeld worden. Naar de toekomst toe is er dus nog een beloftevolle weg **uit te stippelen**. En laat ik u daarbij bij de hand nemen. Aangezien ons vak als diagnostische discipline de geneeskunde in de volle breedte ten dienste staat, zijn meerdere wetenschappelijke subspecialisaties ontstaan. Ik zal mij in het vervolg van mijn rede beperken tot oncologische aspecten en mijn collega zal inzoomen op cardiovasculaire en infectiologische toepassingen.

Wat betreft de **ONCOLOGIE** wil ik de volgende onderdelen **aanstippen**: image-guided personalized medicine, integratie van beeldvormende technieken (hybride imaging), integratie van professionals, alsmede de maatschappelijke implicaties van deze elementen.

## 2. Image-guided personalized medicine

Dit hoofdstuk wil ik graag onderverdelen in twee onderwerpen:

1. vroege response monitoring
2. imaging the therapeutic target – oftewel, het in beeld brengen van het therapeutisch aangrijpingspunt

### 2.1 Vroege respons monitoring

De medische oncologie, en ditzelfde geldt natuurlijk ook voor de radiotherapie en de chirurgische oncologie, is steeds meer precisiegeneeskunde geworden. Ten opzichte van de recent ontwikkelde doelgerichte therapieën (targeted therapies) van nu zijn de van oudsher bekende chemotherapieën eigenlijk maar grof geschut. Kort door de bocht: de alom bekende chemotherapie heeft als werkwijze om op alle snelle celdelingen aan te grijpen, en daarmee ook het gezonde weefsel te raken, terwijl targeted therapies zich doelgericht richten op een specifiek biologisch proces in een tumor. Daarmee is het natuurlijk heel belangrijk dat het juiste middel bij de juiste patiënt gezocht wordt, anders schiet het middel zijn doel voorbij.

Precisiegeneeskunde vraagt derhalve om maatwerk en met de moderne beeldtechnieken zijn wij in staat om dit maatwerk, oftewel personalized medicine, steeds beter te leveren. Kijken wij naar de klassieke methode om de effectiviteit van een behandeling te evalueren, dan is dat gestoeld op meting van de grootte van een tumor. Grof gezegd: als de tumor gegroeid is dan concluderen we dat de therapie niet aangeslagen is, als deze geslonken is dan heeft de therapie gewerkt. De verandering in tumorgrootte kan zomaar drie maanden in beslag nemen. Hier ziet u een voorbeeld van een tumor die gegroeid is tijdens de behandeling. Volgens de vigerende criteria zouden we dan zeggen dat er tumorgroei plaatsvindt, echter, als we naar de geïntegreerde PET scan kijken zien we dat de tumoractiviteit uitgeschakeld is. De groei bleek achteraf het resultaat van een opruimreactie. Dit fenomeen kan in een

veel eerder stadium aangetoond worden dan een verandering in tumorgrootte, namelijk soms al na één tot enkele weken in plaats van maanden.

De voordelen voor patiënt en samenleving zijn evident: sneller inzicht in de effectiviteit van therapie, waardoor a) tumorgroei tijdens ineffectieve behandeling minder kans heeft om plaats te vinden, b) onnodige bijwerkingen de patiënt bespaard blijven - hier is dus sprake van dubbele winst voor de patiënt, namelijk tijd én kwaliteit van leven - en c) een besparing van kosten vanwege een ondoelmatige en dus feitelijk onnodig gegeven therapie. Het zou zoveel beter kunnen als wij varen op biologische veranderingen in een tumor dan op verandering in tumorgrootte. Inmiddels zijn er voldoende trials gedaan die dit alles aantonen. Mijns inziens is de tijd nu aangebroken dat we overstappen op het nemen van therapiebeslissingen op basis van deze geavanceerde imaging technieken. Wij noemen dit image-guided therapy decisions. Door beslissingen te nemen op basis van functionele beeldvorming zouden we in de toekomst sneller kunnen schakelen en sneller de juiste behandeling voor de juiste patiënt kunnen vinden.

### 2.2 Imaging the therapeutic target

Dit brengt mij bij het tweede punt waarvoor ik een pleidooi wil houden: de ontwikkeltijd van nieuwe medicijnen voor kanker. Deze nieuwe medicijnen, die aangrijpen op biologische karakteristieken van een tumorcel, bestaan veelal uit antilichamen of remmers (inhibitoren). Hierdoor zou moleculaire beeldvorming het mogelijk kunnen maken om mutatis mutandis de doorlooptijd van de ontwikkeling van geneesmiddelen te bekorten. Zonder de mitsen en maren uit het oog te verliezen, zouden nieuwe medicijnen in diagnostische doseringen gekoppeld kunnen worden aan isotopen, waardoor je ze kan volgen in het lichaam en kan zien of het medicijn zijn doel, oftewel het kankergezwel, bereikt. Zo zou in beeld gebracht kunnen worden of het juiste middel aan de juiste patiënt, in de juiste dosering, op het juiste moment van de ziekte, met de juiste intervallen gegeven wordt. Het voordeel is dat nieuwe medicijnen sneller de markt bereiken, sneller beschikbaar komen voor patiënten en het ontwikkeltraject bekort wordt, waardoor de ontwikkelkosten gereduceerd zouden kunnen worden, hetgeen tot een lagere prijs-product verhouding zou kunnen leiden. Ook deze kostenreductie zou de toenemende kosten van de gezondheidszorg in algemene zin kunnen beteugelen. Het zou derhalve wenselijk zijn als bij medicijnontwikkeling standaard gebruik zou worden gemaakt van imaging biomarkers. Ik roep bij deze de CEO's van farmaceutische bedrijven op om hier in gezamenlijkheid beleid op te maken, teneinde de zojuist geschetste maatschappelijke doelen te bereiken en parallel hieraan de “return on investment” voor zeer tijdrovende en dus kostbare medicijnontwikkeling te bekorten. “Speed to market” heet dat in jargon.

Deze nieuwe farmaca, die aangrijpen op biologische karakteristieken van een tumorcel hoeven overigens niet altijd gelabeld te worden met een isotoop om omgedoopt te

kunnen worden tot imaging biomarker. Er kan ook een optisch label aan gekoppeld worden, waardoor het deels fluorescentie uit gaat zenden als er licht op schijnt, en deels warmte uit gaat zenden, wat gemeten kan worden als fotoakoestisch signaal. En juist op dit punt is het zo fraai dat molecular imaging vele disciplines met elkaar kan verbinden. Het labelen van liganden is de expertise van de afdelingen radiologie & nucleaire geneeskunde van het Radboudumc en UMCG en photoacoustic imaging is de expertise van hooggeleerde Steenberg en zijn Biomedical Photonic Imaging Group, waar zowel collega Slart als ik met onze leerstoel ingebed zijn.

### 3. Integratie van beeldvormende technieken

Het volgende onderwerp waar ik graag bij stil wil staan is de integratie van de beeldvormende technieken; de eigenlijke raison d'être van de leerstoelen die hooggeleerde Slart en ik zullen gaan bekleden. Ik **stipte** al eerder de noodzaak van vruchtbare samenwerkingsverbanden aan, en de concrete samenwerkingsvorm, die de universiteiten van Groningen, Nijmegen en Twente hebben gekozen, welke zal leiden tot een volgende fase in Medical Imaging vanuit het Center for Medical Imaging. We hebben de afgelopen jaren gezien hoe de beeldvormende medische vakken radiologie en nucleaire geneeskunde naar elkaar zijn toegegroeid. De radiologie, een meer anatomisch gerichte manier van beeldvormen, en de nucleaire geneeskunde, meer gericht op de pathofysiologie, vonden elkaar steeds meer in de technische toepassing. Zo hebben we de ontwikkeling van de stand-alone PET modaliteit en de integratie in de jaren 90 met de CT scanner, tot een geïntegreerd PET/CT apparaat, allemaal kunnen waarnemen. Daar is jaren van research aan voorafgegaan en natuurlijk is er wetenschappelijke visie én wetenschappelijk lef (maar wel in deze volgorde - visie gaat aan lef vooraf) nodig geweest om daar te komen.

Anatomische informatie van de CT kon gekoppeld worden aan de moleculaire informatie van de PET waardoor  $1+1 > 2$  kon worden. Het geheel werd meer dan de som der delen. Hier kon men spreken van een "disruptive innovation". De PET/CT apparaten schoten vanaf, zeg het jaar 2000, als paddenstoelen uit de grond. Bij iedere vervangingsaanvraag door welk ziekenhuis in Nederland (maar ook daarbuiten) dan ook werd het "programma van eisen" toegeschreven naar een PET/CT. De "technology push" vanuit de industrie, daar moeten we eerlijk over zijn, heeft hier uiteraard ook aan bijgedragen. De economische hoogconjunctuur aan het begin van de 21e eeuw maakte dat ook wat eenvoudiger. En gelukkig maar, want het heeft ons medisch inhoudelijk, en daarmee ook heel praktisch voor de patiëntenzorg, héél véél gebracht.

Zo ook zien we nu de opkomst van de PET/MRI; wéér zien we twee technieken vanuit de twee beeldvormend specialismen die tot één innovatie leiden, wéér is er vanuit de industrie de "technology push", en wéér is er na wetenschappelijk lef, dat nodig was om tot deze ontwikkeling te komen, bestúúrlijke lef nodig om tot aanschaf van deze techniek over te gaan.

Echter, ik voorzie dat de stappen kleiner zullen zijn dan destijds bij de introductie van de PET/CT. Het wordt naar verwachting een "step-by-step innovation" en zeker geen "disruptive innovation". De meerwaarde van deze vernieuwing is immers een verfijning van de grotere overgang naar de PET/CT destijds.

Innoveren heeft de grootste slagingskans wanneer dat gebeurt met de juiste mensen op het juiste moment en op de juiste plaats. En als er ergens een setting is waar deze drie voorwaarden bij elkaar komen is het wel in de Noord-Oost as! De vruchtbare samenwerking tussen Groningen-Twente-Nijmegen heeft alles in zich om het voortouw te nemen in de ontwikkeling van deze nieuwe modaliteit. En in het groter perspectief van de 3TU Federatie met ook de universiteiten van Eindhoven en Delft, waar de Medical Delta aan het ontstaan is, zijn de mogelijkheden ongekend. Wij mogen ons gelukkig prijzen ons binnen een bestuurlijk discours te weten waarin dit mogelijk wordt gemaakt, want zo blijven we vooraan lopen in de ontwikkeling van deze nieuwe techniek. Hierdoor is de verrijking van de samenwerking tussen technische academische onderzoeksterreinen en medisch academisch onderzoek mogelijk geworden.

Is hiermee gezegd dat we een nieuwe "gouden standaard" binnen handbereik hebben? Dat zou, waarde toehoorders, een te snelle conclusie zijn. Er moet nog heel veel onderzocht worden alvorens wij met wetenschappelijke zekerheid kunnen zeggen dat er met PET/MRI een nieuwe gouden standaard ontwikkeld is. Daarvoor is het op dit moment nog veel te vroeg. Echter, met de kennis van nu, ben ik optimistisch over de verbetering die deze modaliteit kan bieden ten opzichte van de huidige standaardmethodieken en is er mijns inziens alle reden om dat in hoog tempo te verkennen.

Inzoomend op de oncologische research denk ik daarbij aan de volgende onderwerpen, welke verdeeld kunnen worden in

- het onderzoek naar de medische indicaties voor PET/MRI en
- het PET/MRI onderzoek van meer medisch-technische aard.

#### 3.1 PET/MRI: bepaling van medische indicaties

Om te beginnen bij het eerste onderwerp: de belangrijkste vraag hierbij is voor welke kankertypes PET/MRI kan leiden tot een verbetering van de diagnostiek. Met verbetering bedoel ik niet alleen dat er met behulp van beeldvorming betere therapeutische beslissingen genomen kunnen worden, maar dat deze beslissingen ook leiden tot een kwalitatief beter en langer leven, waarbij de kosten voor de gezondheidszorg beheersbaar moeten kunnen blijven.

##### 3.1.1 Welke patiëntengroepen?

In eerste instantie zullen twee groepen patiënten profijt kunnen hebben van PET/MRI:

1. Kinderoncologische patiënten; de lagere stralenbelasting van PET/MRI ten opzichte van PET/CT, maakt PET/MRI aantrekkelijk voor kinderen. Met name doordat het DNA van een kind in de groei bevattelijker is voor straling is het zaak voor deze patiëntengroep de stralenbelasting

daar waar mogelijk te reduceren. Daarnaast heeft het een groot voordeel als twee scans tegelijkertijd vervaardigd kunnen worden in één hybride apparaat. Met deze “one-stop-shop” hoeven kinderen maar één keer anesthesie te ondergaan, wat niet alleen patiëntveiliger is, maar ook patiëntvriendelijker en kosteneffectiever.

- De tweede groep van patiënten die profijt zullen hebben van hybride PET/MRI, zijn de patiënten waarbij een hoger beeldcontrast nodig is in de zogenaamde “weke delen”. Bij dergelijke tumorsoorten is MRI de aangewezen beeldvormende techniek in plaats van CT. Hierbij denk ik aan tumoren van het hoofd-halsgebied, hersentumoren, tumoren en uitzaaiingen in de lever, sarcomen, gynaecologische tumoren, prostaatkanker en endeldarmkanker.

### 3.1.2 Welke voordelen?

Bij deze tumortypen zullen we kunnen profiteren van drie belangrijke voordelen van PET/MRI:

- ten eerste is er een betere beoordeling van de lokale situatie mogelijk. Hierdoor kan een preciezere uitspraak gedaan worden met betrekking tot tumoringroei in de omliggende orgaanstructuren (T-stadium);
- verder is er een betere beoordeling van betrokkenheid van lymfeklieren mogelijk, omdat we niet alleen de grootte van de lymfeklieren kunnen meten, maar ook de aanwezigheid van tumorcellen in de lymfeklieren (N-stadium);
- tenslotte kunnen we met lagere stralenbelasting uitzaaiingen in het gehele lichaam in beeld brengen (M-stadium).

### 3.1.3 Welke indicaties?

Het is belangrijk te onderzoeken voor welke vraagstellingen, in welke fase van de ziekte en voor welke doelstelling de PET/MRI meerwaarde zal bieden. Hieronder een beperkte opsomming van de mogelijkheden:

- bij het stellen van de diagnose
- om beeldgeleide puncties te verrichten
- bij het bepalen van het tumorstadium
- om het operatiegebied te bepalen
- om het bestralingsvolume vast te stellen
- om het effect van de therapie te evalueren
- om de radicaliteit van de behandeling te bepalen
- bij verdenking op terugkeer van de ziekte

## 3.2 PET/MRI: medisch-technische research

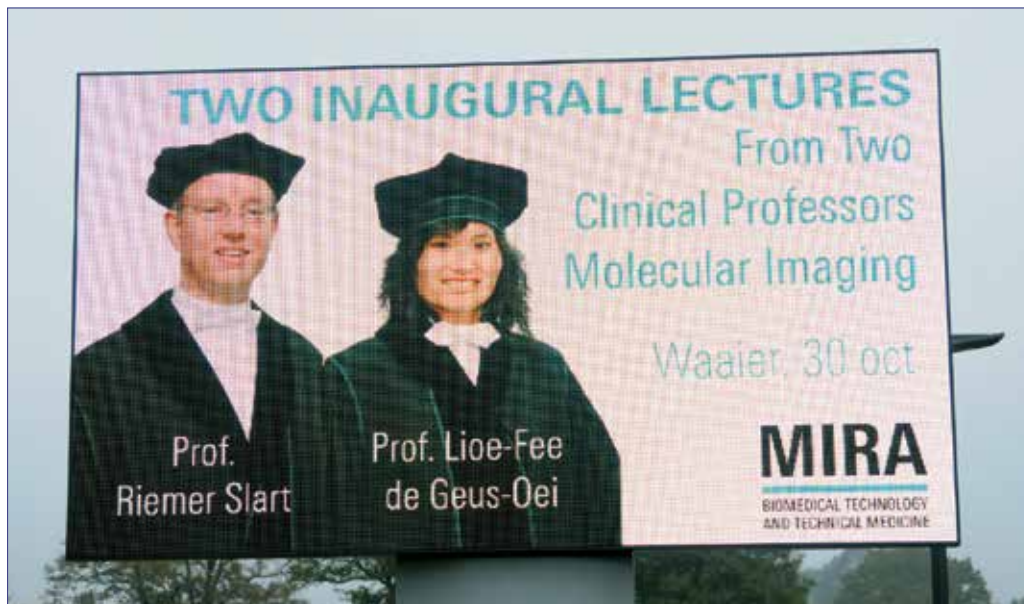
En dan kom ik nu bij het tweede onderwerp waarbij ik grote kansen zie voor ontwikkeling van de research, namelijk de research van meer medisch-technische aard. Hierbij kunnen technisch geneeskundigen een eminente rol spelen. En daarvoor zijn we hier op de universiteit Twente op de juiste plaats. De medisch technische researchmogelijkheden zal ik nu met u bespreken. Het eerste waar ik het met u over wil hebben is apparatuur en programmatuur.

### 3.2.1 Apparatuur en programmatuur

Het ontwikkelen van een gecombineerd PET/MRI apparaat heeft jaren gekost en is waarlijk een technisch hoogstandje te noemen. Te bedenken dat het magnetisch veld van een MRI scanner zo sterk is dat er geen horloge in zal overleven, is het wonderbaarlijk dat wetenschappers een PET scanner hebben weten te ontwikkelen die normaal kan werken in zo'n sterk magneetveld. En sinds de eerste ontwikkeling zijn we alweer vijf generaties PET/MRI scanners verder. Toen ik zeven jaar geleden promoveerde werd de eerste generatie PET/MRI scanners ongeveer geboren. Het begon met een PET/insert in de MRI, waar alleen kleinere lichaamsdelen, zoals een hoofd, in pasten. Vervolgens waren er scanners in twee ruimtes, waarbij de software wel geïntegreerd was, maar de hardware niet. Daarna waren er de scanners in één ruimte, die echter niet gelijktijdig konden scannen. Vervolgens ontstond de eerste geïntegreerde en synchrone PET/MRI scanner, waar echter nog veel aan te verbeteren viel vanwege beeldartefacten, te zien op deze dia. En tenslotte kwam er een geïntegreerde scanner met geavanceerde siliciumdetectoren en time-of-flight technologie op de markt waarvan de beelden naar mijn mening zelfs nog fraaier zijn dan van een PET/CT scanner. Je zou zeggen “we hebben het hoogtepunt bereikt”, maar niets is minder waar. Op het gebied van detectortechnologie en reconstructiesoftware valt nog steeds heel veel te ontwikkelen. Dit werk kan alleen maar gedaan worden als technici, medici en fabrikanten samenwerken.

### 3.2.2 Menselijke factoren

Behalve technische factoren zijn er ook menselijke factoren te noemen die uiteraard niet uitgeschakeld kunnen worden als je werkt met patiënten. PET/MRI is een 3D techniek, waarbij de 3 D's staan voor de drie lichamelijke dimensies in de ruimte. Echter, voor optimale beeldkwaliteit en voor het omzetten van beelden in metingen en getallen, hebben we te maken met meerdere D's. We hebben te maken met 7 D's. Om te beginnen met de dimensie tijd, want een radiofarmacon verplaatst zich in het lichaam over de tijd. Als je rekening houdt met de dimensie tijd kun je de farmacokinetiek van een radiofarmacon in beeld brengen. De dimensie tijd zorgt voor de vierde D. En dan is er nog de menselijke factor beweging. Voor optimale beeldkwaliteit is het belangrijk om te corrigeren voor beweging. Er zijn drie soorten beweging van de patiënt: het hart beweegt, de ademhaling zorgt voor beweging en dan is er nog de bulkbeweging. Bulkbeweging ontstaat bij kinderen als je ze niet onder narcose scant, bij parkinsonpatiënten met tremoren, of gewoon bij patiënten die vergeten stil te blijven liggen. Iedere van deze drie soorten beweging vergt een ander mathematisch correctiealgoritme. Al met al hebben we dus te maken met een complex 7D onderzoek, waar heel veel werk ligt voor fysici, wiskundigen, medici en technisch geneeskundigen tezamen.



### 3.2.3 Standaardisering en optimalisering

1. Met nieuwe apparatuur is het noodzakelijk nieuwe protocollen vast te stellen ten behoeve van internationale standaardisering, zodat multicenter studies mogelijk zijn. Zoals ik aan het begin van mijn rede vertelde is de nucleaire geneeskunde voortgekomen uit metingen van pathofysiologische processen in het lichaam. Ook bij moleculaire beeldvorming willen wij getallen toekennen aan de biologische processen die in beeld gebracht worden. Alleen dan kunnen we internationale afspraken maken over welk getal nog binnen het normale valt en welk getal we als pathologisch dienen te beschouwen en welk getal een verbetering uitdrukt. Om getallen van verschillende scanners van verschillende instituten in de wereld met elkaar te vergelijken, dienen er internationale afspraken gemaakt te worden. Nederland was en is nog altijd de voortrekkers op het gebied van internationale standaardisering. Met de invoering van een nieuwe technologie zullen we opnieuw dit hele proces van voren af aan in moeten gaan. Wederom zal dit een enorme inspanning vragen van de medisch-technisch geschoolden onder ons.
2. Naast standaardisatie dient er onderzoek verricht te worden ten behoeve van optimalisatie van scanprotocollen. Innovatie leidt in eerste instantie tot complexiteit. Nu is het de kunst om die complexiteit terug te brengen naar zuivere eenvoud. We moeten waken voor het genereren van overlap aan informatie. Dat is ons doel: procedures die behapbaar zijn voor de patiënt met behoud van optimale beeldinformatie en beeldkwaliteit. En dan is de cirkel van technische innovatie rond.

### 4. Integratie van professionals

Dit brengt mij bij mijn laatste onderwerp. Wat is nodig om zo goed mogelijk het maximale uit beide beeldvormende modaliteiten te halen zonder overlap te genereren? Hiervoor is integratie van kennis nodig op het gebied van de radiologie & nucleaire geneeskunde. En Nederland is het eerste land binnen Europa, dat dit avontuur aan durfde te gaan. Het afgelopen jaar is er hard gewerkt aan een nieuw geïntegreerd landelijk opleidingsplan van beide beeldvormende specialismen en binnenkort zullen de eerste arts-assistenten in deze nieuwe opleiding in kunnen stromen. Vanwege het multidisciplinaire karakter van ons vak is naast deze integratie evenzeer integratie nodig met klinisch fysici, laboranten, radiochemici, analisten, ziekenhuisapothekers, biologen, ICT-deskundigen, natuurkundigen en wiskundigen. En welke discipline zal zich tussen al deze medisch-technische disciplines als een vis in het water voelen? Juist ja: de technische geneeskunde. De technisch geneeskundige heeft bij uitstek een opleiding gevolgd die de verschillende werelden verstaat. Sinds de oprichting van deze opleiding door Heleen Miedema in 2003, plukken wij als beeldvormend specialismen daar de vruchten van. Technisch geneeskundigen kunnen zich als geen ander als kameleons aanpassen aan de omgeving waar ze nodig zijn. Ze kunnen algoritmen op maat uitdenken en omzetten in programmatuur, ze kunnen vervolgens de effectiviteit ervan direct op de patiënt testen, om in enkele iteraties deze programmatuur en tools te valideren. Ze spreken net zo makkelijk met de patiënt, als dat zij computertaal lezen, of spreken in het jargon van artsen en technici. Niet voor niets werd deze opleiding tot twee maal toe beloond met het predicaat "topopleiding van het jaar". En met hen aan boord is de cirkel rond en is wat mij betreft **de toekomst van de beeldvorming uitgestippeld** en zijn we op weg naar die mooie **stip op de horizon!**

L.F.de\_Geus-Oei@lumc.nl



## De toekomst van de beeldvorming uitgestippeld?

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van de klinische leerstoel Moleculaire Beeldvorming aan de Faculteit Technische Natuurwetenschappen, Universiteit Twente, ingebed in het MIRA Instituut voor Biomedische Technologie en Technische Geneeskunde, binnen de vakgroep Biomedical Photonic Imaging (BMPI), op donderdag 30 oktober 2014 door prof. dr. R.H.J.A. Slart



Geachte meneer de rector magnificus, zeer geachte aanwezigen,

### Inleiding

Tijdens mijn co-schappen bij de chirurgie 17 jaar geleden in het Medisch Spectrum Twente in Enschede vroeg de co-assistent tijdens de operatie van een botbreuk hoe stevig de metalen draden rondom de breuk, de zogenaamde cerclages, aangedraaid moesten worden. "Op je gevoel", zei de chirurg. Destijds was er geen apparaat dat hierbij zou kunnen helpen. Ik vroeg me af, of dat er niet zou moeten zijn. Want hoe weet je nu wat goed vastgedraaid is? En hoe goed vast moet het überhaupt zitten, is daar geen getal of maat voor?

Een half jaar geleden kwam het verzoek van de Universiteit Twente of ik mij beschikbaar wilde stellen voor de klinische leerstoel Moleculaire Beeldvorming. Ik moest terugdenken aan dit voorval op de operatiekamer. De combinatie van Techniek en Geneeskunde, *de Technische Geneeskunde*, speelt in dit soort situaties nu een belangrijke rol. Maar voordat een nieuwe techniek medisch kan worden toegepast, heeft die al diverse ontwikkelingsstappen doorgemaakt. Dat geldt ook voor de medische beeldvorming. Vaak begint het met pre-klinisch onderzoek met dieren of in-vitro proeven in het laboratorium. De pre-klinische onderzoeksresultaten worden dan uitgewerkt tot vervolgonderzoeken in de klinische beeldvorming, het translationele onderzoek, dat de brug slaat tussen het laboratorium en de kliniek. Het heeft een verbindend karakter binnen de gezondheidszorg waarbij het gehele onderzoekstraject uiteindelijk moet leiden tot een verbetering in het diagnosticeren en behandelen van ziekten. Ik hoop hier mijn bijdrage aan te kunnen leveren waarbij ik betrek: het wetenschappelijk onderzoek, de klinische toepassingen, de medische richtlijnen, het onderwijs en niet te vergeten de kwaliteit en veiligheid. Na bijna twintig jaar sta ik weer hier, in Twente, klaar voor een nieuwe start.

### Klinische toepassingen: cardiovasculair

Moleculaire Beeldvorming betreft een zeer breed veld binnen de medische zorg en graag wil ik u meenemen naar de toepassingen bij patiënten met hart- en vaatziekten. Hart- en vaatziekten zijn tegenwoordig doodsoorzaak nummer 1 in Nederland wanneer het vrouwen betreft, voor mannen is het doodsoorzaak nummer 2, na kanker. Ik geef u enkele cijfers: we hebben meer dan een miljoen hart- en vaatpatiënten in Nederland. Dagelijks overlijden ruim honderd mensen aan een hart- of vaatziekte en komen ongeveer duizend mensen in het ziekenhuis terecht. De gezondheidszorg zal op niet al te lange termijn worden geconfronteerd met een substantiële toename aan patiënten met uitgebreide hart- en vaatproblematiek. Juist hier kan de Moleculaire Beeldvorming een belangrijke rol spelen.

Een belangrijk voorbeeld is de ontwikkeling van een vaatziekte, de slagaderverkalking of, onder de medische term, atherosclerose. Atherosclerose is een sluipend ziekteproces van vetophoping in de binnenbekleding van slagaders. Doordat de vaatwand vervolgens steeds dikker wordt, raken de slagaders langzaam vernauwd en wordt de doorstroming moeizamer. Een gevaar op de korte termijn is dat de verzwakte slagaderwand openscheurt of bloedproppen vormt. In het begin merken mensen niet veel van atherosclerose. Pas na verloop van tijd krijgen ze pijn op de borst, een hart- of een herseninfarct.

Het proces van het ontstaan van de vaatziekte, waarbij verdikkingen ontstaan in de vaatwand, de zogenaamde atherosclerotische plaques, gaat gepaard met diverse onderliggende processen, zoals bijvoorbeeld ontstekingsprocessen, verkalkingen, kleine vaatnieuwvormingen in combinatie met kleine bloedingen. Alleen de vernauwing van het vaatstelsel zegt weinig over het risico op vaatruptuur zoals dat met de huidige conventionele beeldvormingstechnieken in beeld wordt gebracht. Nee, het gaat om de *samenstelling* van de plaque en de onderliggende ziekteprocessen, die bepalen of een plaque gaat scheuren. Deze vaatwandprocessen zijn goed in beeld te brengen. We doen dat met specifieke radioactief gelabelde tracers geschikt voor de PET camera of de SPECT gammacamera, vaak in combinatie met de CT, de hybride PET/CT en SPECT/CT camera, om de anatomie van de vaatwand ook goed in beeld te brengen.

Zonder pre-klinisch onderzoek met dieren waren we niet zover gekomen met deze ontwikkeling. Maar: er ontstaat tegenwoordig steeds meer weerstand met betrekking tot het uitvoeren van dierproeven, ook in de wetenschap, ook bij uw spreker. Liever zie ik meer kennis, met minder diergebruik. Daarom hebben we een andere methode ontwikkeld waarbij toch nieuwe, veelbelovende radiofarmaca getest kunnen worden voor het aantonen van bepaalde atherosclerotische vaatactiviteit, de zogenaamde *incubatietechniek*. Hierbij wordt een stukje van een atherosclerotische plaque van een patiënt ruim 1 uur in een oplossing van de radioactieve tracer geïncubeerd en vervolgens gescand in een kleine camera, de micro PET/CT of micro SPECT/CT, zonder dat er nog een dier aan te pas komt. Als voorbeeld laat ik u hier een atherosclerotische plaque zien die uit de halsslagader van een patiënt is verwijderd. Deze plaque is geïncubeerd in FDG, een radioactief gelabelde suikervariant die door de ontstekingscellen in de plaque, de macrofagen, wordt opgenomen.

Naast klinische PET/CT en de SPECT/CT is de PET/MRI in opkomst. Mogelijk kan deze ook een rol gaan spelen in vaatafbeeldingen, zoals al is toegepast in dit voorbeeld. De PET/MRI is wel een complexere, dure camera en een afdeling zal goede argumenten moeten hebben om deze camera aan te schaffen. Er is op dit moment ook een ontwikkeling gaande in het

ontwikkelen van duale, gecombineerde PET/MRI tracers, waarbij een PET radiofarmacon is gekoppeld aan een MRI probe. Met deze duale PET/MRI probe kunnen twee verschillende of juist dezelfde eigenschappen, maar dan op een andere manier, van het ziekteproces worden afgebeeld. Het voordeel is dat dit dan kan plaatsvinden tijdens dezelfde camerasessie, prettig voor de patiënt en onder dezelfde fysiologische omstandigheden en gunstig voor het onderzoek. Professor Philip Elsinga van de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming UMCG heeft samen met Professor Jos Engbersen van de afdeling Biomedical Chemistry op de UT hiervoor een grote regionale subsidie toegekend gekregen. Dit zal de weg openen voor de ontwikkeling en productie van hybride PET/MRI probes.

Dat ook *licht* invloed kan hebben op processen wil ik u graag illustreren aan de hand van een voorbeeld van mijn favoriete schilder, Vincent van Gogh. De zonnebloemen van Van Gogh zien er tegenwoordig nog steeds stralend uit, maar ooit waren ze nog helderder. Wetenschappers beweren dat de kleuren van de schilderijen van de grootmeester vervagen. Van Gogh gebruikte loodchromaat als kleurstof in de gele verf, maar door zonlicht en ultraviolet licht verandert deze kleur. Geel wordt in de loop van de tijd bruin. De onderzoekers stelden een paar schilfertjes loodchromaat bloot aan ultraviolet licht. Na een paar uur waren de schilfertjes een stuk donkerder geworden. Röntgenonderzoek bevestigt dat het chroom in deze korte tijd veranderde van chroom-4 naar chroom-3. Licht doet meer dan we ons vaak realiseren, in de beeldvorming maken we er hier dan ook dankbaar gebruik van.

Het is ook mogelijk om niet-radioactieve tracers te gebruiken voor het afbeelden van vaatziekten, zoals lichtgevende probes. Dit doen we met behulp van de *fluorescentietechniek*. Bij deze techniek wordt een fluorescerend deel gekoppeld aan een specifieke werkzame probe. Dit kan een goede aanvulling zijn voor het afbeelden van de atherosclerotische plaque of zelfs een belangrijk alternatief.

Het nadeel van de fluorescentietechniek is dat het niet mogelijk is het hele menselijk lichaam af te beelden, eenvoudigweg omdat de penetratie van fluorescerend licht te gering is. Een nieuwe techniek, de fotoakoestiek, biedt misschien wel een goede mogelijkheid. Met *fotoakoestiek* dringen we dieper door in het weefsel. Dat is een voordeel. Maar het is een grote uitdaging en er is nog een lange weg te gaan om het menselijk lichaam met fotoakoestiek in zijn geheel in beeld te kunnen brengen.

Tenslotte zijn er nieuwe ontwikkelingen om een radioactieve tracer *en* een fluorescente probe te combineren, door ofwel deze twee tegelijk toe te dienen, of door een zogenaamde hybride probe te gebruiken. Daarbij is het radiofarmacon direct gekoppeld aan een fluorescente probe. Het aantrekkelijke van zowel de fluorescentietechniek als

de fotoakoestiek is dat de effectiviteit vergelijkbaar is met de nucleaire technieken, terwijl ze belangrijke voordelen hebben: deze twee nieuwere technieken hebben geen stralingsbelasting en ze zijn goedkoper. Uitgebreide nucleaire laboratoriumfaciliteiten, inclusief een cyclotron, kunnen immers achterwege blijven. Daarbij: productie van radioactieve isotopen is ook geen vanzelfsprekendheid meer, neem bijvoorbeeld de terugkerende problematiek van de kernreactor in Petten. De nucleaire geneeskunde moet zich er toe zetten om zichzelf verder te ontwikkelen, met name de ontwikkeling van niet-radioactieve methodieken is erg van belang, *van nucleaire naar moleculaire beeldvorming*.

Het boven beschreven vaatonderzoek is niet uit te voeren zonder een intensieve samenwerking met verschillende afdelingen. Onze onderzoeksgroep in het UMCG, de Cardiovasculaire Imaging Groep Groningen (CIGG), werd in 2008 opgericht, gezamenlijk met dr. René Tio, cardioloog, professor dr. Clark Zeebregts, vaatchirurg en dr. Hendrikus Boersma, ziekenhuisapotheker. Alleen door intensieve samenwerking binnen onze groep hebben we bereikt waar we nu staan, en dat is inclusief alle enthousiaste Geneeskunde en Technische Geneeskunde studenten van de afgelopen jaren die diverse onderzoeken hebben uitgevoerd. In nauwe samenwerking met professor dr. Wiendelt Steenbergen van de leerstoel Biomedical Photonic Imaging van de Universiteit Twente en professor dr. Go van Dam, van de afdeling Chirurgie in het UMCG, is het een uitgelezen kans om de fluorescentietechniek en de fotoakoestiek verder uit te bouwen binnen de translationele moleculaire beeldvorming. Samen delen en aanvullen van klinische en technische kennis kan de bench-to-bedside opzet sterk bevorderen, waarin ook de fluorescentietechniek en de fotoakoestiek een belangrijke rol kunnen krijgen.

#### **Klinische toepassingen: diabetische voet**

Graag wil ik een stap maken naar andere, veelbelovende klinische toepassingen binnen de moleculaire beeldvorming, zoals bij de infectieuze & inflammatoire aandoeningen. Een veelvoorkomende infectieuze aandoening is de diabetische voet. Er zijn veel mensen met diabetes in Nederland en jaarlijks krijgen 52000 'nieuwe' mensen in ons land te horen dat ze diabetes hebben. Het probleem van diabetes is dat het gepaard kan gaan met allerlei complicaties. Een ervan is het ontwikkelen van voetulcera, dat gebeurt in 15% van de diabeten, waarbij er een huiddefect ontstaat in de voetzool, dat zo diep kan zijn dat zelfs de voetskeletstructuur erbij betrokken kan worden. Deze voetulcera gaan vaak gepaard met een infectie. Dit is niet zonder risico; in 15-25% van de gevallen leidt dit tot een gedeeltelijke of gehele voetamputatie, waar zelfs bijna de helft van de patiënten uiteindelijk aan sterft.

Hybride moleculaire beeldvorming, PET/CT, SPECT/CT of zelfs de PET/MRI kan een belangrijke rol spelen in het vaststellen of het om een geïnfecteerde diabetische voet

gaat, hoe uitgebreid de infectie is en met name of het voetskelet er bij betrokken is. PET is noodzakelijk om het specifieke infectieuze proces aan te tonen en de MRI om de weefseltypering en morfologie van de voet vast te stellen. Nieuwe mogelijkheden liggen ook in het gebruik van een fluorescente of fotoakoestische handcamera. Die kan heel behulpzaam zijn tijdens de operatie om zeer nauwkeurig de geïnfecteerde delen van de voet te verwijderen, waarbij het gezonde weefsel in de voet zo veel mogelijk gespaard wordt. Ook ontwikkelingen binnen de Robotica en Mechatronics, onder leiding van professor dr. Stefano Stramigioli, kunnen een rol spelen bij een optimale operatieve behandeling van de complexe diabetische voet.

#### **Bestaande technieken, nieuwe toepassingen**

Daarnaast moet er meer nagedacht worden over nieuwe toepassingen van bestaande technieken. Het gebruik van bestaande technieken heeft als voordeel dat het goedkoper is, ze zijn namelijk al aanwezig. Het personeel is er bekend mee en vaak is er slechts een kleine aanpassing nodig om de beeldvormingstechniek voor een andere indicatie te gebruiken. Soms kan het ook nog andere bijkomende voordelen opleveren, bijvoorbeeld wanneer het onderzoek veel sneller kan worden uitgevoerd.

Ik wil u dit graag illustreren aan de hand van het volgende voorbeeld. U ziet een afbeelding waarbij de bloeddorstrooming van de linkerkamer van het hart afgebeeld wordt met behulp van een gammacamera. Normaal duurt dit onderzoek ruim twintig minuten. Door een slimme aanpassing duurt het onderzoek nu nog maar drie minuten. Speciale collimatoren worden aan de gammacameraskoppen bevestigd en het hart wordt als centrum van het draaipunt van de camerakoppen genomen. Deze techniek noemen we de *IQ SPECT* techniek. Deze manier van cardiologische beeldvorming wordt al op diverse klinische afdelingen gebruikt, wereldwijd. Maar waarom IQ SPECT alleen toe te passen in de cardiologische beeldvorming? Kan het niet ook bij andere onderdelen van het lichaam, zoals het centrale skelet en de gewrichten? In het UMCG in samenwerking met de UT zijn we bezig om uit te zoeken of IQ SPECT ook betrouwbaar toe te passen is bij de skeletbeeldvorming. Het onderzoek lijkt veelbelovend en op dit moment werkt Susan Brouwer de Koning, een enthousiaste technische geneeskunde student van de UT, aan dit project op de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming in Groningen.

Dit is slechts een voorbeeld van hoe je met bestaande voorzieningen alternatieve beeldvorming uit kunt voeren, tegen minder kosten en nog patiëntvriendelijker ook! Om de verdere doelmatigheid van medische diagnostiek, al of niet in combinatie met therapie, te onderzoeken, zijn specifieke evaluatiemethodieken nodig. Health Technology Assessment (HTA) is een moderne verzamelnaam voor een

evaluatieonderzoek in de gezondheidszorg, en dient als instrument ter onderbouwing van het wel of niet toelaten, bevorderen of daadwerkelijk gebruiken van een medische technologie. Professor dr. Maarten IJzerman, hoofd van de afdeling Health Technology & Services Research is binnen en buiten de UT een belangrijke speler op dit gebied. Nauwe samenwerking met hem en zijn vakgroep in combinatie met de moleculaire beeldvorming kan vruchtbare resultaten opleveren.

Wanneer is nu een wetenschappelijk onderzoek geslaagd? Onder andere wanneer het bijdraagt aan betere diagnostiek en optimale behandeling bij de patiënt. Zoals collega professor dr. Lioe-Fee de Geus-Oei duidelijk aangaf: 'personalized medicine' is de sleutelterm. Iedere patiënt behoeft een unieke benadering. Daarbij komt Gender Medicine steeds meer op de voorgrond; in de diagnostische evaluatie rekening houden met het geslacht en welke behandeling passend is bij die individuele patiënt.

Het einddoel binnen de geneeskunde moet zijn dat door de nieuwe benadering moleculaire technieken uiteindelijk verankerd worden in de officiële richtlijnen, die breed gedragen worden door de verschillende medische disciplines, liefst op Europees of zelfs mondiaal niveau. Naast ons, zijn er ook andere partijen van belang om dit te ondersteunen, denk aan de patiëntenverenigingen en de ziektekostenverzekeringen. Zonder hen en vooral zonder de stem van de patiënt, is de slagingskans om een techniek uiteindelijk toepasbaar te krijgen in de gezondheidszorg klein geworden.

### Samenwerking

Het UMCG, de Rijksuniversiteit Groningen en de Universiteit Twente bundelen hun krachten om translationeel onderzoek te versterken door middel van het afsluiten van een strategisch partnership op het gebied van onderzoek, onderwijs, innovatie en valorisatie rondom het thema 'Technologie en Gezondheid'. De partners willen hiermee de innovatiekracht van Noordost-Nederland vergroten en hun (inter)nationale profilering als Nederlandse kennisinstellingen versterken. De verschillende instellingen werken al samen - met ook Siemens, en onder de vlag van het Center for Medical Imaging North East Netherlands (CMI NEN) - aan onderzoek, toepassing en kosten-batenanalyse van nieuwe medische beeldvormende technieken bij de mens. Ook in het project SPRINT wordt al samengewerkt, met als doel ouderen zo lang mogelijk mobiel te houden en daarmee zorgkosten te besparen. Daarnaast doen de instellingen al langer gezamenlijk onderzoek op het gebied van de neurowetenschappen en regeneratieve geneeskunde. Ook wordt er nadrukkelijk samenwerking gezocht met het Medisch Spectrum Twente en Ziekenhuisgroep Twente. Met uitwisseling van medische en technische kennis beogen de instellingen een verdere verdieping van het onderzoek en het studentenonderwijs te realiseren. Het onderzoeksinstituut

MIRA, waar ook mijn leerstoel in is opgenomen, is opgedeeld in drie takken, waaronder *Imaging and Diagnostics*. Met name deze tak sluit uitstekend aan bij de ontwikkelingen binnen mijn aandachtsgebied hart en vaten, inflammatie & infectie. Intensievere samenwerking op het gebied van moleculaire beeldvorming tussen het UMCG en het Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen spreekt voor zich, met als centrale speler vanwege haar wetenschappelijke mogelijkheden en geografische standplaats, de Universiteit Twente, versterkt door collega Lioe-Fee de Geus-Oei.

### (Jong) talent, onderwijs en opleiding

Onderzoek delen en enthousiasmeren is erg van belang. Zonder dat is de creativiteit al snel zoek. Zonder jonge en begaafde studenten nu, hebben we straks geen betrokken en vaardige specialisten. De wil om te verwonderen moet er zijn. Die is in deze groep vaak goed zichtbaar; dat moeten we koesteren, en stimuleren. We kunnen daar op de middelbare scholen al mee beginnen. Laten we scholieren uitnodigen binnen de instituten om onze inzichten en mogelijkheden met hen te delen. Dit leidt tot kritisch nadenken en een verhoogde creativiteit bij deze scholieren. Het enthousiasme zal dan hopelijk vanzelf volgen.

Wetenschappelijke mogelijkheden kunnen ook op heel andere en minder gebruikelijke locaties getoond worden, zoals dit jaar bijvoorbeeld bij het muziek & motorcross festival, De Zwarte cross in de Achterhoek. Met 185.000 bezoekers, een grote happening, is er zelfs aandacht voor wetenschap, zoals een presentatie, ludiek getiteld "Gezonde chips voor de mens", van professor dr. Albert van den Berg van de Universiteit Twente. Een heel nieuwe wijze om de wetenschap te introduceren bij het publiek, misschien wel wat onderdrukt door de lokale bierproducent, maar de verspreiding is een feit. Wetenschap prikkelt de student, die op zoek kan gaan naar de achtergrond van bijvoorbeeld het betrouwbaar aantonen en behandelen van ziektebeelden. Op zoek naar waarheid, soms ook in combinatie met wat geluk. Maar wat is waarheid? En trouwens "Wat is wijsheid?" "Niets is geheel waar, en zelfs dat niet", zei Frederik van Eeden al, een Nederlandse psychiater, schrijver, in zijn eigen wijsheid. Wat is geluk? Wit is pas wit wanneer je er zwart bij houdt. Met andere woorden, geluk zie je pas in een minder goede periode van het onderzoek. Concentreer je op het proces, niet op de resultaten en met wat geluk komt de waarheid van het onderzoek naar voren.

Om kennis en kunde over te brengen speelt E-learning tegenwoordig een onmiskenbare rol. Als voorbeeld laat ik u de E-learning website zien van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en European Association of Nuclear Medicine (EANM), die als doel heeft om bij- en nascholing gemakkelijker te maken. Medische beeldvorming van diverse ziektebeelden binnen het nucleair geneeskundig vakgebied is er op geplaatst. Deze E-learning website leent





zich tevens goed om technische geneeskunde studenten verdere kennis van de medische moleculaire beeldvorming bij te brengen. Medische beeldvorming is tegenwoordig door de komst van hybride camerasystemen meer dan nucleaire geneeskunde. Radiologische beeldvorming, zoals de CT, MRI, maar ook in de toekomst fluorescentie en fotoakoestiek zal hierin ook opgenomen moeten worden. Goede samenwerking op het gebied van de hybride beeldvorming tussen de radiologie en de nucleaire geneeskunde en cross-over training in beide vakgebieden is een voorwaarde. De PET/MRI doet ondertussen haar intrede, ook in het UMCG. Dit zal vele extra mogelijkheden geven voor onderwijs, stages en wetenschappelijk onderzoek, waar ook de technische geneeskunde student veel gebruik van kan gaan maken.

Ondertussen wordt er een gemeenschappelijk Master onderwijsprogramma *Patiëntveiligheid* tussen het UMCG en de UT ontwikkeld, een onderwerp dat niet meer is weg te denken binnen het ziekenhuiswezen. Met name de technische geneeskunde kan deze brug slaan tussen het veilig toepassen, valideren, verbeteren en ontwikkelen van klinische apparatuur, in samenwerking met de klinici op de werkvloer. Onderwijs moet hierin een prominente rol spelen, onderwijs dat systematisch geëvalueerd moet worden, het zogenaamde *Evidence Based Learning*, dat mogelijk zelfs weer gebruikt kan worden voor wetenschappelijke publicaties. Onderwijs zal hierdoor sterker op de kaart worden gezet. De technische geneeskunde heeft zich ondertussen sterk

gepositioneerd in het ziekenhuis en heeft een duidelijke functie ingenomen binnen het medisch team. De technisch geneeskundige is ook erg gewild, die heeft meestal nog voor het afstuderen al een baan aangeboden gekregen.

Waarom is de rol van deze technisch geneeskundige zo belangrijk? Ik zal dat proberen te illustreren aan de hand van het volgende voorbeeld, het intekenen van een longtumor op basis van de FDG PET/CT ten behoeve van een radiotherapeutische behandeling.

De radiotherapeut tekent op basis van de FDG PET/CT de tumorlocaties in die bestraald moeten worden, echter dit is een niet-gestandaardiseerde methode, want op basis van welke criteria teken je de tumor in?

Hier zijn verschillende mogelijkheden voor; het handmatig intekenen, op basis van een bepaald afkappunt van de FDG opname (een afgesproken SUV waarde), of bijvoorbeeld op basis van een automatische segmentatietechniek.

In dit voorbeeld ziet u de verschillende intekenprofielen, maar wat is nu de juiste omtrek? Een fysicus kan een uitstekend theoretisch mathematisch model ontwerpen om de optimale omtrek te bepalen, echter zonder kennis van de pathologie en morfologie van het tumorproces. Hoe is de uitgebreidheid van de tumor, is er mogelijke doorgroei, wat is het groeigedrag van deze tumor, wat is normale anatomie die niet bestraald moet worden? Zie hier de toegevoegde waarde van de technisch geneeskundige. Deze heeft de technische achtergrond om de intekenmodellen te valideren

en de medische achtergrond om te controleren wat er precies afgetekend moet worden bij een bepaald tumorproces.

Deze combinatie is *de* overbrugging tussen de technicus en de medicus. Overigens, de wet BIG waar de technisch geneeskundige nu ook onder valt, biedt hen de mogelijkheid, binnen bepaalde grenzen, zelf verantwoordelijk te zijn voor een handeling.

### Tot slot

Terugkomend op het begin van mijn redevoering. Ja, er zijn nu ondertussen tangen beschikbaar om de aandrukkracht van de metalen draden rondom een breuk te meten, ze worden nu gebruikt. Onmiskenbaar is vooruitgang overal aanwezig.

Mijn ideeën voor de toekomst van de moleculaire beeldvorming heb ik voor u uiteen proberen te zetten, in het bijzonder op het deelgebied hart & vaten, infectie & inflammatie. Diverse nieuwe ontwikkelingen zijn te verwachten binnen dit onderzoeksveld. Hybride technologie, waaronder nu de PET/MRI, verbreedt de beeldvorming, de fluorescentie en de fotoakoestiek zijn veelbelovend. Hybride probes zullen het arsenaal van de diagnostica gaan aanvullen.

De patiënt staat centraal. Hij heeft geen behoefte aan grenzen binnen de medische beeldvorming. We moeten de patiënt als uitgangspunt nemen, waarbij de technisch geneeskundige degene is die geneeskunde en techniek aan elkaar koppelt. Om de medische beeldvorming centraal te houden in de gezondheidszorg zullen we de kosten in de gaten moeten houden. De nucleaire geneeskunde uitgestippeld, de stippels achter ons gelaten en uitgeëvalueerd? Nee, bij lange na niet. Maar we moeten ons blijven ontwikkelen, *van nucleaire naar moleculaire beeldvorming*, aansluiting blijven zoeken bij de verschillende partijen. Een nieuwe weg ligt dan voor ons open.

Wij hebben gezegd.

r.h.j.a.slart@umcg.nl 

### Referenties

1. [www.hartstichting.nl](http://www.hartstichting.nl)
2. <http://www.npowetenschap.nl/nieuws/artikelen/2011/februari/Verwelkende-zonnebloemen.html>
3. Masteling MG, Zeebregts CJ, Tio RA, et al. High-resolution imaging of human atherosclerotic carotid plaques with micro 18F-FDG PET scanning exploring plaque vulnerability. *J Nucl Cardiol.* 2011.Dec;18(6):1066-75
4. Golestani R, Wu C, Tio RA, et al. Small-animal SPECT and SPECT/CT: application in cardiovascular research. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010.Aug;37(9):1766-77
5. Wallis de Vries BM, Hillebrands JL, van Dam GM, et al. Images in cardiovascular medicine. Multispectral near-infrared fluorescence molecular imaging of matrix metalloproteinases in a human carotid plaque using a matrix-degrading metalloproteinase-sensitive activatable fluorescent probe. *Circulation.* 2009.May 26;119(20)
6. Lam MK, Al-Ansari S, van Dam GM, et al. Single-chain VEGF/Cy5.5 targeting vegf receptors to indicate atherosclerotic plaque instability. *Mol Imaging Biol.* 2013Jun;15(3):250-61
7. Terwisscha van Scheltinga AG, van Dam GM, Nagengast WB, et al. J Nucl Med. Intraoperative near-infrared fluorescence tumor imaging with vascular endothelial growth factor and human epidermal growth factor receptor 2 targeting antibodies. 2011. Nov;52(11):1778-85
8. [www.diabetesfonds.nl](http://www.diabetesfonds.nl)
9. Corbett, J et al. Clinical validation of attenuation corrected cardiac imaging with IQ SPECT SPECT/CT. SNM 2011, Abstract No. 1722.
10. [www.zwartecross.nl](http://www.zwartecross.nl)
11. [www.nvng.nl](http://www.nvng.nl)
12. Yardley S, Dornan T. Kirkpatrick's levels and education 'evidence'. Volume 46, Issue 1, ages 97–106, January 2012.

# Hepatopulmonary syndrome: a case report

Drs. A. Huurnink<sup>1</sup>, Dr. C.H.S.B. van den Berg<sup>2</sup>, Prof. Dr. J. Booij<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam

## Abstract

**Huurnink A, Van den Berg CHSB, Booij J. Hepatopulmonary syndrome: a case report.**

Hepatopulmonary syndrome is characterised by a lowered oxygenation caused by intrapulmonary vascular dilatation in the setting of a liver disease. We present a case of a 42-year old woman with a Budd-Chiari syndrome, who developed persistent hypoxemia. A lung perfusion scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-labelled macroaggregated albumin nicely illustrated the presence of a right-left shunt with increased radioactivity in the brain, thyroid and kidneys. Semi-quantification of the hemi-whole body images resulted in a calculated right-left shunt fraction of 20-25%. The patient was diagnosed with a hepatopulmonary syndrome due to her liver disease.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2015; 37(1):1371-1374**

A 42-year old woman with tachypnea and hypoxemia was presented for lung perfusion scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-labelled macroaggregated albumin (<sup>99m</sup>Tc-MAA), since she was suspected of having a hepatopulmonary syndrome (HPS) or (chronic) pulmonary emboli. Her medical history was extensive with, among others, a Budd-Chiari syndrome (i.e. thrombosis of the portal vein) since her childhood, complicated by liver cirrhosis and oesophageal varices, hypercoagulability (e.g., multiple transjugular intrahepatic portosystemic shunt occlusions), a mesenterico-systemic shunt bypass with a splenectomy, and a cerebral abscess. At the time of presentation she was admitted to the neurosurgery ward for the treatment of a second cerebral abscess (contralateral as to the previous location), five years after the first one. During the admission there was a persistent hypoxemia with an arterial hypoxemia (PaO<sub>2</sub> ranging from 50 to 64 mmHg) and a O<sub>2</sub>-hemoglobin saturation of only 82 to 90%, which improved partly with 2-4 liter/min supplemental oxygen. With room air, while sitting, the calculated alveolar-arterial gradient was increased (54 mmHg; normal range for age < 19 mmHg). While she was clinically cyanotic, she only complained of a mild shortness of breath. There was no thoracic pain or signs of deep venous thrombosis. A plain radiograph of the thorax revealed no significant abnormalities. There was a suspicion of HPS, because of postural deoxygenation and her poor liver condition. Even more so, pulmonary vascular dilatation in HPS, and therewith a right-left shunt, might explain her recurrent

cerebral abscesses. In 2009, during the first episode of cerebral abscess, an agitated saline contrast echocardiography was performed, which did not demonstrate signs of a cardiac or intrapulmonary right-left shunt. Additionally, despite adequate anti-thrombotic therapy, she repetitively developed thrombosis in the past. Therefore, (chronic) pulmonary emboli could not be excluded.

## <sup>99m</sup>Tc-MAA perfusion scintigraphy

After injection of 159 MBq <sup>99m</sup>Tc-MAA, the planar views in six directions did not show (sub)segmental perfusion defects (figure 1). The subsequent hemi-whole body images, however, did show the significant appearance of <sup>99m</sup>Tc in the brain, kidneys and thyroid, which was indicative of a right to left shunt (figure 2), as most MAA particles (> 90% within 10-70 µm) normally strand in the pulmonary capillaries (typical size ranging from 5 to 8 µm). Also, the quality control revealed a 100% binding of <sup>99m</sup>Tc to MAA. Additionally, the shunt fraction was calculated based on the geometric mean of technetium counts (GMT) in regions of interest (ROIs) around the lungs, brain and kidneys. Based on the GMT in the brain, with the assumption that cerebral blood flow was 13% of the cardiac output (1-5), it was estimated that 20% of the injected MAA entered the systemic circulation ( $\text{GMT}_{\text{brain}}/0.13$ ) /  $((\text{GMT}_{\text{brain}}/0.13) + \text{GMT}_{\text{lung}})$ . Shunt fraction was also calculated based on the GMT of the brain and kidneys together. With an estimated blood flow to the brain and kidneys of 32% of the cardiac output (1,2), the calculated shunt fraction was 26%. A shunt fraction of < 6% is typically seen in controls (1,3-6). Therefore, we concluded that a significant right-left shunt was present, with an estimated shunt fraction of around 20%. As a previous saline contrast echo showed no cardiac right to left shunting, the existence of a patent foramen ovale, atrial septal defect or pulmonary arteriovenous malformation was deemed highly unlikely. Based on these findings, the patient was diagnosed with intrapulmonary vascular dilatation in the context of HPS. Because of her comorbidity she was not eligible for liver transplantation, therefore symptom relieve was initiated by continuous supplemental supply of oxygen.

## Discussion

HPS is characterised by lowered oxygenation caused by intrapulmonary vascular dilatation in the setting of a liver disease. The etiology still needs to be elucidated, although pathophysiology has been linked to an imbalance between production and clearance of vasoactive circulating substances, such as nitric oxide (7,8). The dilatation of alveolar capillaries

## CASE REPORT

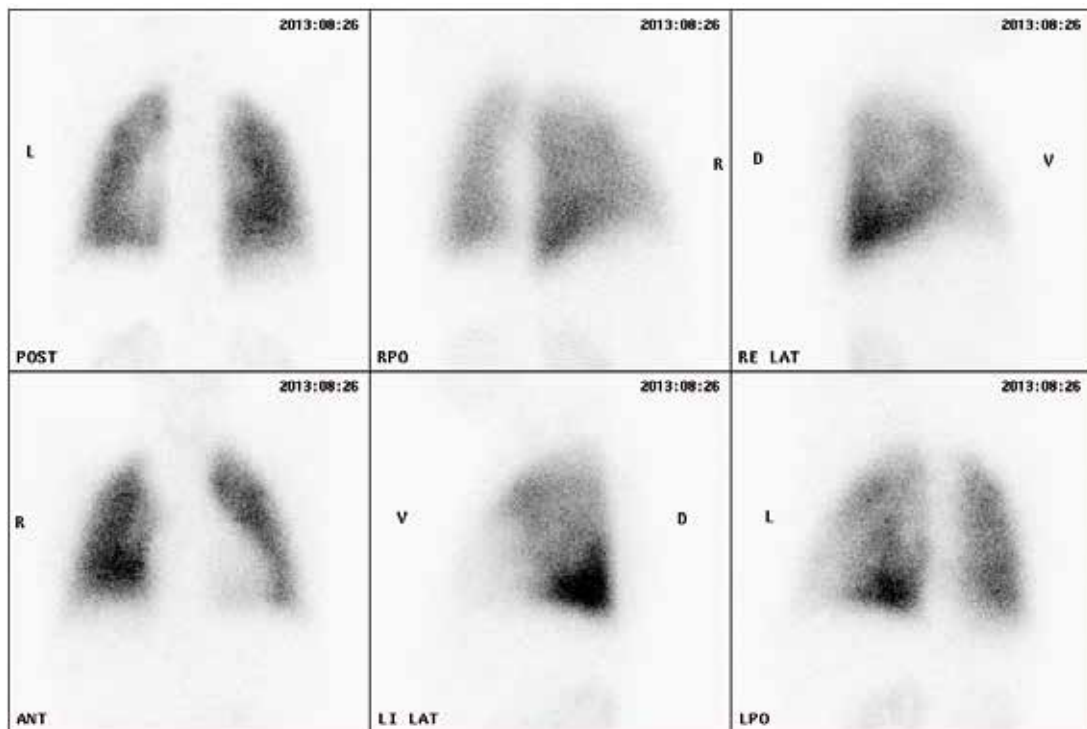


Figure 1. Planar images of the lung in six directions after injection of 159 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. No (sub)segmental perfusion defects.

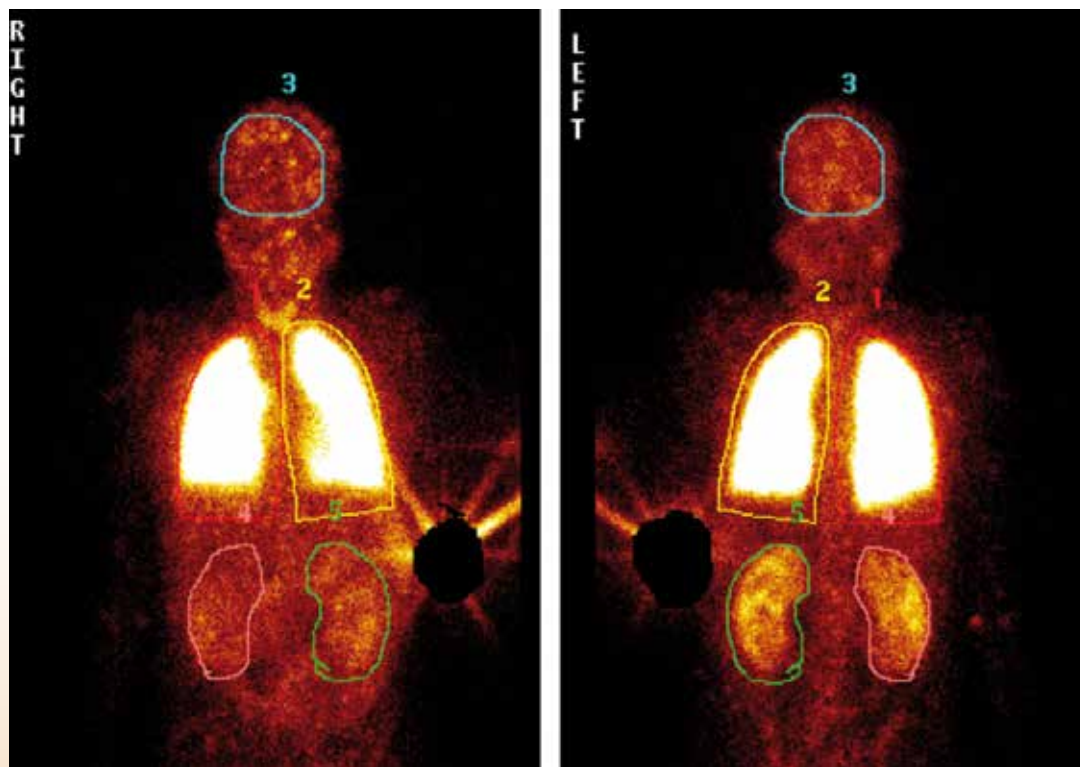


Figure 2. Hemi-whole body scintigraphy. Right: anterior; Left: posterior. ROI 1: right lung, ROI 2: left lung, ROI 3: brain, ROI 4: right kidney, ROI 5: left kidney. Notice the activity in the brain, kidneys and thyroid, indicating a right-left shunt.

results in a ventilation-perfusion mismatch characterised by increased blood flow while alveolar ventilation is uniformly preserved on the capillary level (7). In advanced stages, the latter coexists with a diffusion limitation to oxygen, resulting in a diffusion-perfusion defect as well. Mild stages are characterised by an elevated arterial-alveolar gradient alone, or a PaO<sub>2</sub> between 60 and 80 mmHg without supplemental oxygen, and the existence of a moderate shunt (< 10%). In contrast, severe stages encompass a PaO<sub>2</sub> of < 60 mmHg and higher shunt fractions (7).

Currently, the diagnosis of HPS is based on four aspects:

1) the presence of liver disease, 2) oxygenation abnormalities, as evidenced by an elevated arterial-alveolar gradient, 3) signs of intrapulmonary vascular dilatation, determined with transthoracic echo with agitated saline contrast with and without Valsava or abnormalities as presently described on <sup>99m</sup>Tc-MAA perfusion scintigraphy, and 4) the non-existence of another explanation for the elevated arterial-alveolar gradient (4,7-9).

The basic principle of the agitated saline contrast echo is that bubbles of air with a diameter of > 25 µm will normally not pass the pulmonary capillaries (diameter ranging from 5 to 8 µm), hence appearance of bubbles after 3-5 heart cycles in the left side of the heart indicates a pulmonary right to left shunt (8). The contrast echo is more often applied in the context of liver disease than <sup>99m</sup>Tc-MAA scintigraphy, as it is considered to be more sensitive in detecting a right-left shunt (8,10,11). However, a pulmonary right-left shunt shown by agitated saline contrast echo does not automatically prove the existence of intrapulmonary vascular dilatation. Recently, a study in 104 healthy individuals revealed a small (1-5 bubbles) to moderate (5-20 bubbles) pulmonary right-left shunt in 33% of the individuals, which was suggested to be caused by clinically irrelevant pulmonary arteriovenous malformations (12). In patients with liver disease the existence of a positive contrast echo with no oxygenation abnormalities were reported to be around 30-50% (3,13,14). It is currently unclear how many of these patients will develop HPS over time, but it did not result in worse clinical outcome measures (14). Therefore, a contrast echo seems highly sensitive for right-left shunting, but lacks specificity for intrapulmonary vascular dilatation or HPS.

In contrast, <sup>99m</sup>Tc-MAA scintigraphy seems highly specific for HPS, but cannot demonstrate pulmonary right-left shunts in the absence of oxygenation abnormalities (3,4,8,10). For instance, Abrams et al. (3) showed that 15 of 40 cirrhotic patients had a positive contrast echo, while only 6 exhibited an elevated arterial-alveolar gradient, of which 3 also had other pulmonary pathology. The <sup>99m</sup>Tc-MAA scintigraphy was only positive in the 3 individuals that met the strict criteria for HPS. Additionally, two other prospective studies diagnosed 50 patients with HPS based on positive contrast echo results and elevated arterial-alveolar gradients (4,5). Out of these 50 patients, only 6 patients showed a negative <sup>99m</sup>Tc-MAA scintigraphy. Two of these patients were likely to have other

pulmonary pathology, while the other 4 showed very mild oxygenation abnormalities with a mean PaO<sub>2</sub> of 83 mmHg (SD 6) and a mean arterial-alveolar gradient that was 1.8 points (SD 6.5) higher than the age-corrected normal values (4). Many clinicians would probably interpret these values as normal (13).

In general, HPS patients have a higher mortality, probably due to the more pronounced liver malfunction (15,16). Apart from liver transplantation, there is no effective treatment for HPS (7,8). Therefore, the presence of HPS is a criterion for higher priority on the liver transplantation waiting list (9). Currently, the limit is a PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg in the context of HPS. Hence, <sup>99m</sup>Tc-MAA scintigraphy seems a very useful tool. A correct diagnosis is of importance as a low oxygenation caused by other pulmonary pathology is a contra-indication for liver transplantation (13).

The possible lower sensitivity to detect very mild HPS or intrapulmonary vascular dilatation with <sup>99m</sup>Tc-MAA scintigraphy might be due to the variability of extrapulmonary <sup>99m</sup>Tc-MAA uptake in healthy individuals. Five studies with a total of 97 controls (i.e. patients with liver disease without a positive contrast echo or patients without liver disease) showed a range of shunt fractions of 1 to 6% (1,3-6). Possibly, this could be explained by the presence of a small but patent foramen ovale or pulmonary arteriovenous malformations in some controls (12), the number of particles (< 15 µm) that could travel through physiological sized pulmonary capillaries, the bypass of pulmonary circulation via bronchial vessels (4), and the inter-subject variation of blood flow to the brain (and kidneys) (2,17). The latter is important as most studies calculated extra-pulmonary activity based on the brain activity divided by an estimated brain perfusion flow of 13% of the cardiac output (3-5,9). This approach has been chosen since the injected solution of <sup>99m</sup>Tc-MAA may consist of small amounts of free <sup>99m</sup>Tc, that are unable to reach the cerebrum (4). However, the variability of the amount of free <sup>99m</sup>Tc in the injected dose is likely to be smaller than the inter-subject variability of brain perfusion (6,17). Indeed, in our case, the labelling was 100%. Other studies calculated shunt fraction based on a whole-body scan, which, in view of the aforementioned, could be the most valid approach (6,18,19). Hosono et al. (6) demonstrated a time effect in the calculation of the shunt fraction, with a progressive decreased activity measured in the lungs after 10 to 60 minutes compared to 5 minutes post-injection.

Another important issue is that the injection of <sup>99m</sup>Tc-MAA should always be administered in an upright position when there is a clinical suspicion on HPS. Injection of <sup>99m</sup>Tc-MAA in a horizontal position will result in a lower calculated shunt fraction, since the dilatation of alveolar capillaries is most profound in the basal regions (8).

Despite an anticipated substantial inter-individual variation of shunt fractions, the severity of shunting has been shown to be of prognostic value (20,21). Furthermore, Kalambokis et al. (11) showed that the assessment of the shunt fraction was

highly reproducible in 8 subjects (test/retest within two days), and even sufficient to demonstrate a significant effect of a vasoconstrictor (terlipressin). This suggests that  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA scintigraphy can also be effectively applied in follow-up measurements or to evaluate interventions.

## Conclusion

Intrapulmonary vascular dilatation in the context of HPS may be demonstrated by  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA perfusion scintigraphy or by saline contrast cardiac echo. They are important tools as they can reveal the cause of oxygenation abnormalities in the setting of liver disease. There is insufficient evidence to favour one of these two tests. The contrast echo seems highly sensitive for right-left shunting and can distinguish shunt origin, but seems to lack specificity for intrapulmonary vascular dilatation in HPS.  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA scintigraphy seems sensitive and specific for clinically relevant shunting, it may exclude (chronic) pulmonary emboli as the cause of high arterial-alveolar gradient, and can also estimate the extent of shunting. Therefore, the contrast echo may be better suited for initial screening of patients with liver disease.  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA scintigraphy might follow a positive contrast echo with the presence of oxygenation abnormalities, but could also be employed in initial testing when there is a high a-priori likelihood of HPS, or when (chronic) pulmonary emboli need to be excluded.

a.huurnink@amc.uva.nl 

## References

1. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med.* 1977;63:746-54
2. Lantz BM, Foerster JM, Link DP, Holcroft JW. Regional distribution of cardiac output: normal values in man determined by video dilution technique. *AJR Am J Roentgenol.* 1981;137:903-7
3. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109:1283-8
4. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology.* 1998;114:305-10
5. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after  $^{99m}\text{Tc}$  MAA lung scanning. *Chest.* 2000;118:615-24
6. Hosono M, Machida K, Honda N, et al. Quantitative lung perfusion scintigraphy and detection of intrapulmonary shunt in liver cirrhosis. *Ann Nucl Med.* 2002;16:577-81
7. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome - a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med.* 2008;358:2378-87
8. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:213-9
9. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003;125:1042-52
10. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41:1122-9
11. Krowka MJ, Wiesner RH, Heimbach JK. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: a contemporary view and look forward. *J Hepatol.* 2013;59:367-74
12. Mimidis KP, Vassilakos PI, Mastorakou AN, et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:2303-7
13. Kalambokis G, Baltayiannis G, Tsiouris S, et al. Scintigraphic evaluation of intrapulmonary shunt in normoxemic cirrhotic patients and effects of terlipressin. *Hepatol Res.* 2010;40:1015-21
14. Woods TD, Harmann L, Purath T, et al. Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache. *Chest.* 2010;138:264-9
15. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: monitoring at your fingertip. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1599-600
16. Agarwal PD, Hughes PJ, Runo JR, et al. The clinical significance of intrapulmonary vascular dilations in liver transplant candidates. *Clin Transplant.* 2013;27:148-53
17. Henriksen OM, Jensen LT, Krabbe K, Larsson HB, Rostrup E. Relationship between cardiac function and resting cerebral blood flow: MRI measurements in healthy elderly subjects. *Clin Physiol Func Imaging.* 2013;34:471-7
18. Lu G, Shih WJ, Chou C, Xu JY. Tc-99m MAA total-body imaging to detect intrapulmonary right-to-left shunts and to evaluate the therapeutic effect in pulmonary arteriovenous shunts. *Clin Nucl Med.* 1996;21:197-202
19. Gates GF, Orme HW, Dore EK. Measurement of cardiac shunting with technetium-labeled albumin aggregates. *J Nucl Med.* 1971;12:746-9
20. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation.* 1999;67:712-7
21. Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, et al. Effects of hypoxemia on early postoperative course of liver transplantation in pediatric patients with intrapulmonary shunting. *Transplantation.* 1997;63:407-14

# Wetenschappelijke vergadering van de NVNG

## Nijmegen, 21 november 2014

### Quantitative myocardial perfusion PET predicts ventricular function and phase

Juárez Orozco LE<sup>1,2,3</sup>, Alexanderson E<sup>2,3</sup>, Tio R.<sup>1</sup>, Dierckx RA<sup>1</sup>, Zeebregts C<sup>1</sup>, Boersma H<sup>1</sup>, Hillege J<sup>1</sup>, Martínez Aguilar MM<sup>2,3</sup>, Glaudemans AWJM<sup>1</sup>, Jordán Ríos A<sup>3</sup>, Ayala German AG<sup>2</sup>, Slart RHJA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departments of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Cardiology, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands  
<sup>2</sup>PET/CT Cyclotron Unit, Faculty of Medicine, National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico  
<sup>3</sup>Cardiovascular Imaging and Nuclear Medicine Department, National Institute of Cardiology "Ignacio Chavez", Mexico City, Mexico

#### Introduction

Positron emission tomography in myocardial perfusion imaging (PET-MPI) represents the current gold standard for evaluating myocardial blood flow (MBF) in absolute terms. Moreover, EKG synchronised (GATED) PET/CT offers the possibility to assess ventricular systolic and diastolic function as well as ventricular phase synchrony. The present study aimed to evaluate the relationship between quantitative perfusion, systolic, diastolic and synchrony function in known or suspected ischaemic heart disease.

#### Methods

This study prospectively included, with retrospective analysis, 213 patients who underwent a myocardial <sup>13</sup>N-ammonia perfusion GATED PET for the evaluation of known or suspected coronary artery disease. Clinically significant variables included were: gender, age, body mass index (BMI), arterial hypertension, dyslipidaemia, type 2 diabetes mellitus, smoking habit and prior myocardial infarction. Quantitative perfusion was assessed by stress myocardial blood flow (sMBF) and myocardial perfusion reserve (MPR), which is calculated as the ratio of stress MBF to rest MBF. GATED results evaluated left ventricular systolic function through left ventricle ejection fraction (LVEF), diastolic function through mean filling rate in the first third of diastole (MFR/3) and ventricular phase synchrony through entropy (E). A multiple regression analysis was performed to identify the most significant predictors for these GATED variables. A p value <0.05 was considered significant.

#### Results

Our population was composed by 77 women and 136 men with a mean age of 64 ± 11.2 years. Mean BMI was 27.8 ± 4.2 kg/m<sup>2</sup>. Percentages for traditional risk factors were: 62% of arterial hypertension, 39% of dyslipidaemia, 13% of type 2 diabetes mellitus, 31% of smokers and 16% of patients with a previous myocardial infarction. Quantitative perfusion data documented a mean of 2.06 ± 0.73 mL/g/min for stress MBF and 2.58 ± 0.91 for MPR. GATED findings displayed a Mdn of 67.0% (IQR = 60-72) for LVEF, 1.24 ± 0.41 EDV/s for MFR/3 and 49.0 ± 9.3% for entropy.

Perfusion variables (sMBF and MPR) were binned into tertiles. Dependent variables were tested across MPR tertiles yielding statistically significant differences for MFR/3 (p < .001) and for entropy (p = .001), but non-significant for LVEF (p = .183). Testing across sMBF tertiles yielded significant results for MFR/3 (p < .001) entropy (p < .001) and LVEF (p < .001).

In the multiple regression analysis gender (p = .001), previous MI (p = .001) and sMBF (p = .003) resulted as significant independent predictors for LVEF. Secondly, age (p = .001), previous MI (p = .001) and MPR (p = .01) were independent predictors for MFR/3. Finally, age (p = .006), previous MI (p < .001) and sMBF (p = .011) proved to be independent predictors for entropy.

#### Conclusions

Quantitative myocardial perfusion parameters (sMBF and MPR) constitute significant independent predictors of ventricular function and synchrony measurements in patients with known or suspected CAD; this strengthens the notion that cardiac perfusion in absolute terms represents an important added value of PET imaging in the cardiac functional evaluation. These findings support enhancing the application of GATED <sup>13</sup>N-ammonia PET-MPI as an integral non-invasive diagnostic approach in the setting of known or suspected coronary artery disease.

### The influence of carrier concentration on the radiochemical purity, hydroxyapatite affinity and in-vivo bone accumulation of the therapeutic radiopharmaceutical

Lange R<sup>1</sup>, de Klerk JHM<sup>1</sup>, Bloemendal HJ<sup>1</sup>, Ramakers RM<sup>2</sup>, Beekman FJ<sup>2</sup>, van der Westerlaken MML<sup>1</sup>, Hendrikse NH<sup>3</sup>, ter Heine R<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands

<sup>2</sup> MILabs B.V., Utrecht, The Netherlands

<sup>3</sup> VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

## Introduction

Bone metastases constitute a major complication in the final stage of several cancers. These metastases may lead to serious complications like pain, fractures and hypocalcaemia (1). An effective and safe treatment can take place with a bone targeting therapeutic radiopharmaceutical, like <sup>188</sup>Rhenium-HEDP (2). Recently, we published the on-site production of GMP grade <sup>188</sup>Rhenium-HEDP (3).

It is well known that the presence of carrier (non-radioactive rhenium as ammonium perrhenate) in the reaction mixture during labelling is a prerequisite for adequate bone affinity, but little is known about the optimal carrier concentration.

## Methods

We investigated the influence of carrier concentration in the formulation on the radiochemical purity, in-vitro hydroxyapatite affinity and the in-vivo bone accumulation of <sup>188</sup>Rhenium-HEDP in mice. The radiochemical purity was determined by means of thin layer chromatography. The hydroxyapatite binding was determined with an assay described previously (4) for <sup>188</sup>Rhenium-HEDP with different carrier quantities and was compared to some commercially available bone seeking radiopharmaceuticals. For the in-vivo experiments, SPECT images were acquired by a VECTor/CT preclinical system with subsequent quantification of the healthy-bone-to-soft-tissue ratio of <sup>188</sup>Rhenium-HEDP.

## Results

The carrier concentration influenced hydroxyapatite binding in-vitro as well as bone accumulation in-vivo. Carrier amounts below 0,1 µmol and above 20 µmol resulted in low to moderate hydroxyapatite binding. Variation in hydroxyapatite binding with various carrier concentrations seemed to be mainly driven by variation in radiochemical purity and showed a good correlation ( $R^2 = 0.944$ ). The in-vivo bone accumulation appeared to be more complex: satisfactory radiochemical purity and hydroxyapatite affinity did not necessarily predict acceptable bio-distribution of <sup>188</sup>Rhenium-HEDP.

## Conclusions

For development of new bisphosphonate based radiopharmaceuticals for clinical use, human administration should not be performed without previous animal biodistribution experiments. Furthermore, our clinical formulation of <sup>188</sup>Rhenium-HEDP, containing 10 µmol carrier, showed excellent bone accumulation

that was comparable to other bisphosphonate based radiopharmaceuticals, with no apparent uptake in other organs. Variation in carrier concentration during preparation of this radiopharmaceutical should be avoided.

## References

1. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol* .2011; 7: 208-18
2. Lam MG, de Klerk JMH, van Rijk PP, Zonnenberg BA. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases. *Anticancer Agents Med Chem* .2007; 7: 381-97
3. Ter Heine R, Lange R, Breukels O, et al. Bench to bedside development of GMP grade Rhenium-188-HEDP, a radiopharmaceutical for targeted treatment of painful bone metastases. *Int J Pharm* .2014; 465(1- 2): 317-24
4. Deutsch E, Libson K, Vanderheyden JL, Ketring AR, Maxon HR. The chemistry of rhenium and technetium as related to the use of isotopes of these elements in therapeutic and diagnostic nuclear medicine. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1986; 13(4): 465-77

## Point Spread Function modelling improves small lesion detectability in PET/CT

Lagerweij MCM<sup>1,2</sup>, de Groot EH<sup>1</sup>, Koopman D<sup>2</sup>, Boellaard R<sup>3</sup>, van Dalen JA<sup>2</sup>, Poot L<sup>2</sup>, Willemsen ATM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>2</sup>Isala, Zwolle, The Netherlands

<sup>3</sup>VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

## Introduction

Staging based on PET/CT images critically depends on the detectability of small lesions. The aim of this study was to determine whether small lesion detectability improves when using point-spread-function (PSF) modelling in the reconstruction of PET images.

## Methods

We acquired PET/CT scans of the NEMA IQ phantom (hot spheres, 0.52-26.5 mL) and a micro hollow-sphere phantom (hot spheres, 0.03-0.25 mL) on a Biograph mCT (Siemens) and an Ingenuity PET/CT (Philips). Data were reconstructed using clinical protocols with and without PSF modelling. Measurements were performed with different sphere-to-background ratios and scan durations. Furthermore, for both scanners a patient study (20 lesions, 0.66-10.1 mL) was performed.



As a measure of detectability, we determined the contrast-to-noise ratio ( $CNR = (\text{mean}_{\text{lesion}} - \text{mean}_{\text{background}}) / \text{sd}_{\text{background}}$ ) and the  $CNR_{\text{psf}} / CNR_{\text{no-psf}}$ -ratio.

### Results

In all cases, smaller spheres showed lower contrasts and thus lower CNRs due to partial volume effect. When using PSF modelling,  $\text{mean}_{\text{lesion}}$ , and thereby standardised-uptake-values, as well as  $\text{sd}_{\text{background}}$  increased. In almost all cases CNR increased when PSF modelling was used, i.e. the improvement of the measured lesion uptake outweighed the increased background noise. For the Biograph mCT, CNR for the NEMA and micro phantom respectively increased up to 33% and 227%. For the Ingenuity the increase was up to 20% and 190%. These improvements in the  $CNR_{\text{psf}} / CNR_{\text{no-psf}}$ -ratio significantly increased with decreasing sphere size ( $p < 0.05$ ). Clinical observations were consistent with those seen in phantoms, i.e. CNR improved with PSF.

### Conclusion

PSF modelling improves the detectability of small lesions. The added value increases with decreasing sphere or lesion size.

## Clinical impact of a state-of-the-art time-of-flight PET/CT scanner for the detection and staging of adrenal glands

Koopman D<sup>1,3</sup>, van Dalen JA<sup>2</sup>, Slump CH<sup>1</sup>, Jager PL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MIRA Institute for Biomedical and Technical Medicine, University of Twente, Enschede

<sup>2</sup>Department of Medical Physics, Isala, Zwolle

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Isala, Zwolle

### Introduction

The purpose of this study was to determine the impact of a state-of-the-art positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) system with the latest time-of-flight (TOF) technology on the detection and staging of adrenal glands.

### Methods

We included 79 FDG PET/CT scans of patients with lung cancer, acquired on a novel TOF PET/CT system (Ingenuity, Philips). One observer evaluated the adrenal glands, viewing PET, CT and fused PET/CT, simultaneously. Adrenal glands which were not visualised were regarded as 'undetectable'. For thirty adrenal glands, we received pathology information and performed quantitative analysis by measuring the maximum

standardised uptake value ( $SUV_{\text{max}}$ ) and by comparing the ratio between adrenal gland and liver FDG uptake (AL-ratio). The optimal cut-off was based on the value with the highest accuracy. In literature, a  $SUV_{\text{max}}$  of 2.5 and an AL-ratio of 1.0 are commonly used to distinguish benign from malignant adrenal glands.

### Results

In 78 out of 79 FDG PET/CT-scans (99%), both adrenal glands ( $n=156$ ) were visualised.  $SUV_{\text{max}}$  values for benign ( $n=14$ ) and malignant ( $n=16$ ) glands were  $2.8 \pm 0.5$  (mean  $\pm$  SD) and  $7.4 \pm 2.6$ , respectively ( $p < 0.01$ ). Corresponding average AL-ratios were  $1.3 \pm 0.3$  and  $3.3 \pm 1.3$ , respectively ( $p < 0.01$ ). Optimal cut-offs for  $SUV_{\text{max}}$  and AL-ratios were 4.0 (accuracy 97%) and 1.9 (accuracy 83%), respectively.

### Conclusion

Detection of adrenal glands using a state-of-the-art FDG PET/CT device is excellent (99%) with high SUVs for benign adrenal glands. Benign and malignant glands can be separated accurately on state-of-the-art PET images, when one uses higher cut-off values than previously reported in the literature.

## First experiences with <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT

Brabander T, Valkema R, Teunissen JJM, Breeman WAP, Verzijlbergen JF

Department of Nuclear Medicine, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands

### Introduction

Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide is the standard imaging method in patients with neuroendocrine tumours (NETs). Our centre recently started with PET/CT using [<sup>68</sup>Ga-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotate (<sup>68</sup>Ga-DOTATATE), which has a higher type 2 receptor (SSTR2) affinity than <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide. Besides imaging of NETs, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE can be used to image other SSTR2 positive diseases like sarcoidosis.

### Methods

Until now, 21 patients with proven or suspected NET or other SSTR2 positive disease, in whom other imaging methods were not diagnostic, were investigated on a compassionate use basis. <sup>68</sup>Ga was eluted from a <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator (EZAG), with peptide labelling using robotics (Scintomics). Sixty minutes after injection of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE (75-187 MBq <sup>68</sup>Ga, coupled to 23-75 mcg

peptide), total body (vertex-thigh) images 3 min/bedposition were obtained.

## Results

Images in all patients had high contrast and a high lesion to background ratio. When standard SRS was available for comparison, lesions were visualised with a higher contrast on  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT, yielding better reading confidence. In some patients new metastases were found. In patients with sarcoidosis a slightly different pattern was visualised compared to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT.

## Conclusion

PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE is promising, which, in accordance with existing literature, seems superior to standard SRS for SSTR2 imaging. Additional benefits are lower radiation burden, less patient discomfort and a faster procedure. Future research is planned to evaluate the exact role of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT in the management of NETs and sarcoidosis.

## Diffusely increased bone marrow FDG uptake in treatment-naïve lymphoma: incidence and relevance

Adams HJA<sup>1</sup>, Kwee TC<sup>1</sup>, Fijnheer R<sup>2</sup>, Dubois SV<sup>3</sup>, Nievelstein RAJ<sup>1</sup>, de Klerk JMH<sup>4</sup>

Department of <sup>1</sup>Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Departments of <sup>2</sup>Haematology, <sup>3</sup>Pathology and <sup>4</sup>Nuclear Medicine, Meander Medical Center Amersfoort, The Netherlands

## Purpose

To determine the incidence of diffusely increased bone marrow  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake at positron emission tomography (PET) in treatment-naïve lymphoma, and to assess the frequency of lymphoma-positive bone marrow biopsies (BMBs) in these patients.

## Materials and methods

FDG PET scans of all patients presenting with newly diagnosed or relapsed lymphoma were reviewed. Patients with non-focal, diffusely increased bone marrow FDG uptake, who had not received any therapy within three months, were identified. The incidences of diffusely increased bone marrow FDG uptake, and the frequencies of positive posterior iliac crest BMBs among those cases were calculated.

## Results

The incidences of diffusely increased bone marrow FDG uptake in all lymphomas, and in Hodgkin lymphoma, aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL), indolent NHL, and mantle cell NHL separately, were 4.2% (23/542), 9.3% (7/75), 3.4% (8/239), 3.3% (7/214), and 7.1% (1/14), respectively, and frequencies of positive BMBs among these subgroups were 55.0% (11/20), 0.0% (0/7), 83.3% (5/6), 83.3% (5/6), and 100% (1/1), respectively. were found. In patients with sarcoidosis a slightly different pattern was visualised compared to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT.

## Conclusion

The incidence of diffusely increased bone marrow FDG uptake in treatment-naïve lymphoma is low, albeit higher in Hodgkin lymphoma than in NHL. BMB in such patients is likely to be negative in Hodgkin lymphoma, but positive in the majority of NHL cases.

## Bone marrow FDG PET/CT cannot replace bone marrow biopsy in diffuse large B-cell lymphoma

Adams HJA<sup>1</sup>, Kwee TC<sup>1</sup>, Fijnheer R<sup>2</sup>, Dubois SV<sup>3</sup>, Nievelstein RAJ<sup>1</sup>, de Klerk JMH<sup>4</sup>

Department of <sup>1</sup>Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Departments of <sup>2</sup>Haematology, <sup>3</sup>Pathology and <sup>4</sup>Nuclear Medicine, Meander Medical Center Amersfoort, The Netherlands

## Introduction


This study aimed to investigate whether visual and quantitative  $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT)-based bone marrow assessment can replace blind bone marrow biopsy (BMB) in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

## Materials and methods

This retrospective study included 78 patients with newly diagnosed DLBCL who had undergone both FDG PET/CT and BMB. FDG PET/CT images were visually evaluated for bone marrow involvement. Patient-based sensitivity of visual FDG PET/CT assessment was calculated using BMB as reference standard. Metabolically active volume (MAV), maximum standardised uptake value ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), 3D partial volume corrected mean standardised uptake value ( $\text{cSUV}_{\text{mean}}$ ), and 3D partial volume corrected mean metabolic volume product ( $\text{cMVP}_{\text{mean}}$ ) of FDG-avid bone

marrow lesions were measured. Cox regression analysis was used to determine the influence of (potential) prognostic factors (BMB status, visual [dichotomous] FDG PET/CT bone marrow status, MAV,  $SUV_{max}$ ,  $cSUV_{mean}$ ,  $cMVP_{mean}$ , and International Prognostic Index score) on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). FDG PET/CT detected bone marrow involvement in 34 (43.6%) cases and BMB in 16 of 78 cases (20.5), of whom 11 were also detected by FDG PET/CT, resulting in a patient-based sensitivity of 68.8% (95% confidence interval [CI] = 44.2-86.1%) for FDG PET/CT. In the multivariate Cox proportional hazards model, only BMB status was an independent predictive factor of PFS ( $P=0.016$ ) and OS ( $P=0.004$ ).

### Conclusion

FDG PET/CT misses bone marrow involvement that has been detected by BMB in a non-negligible proportion of patients. Furthermore, both visual and quantitative FDG PET/CT-based bone marrow assessment are prognostically inferior to BMB. Therefore, FDG PET/CT cannot replace BMB in newly diagnosed DLBCL. 



**Dr. Shivashankar Khanapur**

15 september 2014  
Rijksuniversiteit Groningen

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

Co-promotor:  
Dr. A. van Waarde

## Development and preclinical evaluation of radioligands for the PET studies of cerebral adenosine $A_1$ and $A_{2A}$ receptors

### Summary

Because of the clinical importance of adenosine  $A_1$  and  $A_{2A}$  receptors (Rs), the development of high affinity and subtype-selective radioligands for mapping AR density is urgently needed. The characterisation of radiolabelled  $A_1$ R and  $A_{2A}$ R antagonists as PET tracers in healthy rats is the main subject of this thesis.


The first part of the thesis concerns the development of subtype-selective radioligands with high affinity for mapping cerebral  $A_{2A}$ Rs. We aimed to develop PET probes for  $A_{2A}$ Rs with larger striatum/cerebellum ratios, better *in vivo* pharmacokinetic profile and higher absolute brain uptake than the previously reported ligands  $^{11}\text{C}$ -SCH442416 or  $^{18}\text{F}$ -FESCH ( $^{18}\text{F}$ fluoroethyl SCH442416).

A retrosynthetic approach was adopted for the synthesis of nonradioactive fluoropropyl SCH442416 analogue and O-desmethyl preladenant.  $^{18}\text{F}$ fluoropropyl SCH442416 ( $^{18}\text{F}$ -FPSCH) and  $^{11}\text{C}$ -preladenant were developed as new PET ligands for mapping cerebral  $A_{2A}$ Rs. Fluorinated ligands can provide logistic advantages over  $^{11}\text{C}$  labelled tracers, and be distributed to remote centres without an expensive on-site cyclotron. However, large expenses in the radiotracer development process can be avoided, because the toxicity and metabolic profile of preladenant are known. The two tracers mentioned above were synthesised in high specific activity and purity. Tracer tissue distribution was studied by PET, ex-vivo analysis and *in vitro* autoradiography. The regional uptake of  $^{18}\text{F}$ -FPSCH and  $^{11}\text{C}$ -preladenant was consistent with known  $A_{2A}$ Rs distribution in the rat brain, with highest uptake in striatum. PET showed that  $^{18}\text{F}$ -FPSCH and  $^{11}\text{C}$ -preladenant have favourable cerebral kinetics. Both tracers exhibit suitable characteristics for PET imaging of  $A_{2A}$ Rs.

The second part of the thesis describes studies aiming to evaluate the potential of PET imaging for detecting and monitoring physiological and biochemical changes after different AR-related pharmacological challenges.

We investigated whether transient opening of the blood-brain barrier (BBB) after treatment of animals with (nonradioactive) adenosine  $A_1$  and  $A_{2A}$  receptor agonists can be detected with hydrophilic radiotracers and PET. Such tracers do not pass the intact barrier, but may pass after BBB opening. For our pilot study, the CXCR<sub>4</sub> antagonist [ $^{11}\text{C}$ ]CH<sub>3</sub>-AMD3465 was exploited as a hydrophilic PET tracer. Cerebral uptake (SUV) and distribution volume ( $V_T$ ) of this tracer were not increased after pretreatment of animals with the  $A_1$ R agonist cyclopentyladenosine or the  $A_{2A}$ R agonist rapiscan. Further studies are necessary to determine whether this negative finding is due to inappropriate kinetics of the used tracers or to lack of blood-brain barrier opening in anaesthetised rats. Spectrophotometric analysis of brain extracts suggested no Evans blue leakage indicating BBB did not open during the time course of our PET study.

We also evaluated  $^{11}\text{C}$ -MPDX for visualisation of  $A_1$ R in healthy rat brain. High and specific radioactivity uptake was noted in striatum, hippocampus, and cerebellum which corresponded closely to regional  $A_1$ R densities known from autoradiography. Raising extracellular adenosine levels (with a 20% solution of ethanol in saline (2 mL) and 1 mg of the adenosine kinase inhibitor 4-amino-5-(3-bromophenyl)-7-(6-morpholino-pyridin-3-yl)pyrido [2,3-d] pyrimidine dihydrochloride (ABT-702)) did not result in measurable competition of adenosine with  $^{11}\text{C}$ -MPDX for binding to  $A_1$ R, but rather a globally increased cerebral binding of  $^{11}\text{C}$ -MPDX was noted (by 40 to 45%). Kinetic modelling suggested that this increase is not related to altered blood flow or altered blood-brain barrier passage of the radioligand, but rather to increased binding at the receptor level. Thus, competition of endogenous adenosine with  $^{11}\text{C}$ -MPDX for binding to  $A_1$ R could not be detected.

s.shivashankar@umcg.nl 



**Dr. S.B.M. Gaykema**

22 september 2014  
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:  
Prof. dr. E.G.E. de Vries

Co-promotores:  
Dr. C.P. Schröder  
Dr. A.H. Brouwers  
Dr. M.N. Lub-de Hooge

## Optimising cancer therapy A focus on molecular imaging

Cancer is one of the leading causes of death in the western world and its incidence is continuously rising. Cancer is treated with chemotherapy, surgery, radiotherapy or targeted and immunotherapeutic anticancer drugs. Given the still disappointing cure rates there is ongoing research to improve efficacy of treatment. A strategy to improve efficacy is to try to select patients upfront or early during the course of the disease based on tumour characteristics. In the last decades, tumour biological research has identified new molecular pathways involved in oncogenesis. This has resulted in the development of targeted anticancer therapies.

Currently early tumour response measurements in drug development studies is based on the Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST). This response measurement correlates with overall survival and is as such an early response predictor of drug effect. Response evaluation according to RECIST is in general done after 2-3 cycles of systemic therapy. However, prediction of response before initiation of therapy or earlier during treatment would clearly benefit the patient; patients who will not respond to a certain therapy do not have to suffer from the side-effects and can move on to a better therapy sooner. Molecular characteristics at initiation of treatment and early changes could potentially serve as predictive biomarkers and support treatment decisions at an early stage. Molecular tumour characterisation is usually performed on the primary tumour, or on a metastasis biopsy. However, such a biopsy is not always feasible, and it can only provide static information disregarding possible conversion and heterogeneity of molecular characteristics. In this setting, molecular imaging with for example positron emission tomography (PET) is of interest. It can be easily serially performed by developing a monoclonal antibody tracer against a tumour membrane receptor or a ligand. Examples are radiolabelled trastuzumab and bevacizumab, antibodies directed against human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A).

In this thesis, we evaluated different monoclonal antibody tracers in breast cancer patients to detect targets and evaluate response to therapy.


First, we present the analyses of patients with HER2 overexpressing breast cancer who underwent a baseline- and second indium-111 ( $^{111}\text{In}$ )-trastuzumab scintigraphy procedure during trastuzumab treatment. This provided unique data to assess the presence of HER2 measured by  $^{111}\text{In}$ -trastuzumab uptake during treatment with trastuzumab. In total 25 tumour lesions in 12 patients were visualised, all on both scintigraphy procedures. The tumour residence time decreased by  $19.6 \pm 53.8\%$ , while  $^{111}\text{In}$ -trastuzumab uptake in most normal organs did not differ. Change in residence time was not related with tumour response as measured by conventional imaging. So, trastuzumab treatment did not mask visualisation of HER2 positive tumour lesions by  $^{111}\text{In}$ -trastuzumab scintigraphy.

A feasibility study was performed to evaluate zirconium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ )-bevacizumab uptake in primary breast cancer. In 25 of the 26 tumour lesions we could visualise the tumour.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was higher in tumours ( $1.85 \pm 1.22$ , range 0.52-5.64) than in normal breast ( $0.59 \pm 0.37$ ; range, 0.27-1.69;  $P < 0.001$ ) of individual patients. The only non-PET detected tumour was 10 mm in diameter, which was presumably below the detection limit of the camera. VEGF-A levels in 17 assessable tumours were higher compared to normal breast tissue in all cases (VEGF-A/mg protein  $184 \pm 169$  pg v  $10 \pm 21$  pg;  $P = 0.001$ ), whereas  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab uptake correlated with VEGF-A tumour levels ( $r = 0.49$ ;  $P = 0.04$ ) measured by ELISA. Tumour specific imaging of VEGF-A is feasible in the vast majority of primary breast tumours.

One of the therapies for which molecular imaging could serve as an early biomarker is HSP90 inhibition. In preclinical models the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 downregulates the expression of many oncogenic HSP90 client proteins (including HER2), and inhibits angiogenesis by downregulating hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) resulting in decreased VEGF-A excretion. NVP-AUY922 was administered to 16 patients (10 patients with HER2 positive and 6 with ER positive breast cancer). One partial response was observed (HER2 positive tumour); seven patients showed stable disease (3 HER2 positive, 4 ER positive tumours).  $\text{SUV}_{\text{max}}$  change in individual tumour lesions on baseline versus three

weeks  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab PET was heterogeneous and related to size change on CT after eight weeks treatment ( $r^2 = 0.69$ ;  $P = 0.006$ ).  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab PET and FDG PET did not correlate with CT. Thus novel PET probes such as  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab can be used to provide insights into responses to novel agents active in HER2 amplified breast cancer such as NVP-AUY922.

patients by means of radiolabelled monoclonal antibody imaging of HER2 and VEGF-A. This research was financially supported by the Dutch Cancer Society, A Sisters Hope and Pink Ribbon.

s.b.m.gaykema@umcg.nl 

This thesis aimed at detection of targets in tumour lesions as well as monitoring treatment response in breast cancer



**Dr. K.E.M. Koopman**

7 november 2014  
Universiteit van Amsterdam

*Promotores:*  
Prof. dr. E. Fliers  
Prof. dr. J. Booij

*Co-promotores:*  
Dr. S.E. La Fleur  
Dr. M.J.M. Serlie

## Central serotonin and dopamine transporters in overeating, obesity and insulin resistance

### Achtergrond

De hersenen spelen een belangrijke rol bij de regulatie van voedselinname en energiebalans door integratie van signalen van diverse organen die belangrijk zijn bij energiemetabolisme. Hierbij spelen diverse hersengebieden een rol waaronder de hypothalamus, het homeostatisch controlecentrum van ons lichaam, en het striatum, verantwoordelijk voor aangeleerd gedrag, motivatie en hedonia. Binnen de hypothalamus is serotonine een belangrijke neurotransmitter terwijl in het striatum de neurotransmitter dopamine een belangrijke rol speelt. Proefdier, en in beperkte mate humaan, onderzoek laat zien dat een verlaging in (onderdelen van) het hypothalamus serotonine en striataal dopamine systeem is geassocieerd met obesitas en insulineresistentie. De samenstelling van ons dieet, maar ook de maaltijdfrequentie, kan effect hebben op ons metabolisme maar ook op onze hersenen. De onderzoeken in dit proefschrift waren er op gericht om de relatie te onderzoeken tussen overeten, overgewicht en insulineresistentie en een onderdeel van de dopaminerge en serotonerge signalering, te weten de expressie van de striatale dopamine transporter (DAT) en (hypothalamus) serotonine transporter (SERT).

### Methoden

In drie verschillende experimenten werd de bovengenoemde vraagstelling bestudeerd. In experiment 1 werd het SERT eiwit gemeten in de infundibulaire kern in post mortem humaan hypothalamus weefsel door middel van immunocytochemie in obese en gematchte slanke proefpersonen. In experiment 2 werden striatale DAT binding en diencephale (thalamus en hypothalamus) SERT binding *in vivo* gemeten met single photon emission computed tomography (SPECT) met de radiotracer  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT in obese insulinegevoelige, obese insulineresistente en gematchte slanke proefpersonen. In experiment 3 werden de effecten van verschillende hypercalorische diëten onderzocht op striatale DAT binding en diencephale SERT binding wederom gemeten met  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in slanke proefpersonen. Tevens werden hepatische triglyceriden gemeten met magnetische resonantie spectroscopie ( $^1\text{H}$ -MRS), abdominaal visceraal en subcutaan vet gemeten met MRI, insulinegevoeligheid gemeten met een twee-staps hyperinsulinemische euglycemische clamp en eetgedrag gemeten met response-latency gebaseerde computertaken en vragenlijsten. De diëten betroffen een 40% calorisch

surplus bovenop het normale ad libitum dieet gedurende zes weken in de vorm van suikerhoudende drank (frisdrank) of een drankje met een combinatie van vet en suiker (Nutridrink® Compact). De extra calorieën werden genuttigd bij de 3 hoofdmaaltijden (toename maaltijdgrootte) of twee tot drie uur na de drie hoofdmaaltijden (toename maaltijdfrequentie of 'snacken').

## Resultaten

In experiment 1 vonden we dat obese proefpersonen lagere SERT expressie hadden in hun hypothalamische infundibulaire kern dan slanke controles. In experiment 2 vonden we dat obese insulineresistente proefpersonen lagere diencephale SERT binding hadden dan obese insulinegevoelige en slanke proefpersonen maar dat de striatale DAT binding niet verschillend was tussen beide groepen. In experiment 3 vonden we dat specifiek het snacken van de combinatie van vet en suiker de diencephale SERT binding verlaagde. Ook vonden we dat snacken (beide dieetsamenstellingen) de hepatische triglyceriden én de hoeveelheid intra-abdominaal vet verhoogde, terwijl toename van de maaltijdgrootte dat niet deed. Op de striatale DAT binding en de insulinegevoeligheid hadden de hypercalorische diëten geen effect. Daarnaast vonden we correlaties tussen motivatie voor eten en striatale DAT en diencephale SERT binding, waarbij lagere binding overeen kwam met een hogere motivatie voor eten.

## Conclusies en overwegingen

Concluderend laten wij zien dat met het hypercalorisch snacken van vet en suiker het serotonerge systeem in het diencephalon beïnvloed kan worden. Interessant genoeg is dit dieet het meest in overeenstemming met ons Westerse dieet en vinden we in obese proefpersonen, vooral degenen met insulineresistentie, lagere SERT expressie in de hypothalamus (regio). Dit zou kunnen betekenen dat een verlaging in SERT, mogelijk door een verhoogde motivatie om te eten, bijdraagt aan obesitas en/of insulineresistentie. Echter, meer onderzoek is nodig naar de betekenis van lagere SERT binding voor extracellulair serotonine en serotonerge prikkeloverdracht. Het gebrek aan significante bevindingen op het gebied van striatale DAT binding in relatie tot obesitas, insulineresistentie en overeten is niet in lijn van verwachting op basis van de literatuur. Echter, deze richt zich vooral op de striatale dopamine D2/3 receptor. Het zou daarom kunnen dat bij obesitas en insulineresistentie vooral de dopamine D2/3 receptor is aangedaan en de DAT expressie een minder grote rol speelt. Daarnaast laten we zien dat snacken in het algemeen resulteert in toename in levervet en intra-abdominaal vet, hetgeen is geassocieerd met een ongunstig metabool profiel. Dit zou er op kunnen wijzen dat snacken een onafhankelijke rol speelt bij het ontwikkelen van obesitas en insulineresistentie. Om uit te vinden of dit op de lange termijn inderdaad zo is, is echter meer onderzoek nodig. Op basis van dit onderzoek is snacken ten zeerste af te raden, met name aan personen met obesitas en/of insulineresistentie.

Of stoppen met snacken inderdaad leidt tot een verbetering in vetverdeling en metabool profiel, moet ook nog worden onderzocht.

k.e.koopman@amc.uva.nl



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

### Xofigo® 1000 kBq/ml oplossing voor injectie

**Samenstelling:** *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1000 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,53 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,0 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatcarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Er zijn geen contra-indicaties bekend. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo. Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa: omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot een verergering van acute inflammatoire darmziekten. Daarom dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij deze patiënten. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 01/2015. **Versie:** januari 2015. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

### Referenties

1. SmPC Xofigo® (radium Ra-223 dichloride), 2013.
2. Parker C, et al. N Engl J Med. 2013;369(3):213-223.



**Dr. L. Heijmen**

1 december 2014  
Radboud Universitair  
Medisch Centrum, Nijmegen

Promotores:  
Prof. dr. C.J.A. Punt,  
Prof. dr. A. Heerschap

Co-promotores:  
Prof. dr. H.W.M. van Laarhoven  
Prof. dr. L.F. de Geus-Oei

# Gebruik van beeldvormingstechnieken om behandelingsucces van dikke darmkanker te voorspellen

## Introductie

Functionele en moleculaire beeldvormende technieken zijn mogelijk in staat om op een eerder tijdstip respons op therapie in tumoren te meten dan de traditionele technieken die gebruik maken van volumeveranderingen in de tumor. Er zijn verschillende functionele beeldvormende technieken die ieder een specifiek aspect van de tumor meten.

Colorectaal carcinoom is de op een na meest voorkomende oorzaak van kankergerelateerde sterfte in Nederland. De meeste patiënten met levermetastasen zijn afhankelijk van palliatieve systeemtherapie voor hun behandeling. Ondanks verbeteringen in de palliatieve behandeling door het toevoegen van 'targeted therapies' wordt in een aanzienlijk deel van de patiënten (5.4-14.6%) geen stabilisatie van de ziekte bereikt. Vroege voorspelling van respons zou deze patiënten een onsuccesvolle behandeling, en dus onnodige toxiciteit en kosten, kunnen besparen. Verder lijkt bepalen van de respons op basis van volumeverandering minder geschikt voor de 'targeted therapies', omdat deze behandelingen niet altijd leiden tot een afname van tumorgrootte. Functionele beeldvormende technieken zijn mogelijk gevoeliger voor de effecten van 'targeted therapies'.

FDG PET is een van de meest gebruikte functionele beeldvormende technieken. Het meet de opname en fosforylatie van de glucose analoge FDG. Doordat de kankercellen vooral van glycolyse afhankelijk zijn voor hun energievoorziening, nemen tumoren over het algemeen veel glucose en FDG op. Dynamische FDG PET meet de opname van FDG in de tijd vanaf het moment dat FDG wordt geïnjecteerd. Daardoor kan bij dynamische PET de opname van FDG in de tumor gecompenseerd worden voor de beschikbare FDG in de vaten en competitieve opname in andere weefsels.

Met MRI kunnen diverse tumoreigenschappen worden afgebeeld. Diffusie gewogen MRI (DWI) meet de mate van beweging van watermoleculen (apparent diffusion coefficient, ADC). Omdat de waterbeweging ingeperkt wordt door de aanwezigheid van celstructuren, zoals celmembranen, is de ADC-waarde negatief gecorreleerd met de celdichtheid.

T2\* en dynamische contrast MRI (DCE-MRI) zijn twee MRI technieken om de tumorvasculatuur in kaart te brengen. T2\* is afhankelijk van de inhomogeniteit van het magnetisch veld. De inhomogeniteit van het magnetisch veld wordt sterk beïnvloed door de aanwezigheid van deoxyhemoglobine. DCE-MRI meet de perfusie en permeabiliteit van de tumorvaten door de infusie van een contrastmiddel over tijd te volgen.

## Gebruik van DWI voor therapierespons

Allereerst wordt de rol van DWI in de karakterisering van weefsel en in het meten van (vroege) therapierespons bediscussieerd. De besproken literatuur laat zien dat DWI veel potentie heeft in het differentiëren tussen goedaardige en kwaadaardige afwijkingen. Verder laten de meeste artikelen zien dat een lage ADC-waarde, en dus hoge celdichtheid, geassocieerd is met een slechtere differentiatiegraad en slechtere uitkomst. Echter, in verschillende tumoren en studies zijn de resultaten over ADC en respons op therapie tegenstrijdig. In de meeste gevallen is een hoge ADC-waarde voor start van de behandeling geassocieerd met een slechtere respons op therapie. De hypothese hierachter is dat necrotisch weefsel met een hoge ADC-waarde vaak omgeven is door hypoxisch weefsel, dat vaak agressiever en meer therapieresistent is. Na start van de behandeling is een stijging van de ADC-waarde, en dus lagere celdichtheid, meestal geassocieerd met respons. De stijging in de ADC-waarden leek zelfs sterker vroeg na start van de behandeling. De potentie van DWI is dus in meerdere studies getoond. De validatie van de techniek is echter beperkt, doordat standaardisatie van de protocollen en reproduceerbaarheidsdata voor veel tumoren en locaties ontbreken. We raden aan deze zaken aan te pakken, alvorens de techniek uitgebreid te testen voor klinische doeleinden.

## Reproduceerbaarheid van functionele beeldvormende technieken

Voordat functionele beeldvormende technieken in de klinische praktijk gebruikt kunnen worden, zijn data over de reproduceerbaarheid nodig om vast te stellen welke



veranderingen buiten de normale variatie liggen en dus in een individuele patiënt gedetecteerd kunnen worden. In dit proefschrift wordt de reproduceerbaarheid van een aantal functionele beeldvormende technieken beschreven. Een belangrijke maat voor de reproduceerbaarheid is de Coefficient van Reproduceerbaarheid (CR): het beschrijft – binnen de gepaarde metingen – het verschil dat kleiner is in 95% van de paren. Verder wordt de correlatie met de histopathologie beschreven om een biologische basis voor de parameters te geven.

### **Reproduceerbaarheid van DWI in colorectale levermetastasen en correlatie van ADC met histologie**

DWI is tweemaal binnen een week uitgevoerd in 18 patiënten die gepland stonden voor een metastasectomie, waarbij de reproduceerbaarheid in 21 levermetastasen werd bepaald. Een goede CR van de gemiddelde ADC ( $0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) werd waargenomen. De ADC werd gecorreleerd met apoptosemarker p53, anti-apoptotisch eiwit BCL-2 en proliferatiemarker Ki67. De ADC was gecorreleerd met de proliferatieindex en met BCL-2 expressie in de metastasen. Bovendien werd gezien dat metastasen in recent systemisch behandelde patiënten een significant hogere ADC-waarde hadden.

De goede reproduceerbaarheid, correlatie met histologie en de geïmpliceerde gevoeligheid voor systemische behandeling suggereren dat DWI mogelijk een heel goede techniek is om respons te meten in gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

### **Reproduceerbaarheid van T2\*-MRI in colorectale levermetastasen**

De reproduceerbaarheid van T2\* werd bepaald in 18 patiënten met in totaal 22 levermetastasen, door binnen een week twee T2\*-metingen uit te voeren. De reproduceerbaarheid werd met behulp van de Bland & Altman methode bepaald voor de gemiddelde, 16<sup>e</sup>, 50<sup>ste</sup> en 85<sup>ste</sup> percentielwaarden. Over het algemeen vertoonde de T2\* een redelijke reproduceerbaarheid. Immunohistochemische kleuringen werden uitgevoerd op zeventien geresecteerde tumoren verkregen uit zestien patiënten. Er werd geen correlatie gezien tussen de T2\*-waarden, hypoxiemarkers en vaatdichtheid.

### **Reproduceerbaarheid van metabool actief volume en de activiteitsconcentratie in de colorectale levermetastasen op <sup>18</sup>F-FDG PET/CT**

Twintig patiënten, die gepland stonden voor een resectie van colorectale levermetastasen, werden twee keer met <sup>18</sup>F-FDG PET gescand. Twee patiënten hadden PET-negatieve metastasen. Vierentwintig laesies werden waargenomen in de overige achttien patiënten. Reproduceerbaarheid werd bepaald met behulp van de Bland & Altman analyse, voor de maximale SUV (waarde voor gestandaardiseerde opname), gemiddelde SUV, volume en TLG (total lesion glycolysis). Delineatie van de tumoren werd gedaan middels een adaptieve grenswaarde methode en een semiautomatische delineatie (FLAB)

methode. De CR van de maximum en gemiddelde SUV was ~39% en ~31%, respectievelijk, onafhankelijk van de gebruikte delineatiemethode en reconstructieparameters.

### **Reproduceerbaarheid van dynamische FDG PET analyse**

Daarvoor is in elf patiënten, die gepland stonden voor een metastasectomie van colorectale levermetastasen, binnen een week tweemaal een zestig minuten durende dynamische fluorodeoxyglucose (FDG) PET verricht. Van de elf patiënten waren er negen met PET-positieve levermetastasen (N=15). In het laatste tijdframe (50-60 minuten) van de dynamische PET werden de tumoren gedelineerd met een voor achtergrond gecorrigeerde grenswaardemethode en een 70% isocontour om de SUV<sub>MAX</sub>, SUV<sub>SBR</sub> en SUV<sub>70</sub> te bepalen. Een map van de stofwisselingssnelheid (MR<sub>glu</sub>) werd berekend en de tumoren werden gedelineerd met een 50% en 70% isocontour om de maximale MR<sub>glu</sub>, MR<sub>glu50</sub> en MR<sub>glu70</sub> vast te stellen. De reproduceerbaarheid van MR<sub>glu</sub> was beter dan de reproduceerbaarheid van de SUV metingen. De reproduceerbaarheid van de SUV metingen verbeterde niet door het dynamische PET protocol, maar de dynamische PET parameters hebben wel een betere reproduceerbaarheid dan SUV metingen. Dit verschil was echter niet statistisch significant.

### **Monitoren van behandel-effecten**

In het laatste gedeelte van het proefschrift werd het effect van bevacizumab monotherapie op de vasculatuur en hypoxie in een colorectaal tumormodel geëvalueerd. Naakte muizen met een subcutane tumor (LS174T) werden behandeld met bevacizumab of fysiologisch zout. Om de tumoreigenschappen te meten werden muizen in aparte groepen afgebeeld met ofwel FMISO (<sup>18</sup>F-fluoromisonidazol, een hypoxiemarker, red.) en FDG PET, ofwel MRI voor start van behandeling en op twee, zes en tien dagen na start van de behandeling. De tumoren werden onmiddellijk na de laatste scan ingevroren om hypoxie en vasculatuur in de tumor met immunohistochemie te kunnen bepalen.

De T2\*-tijd steeg significant minder in de behandelgroep ten opzichte van de controlegroep. De FMISO opname steeg meer in de controlegroep dan in de behandelgroep. De vaatdichtheid daalde significant in de behandelde groep, terwijl de hypoxiegerelateerde markers CAIX en GLUT1 significant hoger waren. Echter, de hypoxische fractie, bepaald met pimonidazol, liet geen verschil zien tussen de behandelde en controlegroep.

De kortere T2\*-tijden, hogere GLUT1- en CAIX-expressie duiden op een toename van hypoxie en glycolyse door bevacizumab behandeling. Dit is mogelijk een resistentiemechanisme tegen bevacizumab. De toename van hypoxie kon echter niet worden waargenomen in de pimonidazol en FMISO opname. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de distributie van FDG beperkt is door de effecten van bevacizumab op de vasculatuur.

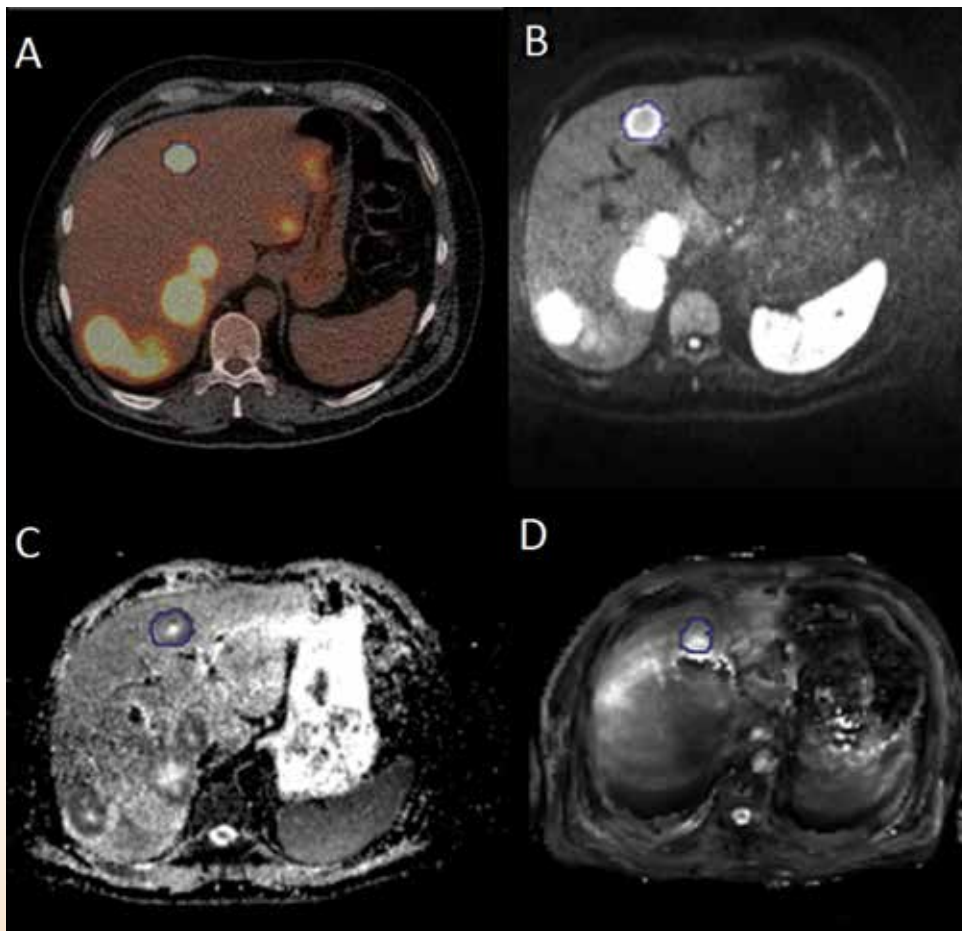
Vervolgens bestudeerden wij het nut van verschillende beeldvormende technieken om de effectiviteit van bevacizumab na progressie (BBP) te meten. Aanleiding hiervoor is dat klinische studies bij patiënten die na progressie op eerstelijns therapie met bevacizumab continueerden met bevacizumab behandeling, toch een overlevingsvoordeel hebben laten zien.

Om in te schatten welke beeldvormende techniek gevoelig is voor effecten van bevacizumab na progressie, werden naakte muizen met subcutane tumoren (LS174T) behandeld met bevacizumab en een suboptimale dosis capecitabine en oxaliplatin. Met een schuifmaat werd de tumorgroei in drie richtingen gemeten om het tumorvolume te bepalen. Als bij twee achtereenvolgende metingen anderhalf keer het uitgangsvolume wordt gemeten, dan wordt de tumor als progressief beschouwd. De helft van de muizen continueerden met bevacizumab terwijl de andere helft injecties met fysiologisch zout kreeg. Binnen drie dagen nadat progressie werd vastgesteld, werden de muizen voor de eerste keer gescand met FDG PET, DWI, T2\*- en DCE-MRI.

Metingen werden zeven en tien dagen na de eerste scans herhaald. CAIX, GLUT1, 9F1 (vaten) en Ki67 (proliferatie) werden gekleurd op het na de laatste scan verzamelde tumormateriaal.

In de BBP groep was er significante reductie van de tumorgroei ( $p < 0.01$ ). FDG PET liet een trend zien voor lagere opname in de BBP groep ( $p = 0.08$ ). De overige scans lieten geen significante verschillen zien tussen beide groepen. Immunohistochemische analyse liet een hogere CAIX-positieve fractie ( $p < 0.01$ ) en een lagere Ki67-expressie ( $p = 0.06$ ) zien in de BBP groep. Het relatieve vaatoppervlakte was significant lager in de BBP groep ( $p = 0.03$ ). GLUT1-expressie en de vaatdichtheid waren niet significant verschillend.

De belangrijkste conclusie is dat bevacizumab na progressie een significant effect heeft op de proliferatie van de tumor en de micro-omgeving, vergeleken met het staken van de therapie. FDG PET is mogelijk gevoelig voor de effecten van bevacizumab na progressie.




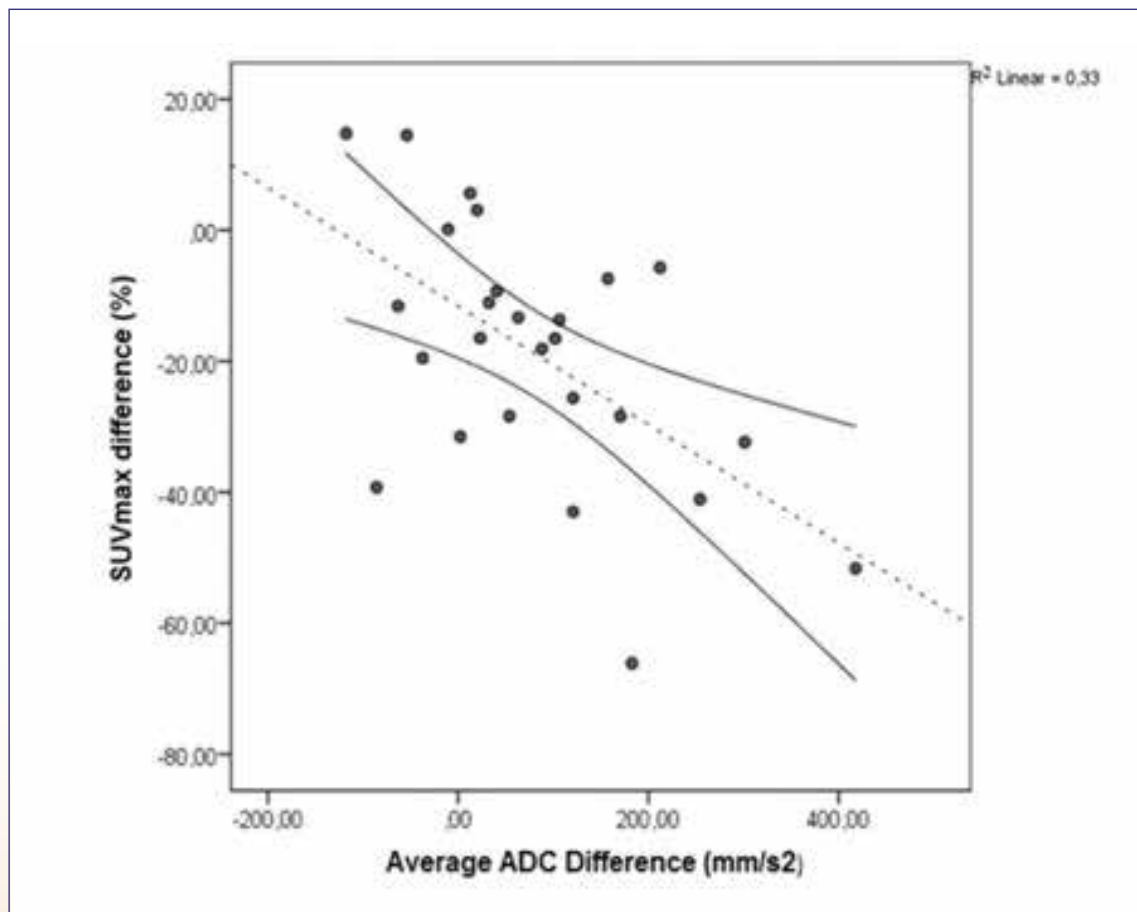
Figuur 1. Voorbeeld van een patiënt met multipele levermetastasen zoals te zien op FDG PET/CT (A), DWI (B), ADC-map (C) en T2\* (D). Delineatie van één van de levermetastasen door de blauwe lijn in alle afbeeldingen.

Tot slot beoordeelden wij de voorspellende waarde van FDG PET, DWI en T2\*-MRI voor de uitkomst van therapie en ziekte, bij patiënten met naar de lever gemetastaseerd colorectaal carcinoom die starten met systemische behandeling.

Er werden 39 patiënten geïncludeerd. De drie onderzoeken werden voor start en een week na start van de eerstelijnsbehandeling met chemotherapie uitgevoerd. Een FDG PET/CT werd na drie kuren chemotherapie herhaald. Per patiënt werden maximaal vijf levermetastasen geanalyseerd. De gestandaardiseerde SUV opname, totale lesie glycolyse (TLG), gemiddelde T2\*-tijden en ADC-waarden werden per patiënt geanalyseerd (figuur 1). De predictieve waarde voor de progressievrije overleving en algehele overleving werd onderzocht.

De belangrijkste uitkomst was dat een lagere ADC-waarde bij de uitgangsscan geassocieerd was met een slechtere progressievrije overleving en algehele overleving. Hogere T2\* en TLG bij de uitgangsscan waren geassocieerd met een slechtere overleving. Een week na start van de behandeling was er een significante daling in de SUV. De daling in SUV was gecorreleerd met een stijging in de ADC (figuur 2). Echter ondanks de gevoeligheid voor de therapie-effecten, was noch de verandering in de SUV, noch de verandering in de ADC voorspellend voor de uitkomst op de lange termijn. T2\* liet een week na start van de therapie geen significante verandering zien. Na drie kuren was het resterende TLG voorspellend voor de progressievrije en algehele overleving.

[linda.heijmen@radboudumc.nl](mailto:linda.heijmen@radboudumc.nl) 



Figuur 2. Regressieanalyse van de veranderingen in  $SUV_{MAX}$  versus de ADC-verschillen één week na de start van behandeling ( $r=-0.58$ ,  $p=0.002$ ). De fit line en het 95% betrouwbaarheidsinterval zijn weergegeven.

# PET and SPECT in Neurology

**Rudi A.J.O Dierckx, Andreas Otte, Erik F.J. de Vries en  
Aren van Waarde (redactie)**  
**Klaus L. Leenders (gast-redacteur)**  
**Springer-Verlag, Heidelberg, Germany,**  
**ISBN 978-3-642-54306-7**

Een efficiënte en tijdbesparende manier om op de hoogte te blijven van de meest relevante wetenschappelijke ontwikkelingen in uw vakgebied is het kennis nemen van goede en volledige reviews door collega experts. Dit is met name interessant voor klinici met overvolle agenda's. Het voor ons liggende 'PET and SPECT in Neurology' uitgegeven door Springer is in feite een indrukwekkende serie review papers met bijdragen van de wereldtop op het terrein van de moleculaire imaging.

PET en SPECT imaging is misschien wel het meest veelzijdige medisch specialisme waarin kennis van geneeskunde (toepassingen), biologie (mechanismen), scheikunde (ligand design), natuurkunde (technologie) en industriële innovatie samenkomen en zijn geïntegreerd. Niet minder dan 146 experts uit de hiervoor genoemde disciplines hebben aan deze serie artikelen hun bijdrage geleverd. Een woord van waardering voor de editors Rudi Dierckx, Aren van Waarde en Erik de Vries van de afdeling Nuclear Medicine and Molecular Imaging van het Groningse UMCG, Andreas Otte van de afdeling Biomedical Engineering van de University of Applied Sciences in Offenburg, Duitsland, en Nico Leenders van de afdeling Neurologie van het UMCG is zeker op zijn plaats.

Zoals van Springer mag worden verwacht, is het een prachtig boekwerk geworden, dat zich ondanks de maar liefst 1112 pagina's prettig laat hanteren. Hoewel het boek ook als ebook beschikbaar is, heeft ondergetekende reviewer graag deze fraaie tastbare uitvoering in handen.

'PET and SPECT in Neurology' vormt samen met 'PET and SPECT in Psychiatry' en 'PET and SPECT in Neurobiological Systems' een trilogie die een breed scala van onderwerpen over de moleculaire imaging van het zenuwstelsel omvat en zowel voor neurologen, psychiaters en andere disciplines in de neurowetenschappen interessant en van belang is. Het startpunt van deze ambitieuze onderneming was een goed bezocht internationaal congres over het thema PET en SPECT in Neurologie en Psychiatrie gehouden in Groningen van 23-25 april 2012.

De inhoud van het boek is behoorlijk veelzijdig en nodigt uit om ook eens buiten het directe eigen expertiseterrein rond te kijken. Een aantrekkelijk aspect van deze publicatievorm is ook dat verschillende auteurs wat dieper ingaan op historische ontwikkelingen van moleculaire tracing, onderliggende pathogene mechanismen met verhelderende figuren, en onderbouwde toekomstspeculaties. Het boek bevat 45 hoofdstukken, dus het is niet doenlijk er per hoofdstuk op in te gaan en ik zal de bespreking beperken tot de acht secties.



De eerste hoofdstukken zijn samengevat onder de sectie *Basics* en handelen over de imaging toolbox, een overzicht van gangbare tracers, combinaties van imaging technieken, analysemethoden, statistiek, cost-efficiency, en een kijk op de toekomst van moleculaire imaging. Relatief veel aandacht is er vervolgens in deel II voor het thema *Dementie* in al zijn breedte dus naast veel informatie zoals te verwachten over beta-amyloïd imaging ook ruim baan voor neuroinflammatie, transmittersystemen, cerebral blood flow en glucosemetabolisme in Alzheimer, mild cognitive impairment, frontotemporale dementie, vasculaire dementie en Lewy body- en Parkinson dementie. Tau imaging komt kort aan de orde maar staat zoals bekend nog in de kinderschoenen. Sectie III handelt over *Cerebrovasculaire Stroomissen*. Het eerste hoofdstuk van deze sectie slaat de brug tussen moleculaire imaging van cardiovasculaire risicofactoren voor cognitieve achteruitgang en ziekte van Alzheimer. Naar mijn idee krijgt dit onderwerp terecht de volle aandacht. Verder in deze sectie natuurlijk informatie over zowel vasculaire stroomissen in het CNS als in de aanvoerende carotisvaten, en imaging van TIA en cerebrovasculaire ischemie. Het boek vervolgt met sectie IV over *Bewegingsstoornissen*. Vanzelfsprekend met verschillende hoofdstukken over recente ontwikkelingen over het Parkinson syndroom en de mogelijkheden die SPECT en PET bieden voor onderzoek en diagnose, verplichte kost voor de neuroloog. Voorts verschillende bijdragen over het imaging onderzoek aan amyotrofe lateraal sclerose, ziekte van Huntington en de verschillende dystonieën. Hoewel in de vorige secties regelmatig aandacht werd besteed aan de rol van *Neuroinflammatie* bij verschillende neurodegeneratieve ziektebeelden, komt dit onderwerp specifiek aan bod in sectie V. In deze hoofdstukken wordt met name ingegaan op imaging van inflammatie in condities waarbij

neuroinvasieve processen van perifere oorsprong het brein bedreigen, zoals bij virale en bacteriële infecties, en intoxicaties. Tevens bevat deze sectie een hoofdstuk over imaging van mechanismes die ten grondslag liggen aan MS. Sectie VI bevat een drietal hoofdstukken over imaging van *Epilepsie* patiënten; in het bijzonder SPECT en PET imaging waar MRI alleen onvoldoende resultaten geeft. Sectie VII gaat nader in op imaging van *Hersentumoren*. Na een inleidend hoofdstuk over gliomas volgen bijdragen over SPECT van verschillende tumorvormen, en een specifieke bespreking van  $^{11}\text{C}$ -methionine PET voor het volgen van hersentumoren. De

laatste sectie heeft de titel gekregen *Other Subjects* maar dit maakt deze sectie niet minder interessant. Behandelde thema's zijn PET en SPECT imaging van hersentrauma en whiplash, maar ook wordt ingegaan op relevante thema's als coma en slaap, anesthesie en een novelty: deep brain stimulation. Dit fraaie boek wordt ten slotte afgesloten met het belang en de mogelijkheden van moleculaire imaging ten behoeve van de kindergeneeskunde.

**Em. Prof. Paul G.M. Luiten**

## PET and SPECT of Neurobiological Systems

**Rudi A.J.O. Dierckx, Andreas Otte, Erik F.J. de Vries en  
Aren van Waarde (redactie)  
Paul G.M. Luiten (gast-redacteur)  
Springer-Verlag, Heidelberg, Germany,  
ISBN 978-3-642-42013-9**

Dit lijvige boek kadert in een reeks van drie referentiewerken rond PET en SPECT in psychiatrie, neurologie en neurowetenschappen. Dit volume betreft een indrukwekkend 818 bladzijden tellend werk dat een doordachte doch uitgebreide en omstandige samenvatting geeft van gedocumenteerd wetenschappelijk materiaal met betrekking tot het gebruik van PET en SPECT in de neurowetenschappen.

De auteurs zijn stuk voor stuk experts die een grondige analyse verzekeren van mogelijkheden en waar van toepassing, beperkingen, en van de geavanceerde methodologie. Het onderzoek in desbetreffend domein heeft gedurende de voorbije decennia een indrukwekkende ontwikkeling gekend.

De editors, die zich lieten bijstaan door kritische externe referees, zijn topwetenschappers die gezamenlijk alle expertisedomeinen waarop dit volume betrekking heeft beheersen.

Het boek draagt een mooi ogende harde omslag en is rijkelijk voorzien van welgekozen (kleuren)illustraties van hoge kwaliteit. De uitgebreide index maakt het volume extra toegankelijk en optimaal bruikbaar.

Het boek is opgesplitst in twee delen. Het eerste deel geeft een nauwkeurige introductie weer met betrekking tot diersystemen voor hersenaandoeningen,  $\mu\text{PET}$  en  $\mu\text{SPECT}$  moleculaire beeldvorming van kleine dieren, cerebraal glucose metabolisme en hersenperfusie imaging met behulp van PET en SPECT. In dit deel wordt ten slotte ook nog de impact van genetische polymorfismen op neuro-receptor imaging toegelicht. In het tweede (en meest uitgebreide) deel wordt een uitgebreide reeks aan neurobiologische systemen besproken. Hieronder valt onder meer beeldvorming van adenosine, benzodiazepine, histamine, steroïd hormoon, glutamaat, NMDA, sigma1, opioïd en muscarinerge en nicotinerge acetylcholine receptoren. Bovendien komen PET en SPECT imaging van het centraal dopaminerge, het serotoninerge en endocannabinoïd

systeem aan bod. Bij beeldvorming van Type 1 glycine, norepinephrine, ABC, monoamine oxidase A en serotonine en vesiculair monoamine transporters wordt eveneens uitgebreid stilgestaan.

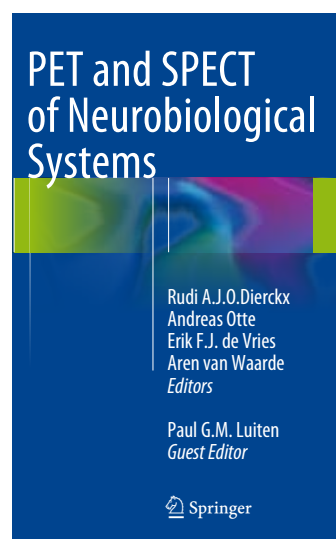
Ten slotte worden PET tracers voor beta-amyloïd en andere proteïnopathieën kritisch geanalyseerd.

Aangezien dit boek bijna alle neurobiologische systemen behandelt, en dat op toegankelijke doch diepgaande wijze, zal het zeker een belangrijk en hoog kwalitatief hulpmiddel zijn voor zowel nucleair geneeskundigen als psychiaters, neurologen en gerieters, maar uiteraard ook voor neurobiologen en alle onderzoekers met belangstelling voor ziekteprocessen, diagnostische en prognostische merkers en therapeutische targets.

Dankbaar zullen we het boek gebruiken, in onze klinische praktijkvoering maar ook in toekomstig onderzoek.

**Prof. dr. Peter P. De Deyn**

*Directeur Alzheimer Research Centrum Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen*



# PET and SPECT in Psychiatry

**Rudi A.J.O Dierckx, Andreas Otte, Erik F.J. de Vries en  
Aren van Waarde (redactie)  
Johan A. den Boer (gast-redacteur)  
Springer-Verlag, Heidelberg, Germany,  
ISBN 978-3-642-40383-5**

Evenals de twee andere boeken in deze reeks, is ook dit een lijk boek geworden met in totaal 849 pagina's. Dit volume geeft een goed gedocumenteerde samenvatting van de belangrijkste bevindingen van PET en SPECT onderzoeken binnen de psychiatrie. De auteurs van de verschillende hoofdstukken zijn experts op hun onderzoeksgebied. Zoals alle volumes in deze reeks heeft ook 'PET and SPECT in Psychiatry' een fraaie harde omslag, is het rijkelijk voorzien van (kleuren) illustraties van hoge kwaliteit en maakt de uitgebreide index het raadplegen ervan zeer toegankelijk.

Het boek is opgesplitst in zes delen. In het eerste deel wordt op heldere wijze ingegaan op hoe PET ingezet kan worden bij de analyses van potentiële nieuwe geneesmiddelen, en wordt een algemene introductie gegeven over kwantificatie van hersen PET studies. Overigens is de inhoud van deze twee hoofdstukken ook van belang voor neuropsychiatrisch onderzoek met SPECT. Vervolgens wordt in dit eerste deel de microdialysetechniek uitvoerig besproken (met name gericht op detectie van serotonine-afgifte geïnduceerd door bijvoorbeeld medicatie), en sluit het deel af met een zeer helder geschreven overzicht over de mogelijkheden om met PET onderzoek naar de bloedschermbarrière te doen bij neuropsychiatrische aandoeningen, zoals depressie.

Het tweede deel geeft een zeer goed overzicht over PET/SPECT bevindingen bij depressieve stoornissen, inclusief 'ouderdomsdepressie' (depressie die ontstaat na het 60e levensjaar) en 'winterdepressie', suïcidaal gedrag en bipolaire stoornissen. Tevens is er aandacht voor de rol van PET/SPECT bij de behandeling van depressie. Erg interessant zijn de twee hoofdstukken die ingaan op PET/SPECT bevindingen bij psychiatrische symptomatologie bij de ziekte van Parkinson en dementiële ziekten. In dit laatste hoofdstuk wordt ook uitvoerig stilgestaan bij de rol van PET/SPECT in de differentiaaldiagnostiek van dementiële ziektebeelden. In het derde deel worden de bevindingen van PET/SPECT studies bij angststoornissen systematisch besproken. Ook wordt er ingegaan op de rol van PET/SPECT bij de behandeling van deze stoornissen. Naast goed gedocumenteerde reviews, worden in één van de hoofdstukken zelfs oorspronkelijke data besproken (mbt dissociative identity disorder).

Het korte vierde deel bespreekt op heldere wijze PET/SPECT

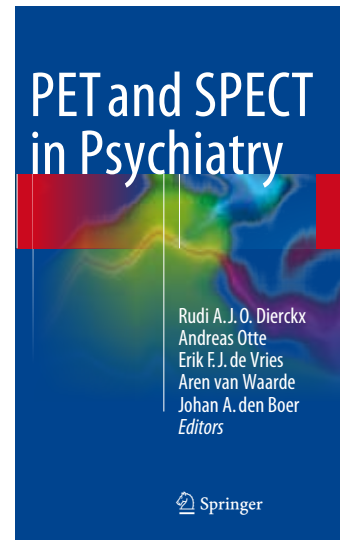
bevindingen bij psychotische stoornissen, delier (inclusief (f)MRI bevindingen), en bij patiënten met hallucinaties.

In het vijfde deel worden PET/SPECT bevindingen bij persoonlijkheidsstoornissen, psychopathie, verslavingen, eetstoornissen (ook wordt de discussie gevoerd of obesitas een (eet)verslaving is), en agressie en impulsiviteit (inclusief dergelijk gedrag bij de hond) besproken.

In het laatste deel van dit volume is er aandacht voor PET/SPECT studies bij autisme spectrum stoornis, ADHD, apathie, het chronisch vermoeidheidssyndroom, en slaapstoornissen. Ten slotte is er aandacht voor PET/SPECT bevindingen bij niet farmacologische behandelingen van psychiatrische aandoeningen (bijvoorbeeld dmv diepe hersenstimulatie of cognitieve gedragstherapie). De editors hebben het voor elkaar gekregen een indrukwekkend boek samen te stellen. Om dit voor elkaar te krijgen hebben zij vele mails mogen ontvangen en beantwoorden van de auteurs. Aan het eind van het boek kunt u vast en zeker een glimlach niet onderdrukken als u leest over voorbeelden van excuses die de editors ontvingen van auteurs die de deadline niet haalden. Een hilarisch voorbeeld van zo'n e-mail, op pagina 825: "We will contact you again about our time schedule for submission" (after the deadline had already been exceeded by several months).

**Prof. dr. Jan Booij**

Academisch Medisch Centrum Amsterdam 



## Wie was eigenlijk Martien G. Woldring?

Onderstaand verhaal is geschreven door Hans Vermeij, Emeritus hoogleraar Radiotherapie te Groningen. Hij werkte vroeger meerdere malen met Martien Woldring samen en werd ook wel eens door hem tegengewerkt. Dat laatste was in de tijd dat Woldring steun probeerde te krijgen voor een cyclotron in het ziekenhuis en Vermeij de strijd om de eerste MRI scanners steunde. Uiteindelijk werden zowel het cyclotron als de MRI's binnengehaald.

Door een toevallige samenloop van omstandigheden, vond ik bij een verkoping een aquarel van de oude afdeling Nucleaire Geneeskunde in het toen geheten Academisch Ziekenhuis Groningen (AZG). Het betrof een kunstwerk van de schilder Jan Ernst Douma, dat in 1987 aan Woldring werd aangeboden bij zijn afscheid en sindsdien tot zijn inboedel behoorde.

De afbeelding laat het gebouw zien waarin oorspronkelijk de Interne Geneeskunde was gevestigd en dat vanaf 1965 de Nucleaire Geneeskunde huisvestte. Op de achtergrond zijn de schouwburg en de Martinitoren te Groningen zichtbaar. Deze vondst was de aanleiding mij te verdiepen in de loopbaan van Martien Woldring, die ik vanaf 1947 heb gekend. De loopbaan van Martien Woldring wordt uitstekend beschreven in een 'In memoriam', door W. Vaalburg en J.B. van der Schoot gepubliceerd in het NTVG in 1994 (1). Daaraan wordt het volgende ontleend:

Martien Gerrit Woldring werd geboren op 29 november 1922 te Wijhe en overleed 17 augustus 1994 in Haren. Hij studeerde Farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen toen de tweede wereldoorlog uitbrak. In de loop van de bezetting waren vader Hindrik en de drie zoons actief in het verzet. In januari 1945 werden de vader en twee zoons, waaronder Martien gearresteerd. Op 22 januari werden, bij een represaille voor de moord op een hoge nazi-functionaris, twintig gijzelaars geëxecuteerd waaronder vader Woldring. De twee zoons werden naar een concentratiekamp gestuurd. Na de bevrijding zette Martien zijn studie voort en behaalde hij in 1951 het doctoraalexamen farmacie. Inmiddels had hij belangstelling gekregen voor de toepassing van radioactieve stoffen voor diagnostiek in de geneeskunde.

De Rijksuniversiteit Groningen bood in 1951, gesteund door het Ministerie van Volksgezondheid, de gelegenheid om een centraal isotoopenlaboratorium in te richten, waartoe Woldring



opdracht kreeg. Dit laboratorium werd gehuisvest op de zolder van het Radiologisch Instituut, waar Dr. S. Keijser directeur was. Het was het eerste centrale isotoopenlaboratorium in een academisch ziekenhuis in Nederland. In 1952 promoveerde Woldring op een proefschrift getiteld 'Vlamfotometrische bepaling van Natrium en Kalium in enkele biologische vloeistoffen'. Tenslotte legde hij in 1957 het apothekersexamen af.

Woldring had een uitstraling van bescheidenheid, waarachter grote intelligentie en een brede visie schuil gingen. Op maatschappelijk terrein voorzag hij de groei in de geneeskunde en de farmacie en had hij oog voor de behoefte die zou ontstaan aan hulppersoneel. Daarom was hij in 1951 één van de oprichters van de avondschoon in Groningen voor apothekersassistenten, doktersassistenten en analisten. Aan de krappe behuizing op de zolder van het Radiologisch Instituut kwam een einde toen in 1965 het gebouw van de Kliniek voor Interne Geneeskunde, gelegen aan de Oostersingel, voor de afdeling van Woldring ter beschikking kwam.

Woldring werd in 1966 benoemd tot lector en in 1974 tot hoogleraar in de Nucleaire Geneeskunde. De brede visie op zijn vakgebied uitte zich in het inzicht dat het specialisme Nucleaire Geneeskunde door verschillende disciplines gedragen moest worden: fysica, (bio)chemie, farmacie, geneeskunde en instrumentele techniek. Van grote invloed is de relatie met het Kernfysisch Versneller Instituut te Groningen (KVI) geweest. In zijn boek '40 jaar Kernfysisch Versneller Instituut' beschrijft A. Van der Woude de samenwerking met Woldring (2). Met name wordt de productie van kortlevende isotopen besproken.

In 1961 krijgt Woldring opdracht deze toepassing in de geneeskunde te onderzoeken, hetgeen in 1969 tot een project leidt waarvan W. Vaalburg, organisch chemicus, de productie gaat uitwerken. Fysicus A.M.J. Paans begint in 1976 met de constructie van een positron-emissie-camera, die in 1977 in werking wordt gesteld. Dit PET-project van Woldring, Vaalburg en Paans wordt voltooid in 1981.

Niet alleen op vaktechnisch terrein was Woldring actief, ook besteedde hij aandacht aan de maatschappelijke kant van zijn specialisme. Hij was één van de oprichters van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) in 1966, die ontstond uit een studiekering opgericht begin jaren zestig. Daarin namen chemici, biologen, artsen en fysici zitting. Deze mijlpaal wordt beschreven in 'Van röntgenoloog naar Radioloog' van E.J.K. Pauwels (3). Van 1972 tot 1982 was Woldring voorzitter van de NVNG. Maar ook buiten Nederland maakte hij naam en was hij lid van de Duitse zustervereniging waarvan hij van 1976 tot 1977 voorzitter was. In die periode werd het Europees Congres van deze vereniging in Groningen gehouden. Woldring heeft aan onderzoekprojecten meegewerkt samen met disciplines als interne geneeskunde, neurologie en psychiatrie. Hij is lid geweest van Nederlandse en Europese commissies en werd in 1987 benoemd tot erelid van de NVNG.

In het begin van de jaren tachtig werd in Nederland de toepassing van nuclear magnetic resonance (NMR) in de vorm van spectrografie en vooral beeldvorming (MRI) noodzakelijk geacht. Zie hiervoor ook het gedenkboek 'Van röntgenoloog tot radioloog', geschreven door A.E. van Voorthuisen (4). Aangezien het aanschaffen van MRI-toestellen grote investeringen ging vergen, besloot het Ministerie om vier academische ziekenhuizen aan te wijzen, waar met deze nieuwe beeldvormende techniek ervaring moest worden opgedaan. Het AZG behoorde tot de vier 'uitverkorenen'. De instelling moest zelf de infrastructuur en het toestel betalen ('Sigaar uit eigen doos'). In Groningen verwachtte men onderzoek te kunnen doen bij de diagnostiek van oncologische aandoeningen bij patiënten.

Juist in die tijd was Woldring aan het lobbyen voor de installatie van een cyclotron in het ziekenhuis voor productie van kortlevende isotopen, in de naaste omgeving van de patiënt. Dit plan was een vervolg op het eerder genoemde PET-project. De financiële middelen stonden echter niet toe beide



foto Sander de Wilde

Martien G. Woldring

faciliteiten te realiseren. Het is karakteristiek voor Woldring dat hij zijn 'wapens' achter de hand hield, zodat geen 'Turf-battle' ontstond. Mede dankzij de tact en het geduld van Woldring kon het cyclotron worden geïnstalleerd en werden uiteindelijk beide voorzieningen gerealiseerd.

Terug naar het schilderij van het gebouw waar Woldring zijn meeste ideeën kon bedenken. Op 26 mei 2011 kreeg de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming van het UMCG de INK- onderscheiding voor kwaliteit uitgereikt. Deze INK-onderscheiding is verbonden aan de Europese erkenningen voor Business Excellence. Bij die gelegenheid is de aquarel van Douma aan de afdeling teruggegeven, ter herinnering aan de werkplek van Martien Woldring.

### Referenties


1. Vaalburg W en Van der Schoot JB. NTvG. 1994. 136:2630-1. 'In memoriam Prof.Dr. M.G. Woldring'
2. Van der Woude A. '40 Jaar Kernfysisch Versneller Instituut', blz.152 e.v. Betatext Bergen N.H.
3. Pauwels EKJ. Van röntgenoloog tot radioloog. Hoofdstuk 12, blz.157 e.v.
4. Van Voorthuisen AE. Van röntgenoloog tot radioloog. Hoofdstuk 26, blz. 255 e.v.

**J. Vermeij, Emeritus hoogleraar Radiotherapie te Groningen**

vermeij3@planet.nl 



## Uitreiking Woldringprijs 2014


Tijdens de najaarsvergadering van de NvNG op 21 november 2014 is de Woldringprijs uitgereikt aan twee veelbelovende onderzoekers, te weten dr. Mattijs Elschot en dr. Maarten Smits. Beide heren promoveerden op het gebruik van holmiumbolletjes tegen leverkanker. Dr. Elschot bekeek de klinisch-fysische aspecten van deze behandeling en ontwikkelde software om de plaats en effectieve dosis van de holmiumbolletjes zo nauwkeurig mogelijk in beeld te brengen. Dr. Smits richtte zich op de toepassing van de holmiumbolletjes in patiënten en concludeerde dat holmium-radioembolisatie veilig kan worden uitgevoerd. Beiden promoveerden aan de Universiteit van Utrecht, op respectievelijk 25 juni 2013 (Elschot) en 18 december 2013 (Smits). 



*De winnaars van de Woldringprijs 2014, dr. Maarten Smits (links) en dr. Mattijs Elschot.*

## Bas Koolen wint Schoemakerprijs 2014

Op vrijdag 28 november 2014 werd de prestigieuze Schoemakerprijs voor het beste chirurgische proefschrift van 2013 uitgereikt aan Bas Koolen. Deze uitreiking vond plaats tijdens de jaarlijkse najaarsvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde in de Fabrique in Maarsse. Bas verdedigde zijn proefschrift, getiteld 'PET/CT and dedicated PET in breast cancer: implications for classification, staging, and response monitoring', op 26 april 2013 in de Agnietenkapel van de Universiteit van Amsterdam. Hij verrichtte zijn onderzoek van 2010 tot 2012 volledig in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis onder begeleiding van zijn promotor en co-promotoren: chirurgen professor Emiel Rutgers en dr. Marie-Jeanne Vrancken Peeters, en nucleair geneeskundige dr. Renato Valdés Olmos. In zijn proefschrift

beschrijft hij de toegevoegde waarde van PET/CT voor patiënten met borstkanker. Bas toonde aan dat het gebruik van deze scan voor aanvang van preoperatieve chemotherapie bepaalde andere diagnostische modaliteiten overbodig maakt en tot minder over- en onderbehandeling leidt. Hierdoor kan de behandeling van borstkanker nog meer op de individuele patiënt worden toegespitst en vindt verdergaande behandeling op maat plaats. Zijn proefschrift leidde reeds tot aanpassingen in de landelijke richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van borstkanker. Bas is inmiddels in opleiding tot chirurg in de Tergooi Ziekenhuizen in Hilversum en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. In 2016 zal hij terugkeren naar het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis voor een deel van zijn opleiding. 

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 1, maart 2015  
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. Booi  
j.booi@amc.uva.nl

**Redactie**

mw. drs. B. Bosveld  
drs. B.F. Bulten  
dr. J. van Dalen  
drs. J. Emmering  
dr. E.M.W. van de Garde  
dr. A.W.J.M. Glaudemans  
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  
Annemieke Peeters

**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 37**

Nummer 1: 31 maart 2015  
Nummer 2: 30 juni 2015  
Nummer 3: 29 september 2015  
Nummer 4: 22 december 2015

**Aanleveren kopij, jaargang 37**

Nummer 2: 1 april 2015  
Nummer 3: 1 juli 2015  
Nummer 4: 1 oktober 2015

**Aanleveren kopij, jaargang 38**

Nummer 1: 1 januari 2016

**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.

**Adviesraad**

prof.dr. F.J. Beekman  
prof.dr. O.C. Boerman  
prof.dr. E.F.I. Comans  
prof.dr. R.A.J.O. Dierckx  
prof.dr. A.A.M.S. van Dongen  
prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit  
prof.dr. P.H. Elsinga  
prof.dr.ir. M.de Jong  
prof.dr.l. Goethals  
prof.dr. O.S. Hoekstra  
prof.dr. E.P. Krenning  
prof.dr. A.A. Lammertsma  
prof.dr. L. Mortelmans  
prof.dr. W.J.G. Oyen  
prof.dr. A.M.J. Paans  
prof.dr. P.P. van Rijk  
prof.dr. G.J.J. Teule  
dr. R.A. Valdes Olmos

# Cursus- en Congresagenda

2015

**Mini symposium "Diagnostic dilemma's in Neuro-Oncology"**

2 April, 2015. Maastricht, the Netherlands. nascholing.oncologiecentrum@mumc.nl

**ESNM Basic Learning Course on PET/CT in Oncology**

09 – 11 April, 2015. Vienna, Austria. www.eanm.org

**Interventional Molecular Imaging Symposium**

10 – 11 April, 2015. Leiden, the Netherlands. www.lumc.nl/org/radiologie/research/IMlab/

**Voorjaarscongres NVMBR 2015**

16 – 17 April, 2015. Leeuwarden, the Netherlands. www.nvmb.nl

**NuklearMedizin 2015**

22 – 25 April, 2015. Hannover, Germany. www.nuklearmedizin.de

**BNMS Annual Spring Meeting 2015**

26 – 29 April, 2015. Brighton, United Kingdom. www.bnms.org.uk/bnms-meetings/bnms-spring-2015-brighton/

**ESNM Theoretical Learning Course on Imaging in Infection & Inflammation**

30 April – 2 May, 2015. Vienna, Austria. www.eanm.org/

**ICNC12 - Nuclear Cardiology and Cardiac CT**

03 – 05 May, 2015. Madrid, Spain. www.escardio.org

**ICRT 2015 Innsbruck**

04 – 08 May, 2015. Innsbruck, Austria. https://warmth.org/icrt

**17th symposium of the Belgian Society of Nuclear Medicine**

9 – 10 May, 2015. Maastricht, the Netherlands. www.belnuc.be

**6e Symposium van de Nucleaire Geneeskunde en de Cardiologie**

21 May, 2015. Zwolle, the Netherlands. v.r.c.derks@isala.nl

**ESNM Advanced Learning Course on PET/CT in Oncology**

21 – 23 May, 2015. Vienna, Austria. www.eanm.org

**Sandwichcursus Mammadiagnostiek en Hoofdhals-radiologie**

02 – 05 June, 2015. www.radiologen.nl

**SNMMI 2015 Annual Meeting**

06 – 10 June, 2015. Baltimore, USA. www.snmmi.org

**Oncologie in perspectief**

11 June, 2015. Amsterdam, the Netherlands. www.oncologieinperspectief.avl.nl/

**Radiologendagen**

10 – 11 September, 2015. Rotterdam, the Netherlands. www.congresscompany.com/nl/congressen/radiologie/radiologendagen-2015

**Symposium "Medical Imaging of the Future: Consequences for Patient and Professional"**

14 - 15 September 2015, Groningen, the Netherlands. www.eanm.org

## Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terecht komen. 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

## XOFIGO® BIJ DE BEHANDELING VAN mCRPC

voor volwassenen met castratiere resistent prostaatacarcinoom,  
symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.<sup>1</sup>



Verlengt het leven.<sup>1</sup>  
Gericht op botmetastasen.<sup>1</sup>

**3,6**

**maanden**  
langere overleving  
met Xofigo®

HR = 0,70  
(95% BI: 0,58 – 0,83)<sup>1</sup>

- 3,6 maanden overlevingswinst<sup>§1,2</sup>
- Significante overlevingswinst in chemo-naïeve en post-docetaxel subgroepen<sup>§2</sup>
- Uitstel van eerste skeletgerelateerde event met 5,8 maanden<sup>§2</sup>
- Minder bijwerkingen t.o.v. placebo<sup>2</sup>
- Toename kwaliteit van leven t.o.v. placebo<sup>2</sup>

Tijd voor meer

 **Xofigo**®  
radium Ra 223 dichloride

§Ten opzichte van placebo.

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.

L.NL.SM.01.2015.0780

# Bile acid malabsorption may be bigger than you think

SeHCAT™, Tauroselcholic [<sup>75</sup>Se] acid, is an accurate diagnostic test for identifying patients with bile acid malabsorption (BAM) as the underlying cause of chronic diarrhoea<sup>1-3</sup>

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



GE imagination at work

**SeHCAT™**  
Tauroselcholic [<sup>75</sup>Se] acid

#### PRESCRIBING INFORMATION

**SeHCAT 370kBq Capsules** (<sup>75</sup>Se)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 [<sup>75</sup>Se]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

