

3

MEMO RAD

JAARGANG 12 - NUMMER 3 - NAJAAR 2007

THEMA:
MOLECULAR IMAGING
DEEL I

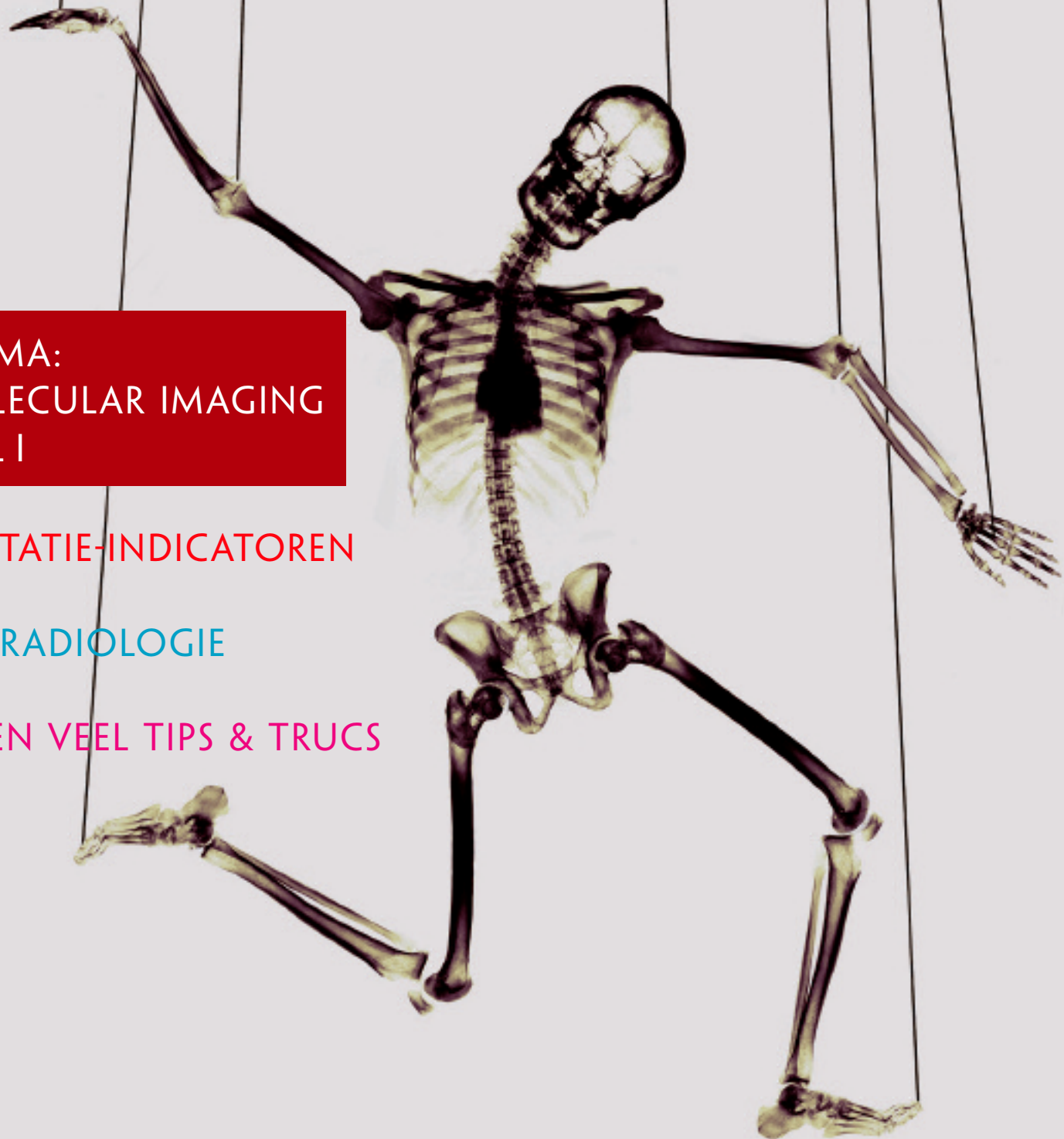
PRESTATIE-INDICATOREN

TELERADIOLOGIE

... EN VEEL TIPS & TRUCS



Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Radiological Society of the Netherlands



Welcome to the future of PACS



***Any image
anywhere
anytime...in no time***

Sectra leads the way towards the future of diagnostic imaging, meeting the challenges of tomorrow's health-care enterprise. Nearly 20 years of leading PACS innovation, guarantees Sectra's ability to deliver cutting-edge solutions optimized for operational efficiency. More than 900 installations worldwide verify our performance.

SECTRA

www.sectra.com/medical

INHOUD

NVvR

| | |
|-----------------|---|
| Ten geleide | 4 |
| Van het bestuur | 5 |

ARTIKELN

Molecular Imaging

| | |
|--|----|
| The relevance of the past – a physicist's experience in nuclear medicine – dr. E. Sokole-Busemann | 7 |
| Molecular imaging: hype of de toekomst? – dr. T. Leiner, dr. A.N. Tintu, dr. M. van Zandvoort, dr. M.E. Kooi, dr. B. Brans en prof.dr. J.M.A. van Engelshoven | 11 |
| Moleculaire beeldvorming van de hersenen met MRI – R.J.A. Nabuurs, prof.dr. M.A. van Buchem en mw. dr.ir. L. van der Weerd | 13 |

Opening Imaging Centrum Catharina Ziekenhuis Eindhoven - een trend?

| | |
|-------------------|----|
| – dr. L.M. Kingma | 17 |
|-------------------|----|

Teleradiologie. Juridische aspecten en problemen in de praktijk

| | |
|------------------------------|----|
| – prof.dr.mr. H.W.A. Sanders | 19 |
|------------------------------|----|

Spraakherkenning of taakherkenning – dr. L.M. Kingma en D.L.T. Busscher

| | |
|--|----|
| | 21 |
|--|----|

Historie

| | |
|---|----|
| Röntgenmuseum Remscheid-Lennep – prof.dr. G. Rosenbusch | 22 |
| Heropening Belgisch Museum voor de Radiologie – dr. C.J.L.R. Vellenga | 22 |

Radiologie volgt kennisniveau aios – dr. J.P.J. van Schaik c.s.

| | |
|--|----|
| | 23 |
|--|----|

MEDEDELINGEN

| | |
|-------------------------|----|
| Jaarkalender NVvR | 26 |
| Congressen en cursussen | 26 |
| Sectie Juniorleden | 27 |
| Diversen | 27 |

PERSONALIA

| | |
|-----------------|----|
| Dr. L.M. Kingma | 29 |
|-----------------|----|

PROEFSCHRIFTEN

| | |
|---------------------|----|
| Dr. H. van Tinteren | 31 |
| Dr. V.C. Kappendijk | 34 |
| Dr. P.J. van Laar | 37 |

DIVERSEN

| | |
|---------------------------------|----|
| Zitten de nieuwe schoenen goed? | 40 |
| LRCB opfrisscreening | 40 |
| Tips & Trucs | 41 |
| Tante Bep | 41 |
| Wenken voor auteurs | 42 |
| Colofon | 42 |

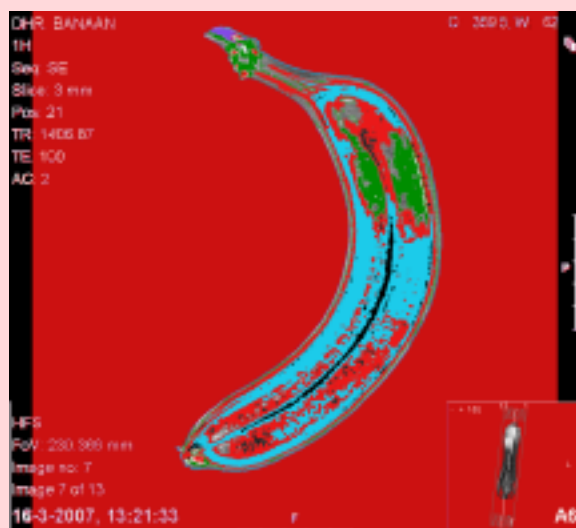
Wat te doen voor eeuwige roem?

De redactie van MemoRad zoekt actieve redacteuren. Liefst collegae met een neus voor nieuws en nieuwtjes. Het tijdsbeslag is gering, en uw inzet kan een beslissende impuls voor uw carrière betekenen.

Meldt u zich snel aan;
first come, first served!

Kookboek Catharina

Aangezien de koks van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven eenieder heerlijke maaltijden weten voor te schotelen, hebben collega's Philip Jürgens en Xander Tielbeek (fotograaf) en Cees van Casteren (wijnschrijver) hun geholpen om het boek vorm en kleur te geven. De voorkant en achterkant van het boek zijn voorzien van fruitige, ingekleurde 3T MRI-plaatjes, waarvan u er verder in dit nummer een aantal zult tegenkomen.



Proefschriften

Een oproep aan alle promovendi:
Stuur ons na uw promotie een Nederlandstalige samenvatting van uw proefschrift ter publicatie in MemoRad!

De redactie

Ter Inleiding & Ter Uitleiding



TER INLEIDING

Een themanummer over Molecular Imaging, dus *alles* aangaande de combinatie Nucleaire Geneeskunde en Radiologie, dat was oorspronkelijk de opzet. Maar de werkelijkheid is soms toch net wat anders dan de theorie. Want een belangrijk advies betreffende de huidige en komende vormen en implicaties van mogelijke samenwerking (op het niveau van verenigingen, maatschappen/afdelingen, personen en werk), op verzoek van de besturen van de NVvR en de NVNG geschreven, wordt niet in dit nummer opgenomen. Maar dat advies zal, na behandeling door het bestuur en verdere uitwerking binnen de vereniging, in een later stadium gepubliceerd worden. De redactie hoopt het in het winternummer 2007 te kunnen plaatsen. Door tijdnood en tijdsdruk gedreven heeft de redactie ook een andere belangrijke bijdrage moeten verschuiven naar 2007-IV. Dus u hebt nog iets te goed aangaande het thema! Worden het toch nog interessante kerstdagen!

Overigens ziet u de nieuwe werkelijkheid al bij de fraaie bijdragen van Nabuurs et al. en van Leiner et al.: het zijn dus niet meer alleen radiologen die dit speelveld vullen. De bijdragen aan de teksten, maar ook aan het werk, komen voort uit de *Nieuwe Gezamenlijkheid*: een soort van *Radiologie Plus* dus.

U ziet dat ook in de korte bijdrage over een Imaging Centrum in het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven. Dat kan nog wat moois worden: de nucleair-geneeskundigen, radiologen en anderen structureel samenwerkend! Kijkt u dus uit naar het 'totale plaatje', keurig verdeeld over twee nummers van MemoRad. Want, een thema verdeeld over twee opeenvolgende nummers, dat is nog nooit vertoond; de voorinzage in de teksten en ontwikkelingen belooft veel goeds – voor de lezers, maar ook voor de toekomst. In het najaar zal veel bestuurlijk werk verzet worden teneinde vele zijden van de nieuwe werkelijkheden tussen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde goed te belichten. Denkt u in het licht van deze verandering maar aan de aspecten opleiding plus bij- en nascholing. Maar het thema begint met een overzicht van verleden naar heden; collega Sokole beschrijft dit fraaie overzicht.

Hoe komt zo'n themanummer eigenlijk tot stand? Meestal komt een thema als idee naar voren tijdens de redactievergadering. Dikwijls is vervolgens de aanbrenner van het idee daarna de klos: die mag voor 'hoofdredacteur' gaan spelen. In de praktijk wil dat zeggen: achter potentiële schrijvers aandraven en ze nadien, na ze verleid te hebben tot een bijdrage, voorzichtig stimulerend opjagen. Bepalend is daarbij een aantal vaste zaken: de deadline (dikwijls het moeilijkste en meest indringende punt), het evenwicht tussen de verschillende bijdragen, de lengte van de bijdragen en de verdeling van de contribuanten over de instituten en personen die in staat worden geacht een goede bijdrage te kunnen en te willen leveren. Soms is dat lang niet eenvoudig, want het schrijven van een duidelijk en bondig verhaal is niet eenieder gegeven, en te veel zeer lange verhalen gaan vaak de kracht van de lezer (en de redactie) te boven. Enkele malen is het de redactie in de afgelopen jaren gelukt een fraaie en complete uitwerking van een thema te verkrijgen en vervolgens aan de lezers aan te bieden. Of dat ditmaal ook het geval is? Het oordeel is aan de lezer!

Maar er is meer dan Het Thema. Het voortvarende wetenschappelijke werk van Nederlandse radiologen vindt zijn beslag in een gestage stroom proefschriften. In vrijwel elk nummer van MemoRad zult u ze vinden, dus ook nu. En wel drie maal!

Hoe breed ons vakgebied wel niet is geworden blijkt

uit de titel van andere bijdragen: Kookboek, Tips & Trucs, Nieuwe Schoenen, Spraakherkenning in-wat-rare-vormen en Museumbezoeken, maar ook de veel-geroemde Prestatie-indicatoren zijn aan de beurt. Er is al veel veranderd, en er zal nog meer veranderen binnen de radiologie. Maar... tante Bep is terug van vakantie – ze heeft veel interessante mensen gesproken!

Dus ... zoals alles verandert op z'n tijd ook de redactie van samenstelling. Inkomend is Jaap Schipper – HagaZiekenhuis Den Haag. Op deze plaats van harte welkom geheten. Een korte omschrijving van zijn bijzondere band met letters en drukinkt zult u zeker zien in een van de komende nummers.

TER UITLEIDING

Ondergetekende zal na dit themanummer de redactie verlaten. Het waren zeven boeiende en mooie jaren. Jaren van goede samenwerking, jaren waarin vriendschap is bevestigd en ontstaan. Aan mijn medeleden van de redactie veel dank, in het bijzonder aan Bernd, Louis, Roel, Rutger, Paul, Anje en Rob. Dat er betere samenwerking en afstemming is ontstaan met NetRad via Frank is eveneens van belang. Tot slot tweemaal veel dank aan alle lezers en de redactie!

De (f)actoren MemoRad en NetRad zijn onmisbaar voor de NVvR. In eerste instantie dankzij u, de geduldige lezer, maar ook, uiteraard, dankzij de redactie. ■

Lucas Kingma

Rectificatie

In het Ten Geleide van MemoRad 2 (2007) is een fout geslopen: de EMEA heeft alleen uitspraken gedaan over NSF en Vasovist en laat uitspraken over verdere gadoliniumhoudende producten over aan de nationale commissies (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/4974107en.pdf>).

Prestatie-indicatoren



JAN ALBERT VOS

Op de Algemene Vergadering (AV) van de NVvR van 21 juni jl. is bij acclamatie de voorgestelde set prestatie-indicatoren door de leden goedgekeurd. Aan het samenstellen van deze set is door de Werkgroep Prestatie-indicatoren meer dan een jaar hard gewerkt, en we zijn trots op het resultaat en op de vlotte acceptatie door de AV. De afgelopen tijd heeft u vanuit diverse gremia over het instellen van deze indicatoren kunnen vernemen. Graag wil ik hier nogmaals een en ander uiteenzetten. De geaccordeerde set van 11 indicatoren is in te zien op het besloten deel van de website van de NVvR (www.radiologen.nl), onder 'de Praktijk' → 'Protocollen en Richtlijnen' → 'Algemeen en Organisatorisch'.

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van aspecten die samenhangen met de kwaliteit van zorg, en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Indicatoren kunnen zorgaanbieders inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit

doel worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van maatschappen of instellingen onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van het medisch-specialistisch handelen en de introductie van benchmarking kan een voortdurende procesverbetering plaatsvinden.

Indicatoren kunnen ook een ander doel dienen. De overheid, de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en patiënten/consumenten willen beoordelen of zorgaanbieders voldoende kwaliteit leveren en streven daarvoor naar geschikte indicatoren. Indicatoren met dit doel worden ook wel externe indicatoren genoemd. De externe indicatoren kunnen bijvoorbeeld ook bij DBC-onderhandelingen worden ingezet.

De werkgroep heeft zich specifiek gericht op de ontwikkeling van een set 'interne' indicatoren voor de afdeling radiologie. Het beoogde doel van een dergelijke set indicatoren is om in de breedte van de Nederlandse radiologische zorg uiteindelijk een duidelijke sprong voorwaarts te maken op een aantal door de werkgroep als relevant beschouwde terreinen. De set dient derhalve vooral voor interne kwaliteitsborging binnen de afdeling radiologie en zal voorts gebruikt worden als gereedschap voor de Commissie Kwaliteitsvisiteatie. Vooralnog is besloten geen 'externe' indicatoren op te stellen, die bijvoorbeeld voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg als leidraad kunnen dienen. In de toekomst is het externaliseren van (een deel van) de set overigens niet uit te sluiten, e.e.a. na een besluit van de AV van de NVvR.

Indicatoren kunnen inhoudelijk worden onderverdeeld in structuur-, proces- en uitkomstindicatoren. Een structuurindicator meet in hoeverre bepaalde faciliteiten aanwezig zijn op bijvoorbeeld een afdeling, zoals complicatieregistratie ja/nee. Een procesindicator is een maat die bruikbaar is om het proces van zorg te beoordelen (juiste handelswijze), bijv. het percentage patiënten dat preoperatief antibiotica krijgt. Een uitkomstindicator geeft weer of de zorg ook tot daadwerkelijke resultaten heeft geleid, bijv. het percentage patiënten met pijnscore >7 postoperatief.

De aard van de radiologie als vakgebied betekent dat het formuleren van uitkomstindicatoren lastig is. Uiteindelijk heeft de werkgroep één testindicator op het gebied van uitkomst gedefinieerd (Indicator 11;

Buikdiagnostiek: Percentage correcte radiologische diagnoses bij geopereerde acute buiken), maar de registreerbaarheid van deze indicator zou nog wel eens tegen kunnen vallen. Verder bevat de set alleen structuur- en procesindicatoren.

In de komende jaren zal de set uitvoerig gebruikt worden bij kwaliteitsvisites. U kunt de set echter uiteraard ook onafhankelijk daarvan gebruiken om het handelen van uw afdeling te toetsen. De werkgroep hoopt dat door het gebruik van deze set de radiologische zorg in Nederland in de breedte nog verder zal kunnen worden verbeterd.

In de loop van de komende jaren zal naar de verwachting van de werkgroep een deel van de set verouderd raken. Voortdurende kritische evaluatie ervan dient dan ook te blijven plaatsvinden. Wij nodigen u dan ook van harte uit om de set niet alleen te gebruiken, maar er desgewenst ook commentaar op te leveren.

Namens het bestuur van de NVvR zou ik de leden van de Werkgroep Prestatie-indicatoren hartelijk willen bedanken voor hun tomeloze inzet. Voorts wil ik namens de werkgroep het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO bedanken voor de zeer uitvoerige inhoudelijke, en de Orde van Medisch Specialisten voor de financiële ondersteuning van dit project. ■

SAMENSTELLING WERKGROEP:

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| Jan Albert Vos (vz) | St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein |
| Shirley Go | Medisch Centrum Alkmaar |
| Louk Oudenhoven | LUMC/ ZH-groep Twente |
| Otto van Delden | AMC Amsterdam |
| Gerard Griever | Hofpoort ZH, Woerden |
| Gé Hoffland | VieCuri MC, Venlo |
| Peter Ophof | Albert Schweitzer ZH, Dordrecht |
| Margreet Pols | Kwaliteitsinstituut CBO |
| Mona v.d. Steeg | Kwaliteitsinstituut CBO |
| Teus v. Barneveld | Kwaliteitsinstituut CBO |

Jan Albert Vos

Bestuur NVvR, portefeuillehouder kwaliteit, voorzitter Werkgroep Prestatie-indicatoren

| | |
|------|--|
| AMC | Academisch Medisch Centrum |
| AV | Algemene Vergadering |
| CBO | Centraal Begeleidingsorgaan voor de intercollegiale toetsing |
| DBC | Diagnose-Behandeling-Combinatie |
| IGZ | Inspectie voor de Gezondheidszorg |
| LUMC | Leids Universitair Medisch Centrum |
| NVvR | Nederlandse Vereniging voor Radiologie |

Hitachi Medical Systems: Open your mind.



APERTO – Totally Open with Ultimate Performance

Patient friendliness

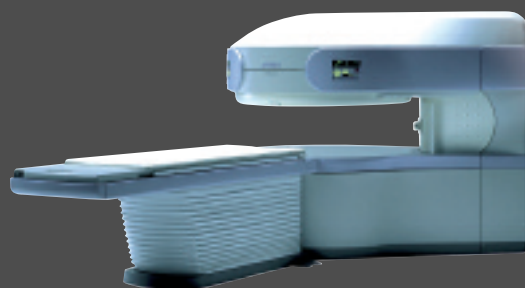
- Whole body MRT
- the most open MRT worldwide

Technology

- strongest permanent magnetic field worldwide
- FatSat – True chemical shift FatSat via high order SuperShim™

Economy

- only 2,5kW / 220 V power
- no water cooling – no helium



HITACHI
Inspire the Next



**Oldelft
Benelux**

MEDICAL SOLUTIONS
www.oldelftbenelux.nl

T +31 318 583 400
F +31 318 583 401
E info@oldelftbenelux.nl

Introductie van het thema Molecular Imaging

Een themanummer over Molecular Imaging, dus alles aangaande de combinatie Nucleaire Geneeskunde en Radiologie, dat was oorspronkelijk de opzet.

Deze zin heeft u ook gelezen bij het Ten Geleide van dit nummer van MemoRad. Het thema wordt zoals bekend verdeeld over twee nummers, waarbij het tweede deel gedacht is in het kerstnummer.

Het thema begint met een historisch overzicht geschreven vanuit het AMC. Daarna: een blik op hype en toekomst vanuit het azMaastricht. Om voor dit nummer te worden aangevuld met een bijdrage aangaande de moleculaire beeldvorming van de hersenen met MRI vanuit het LUMC.

In het volgende nummer zijn bijdragen te verwachten vanuit het UMCNijmegen, de MSRC en het CCMS aangaande opleidings- en registratieaspecten, plus een beschrijving van de ervaringen van

iemand werkzaam in beide vakgebieden.

De keerzijde qua organisatie/beleid en bestuur wordt beschreven door een gezamenlijke commissie van de NVvR en de NVNG (Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde). Dit nadat de besturen van beide verenigingen zich gebogen hebben over wat kan en wat mag.

Het totaal geeft daarmee een overzicht over de stand van zaken rondom de samenwerking binnen en rondom het veld van nucleaire geneeskunde en radiologie.

De redactie wenst u veel leesplezier met alle, zeer gewaardeerde bijdragen en bedankt alle schrijvers.

Namens de redactie,

Lucas Kingma

The relevance of the past - a physicist's experience in nuclear medicine



ELLINOR SOKOLE-BUSEMANN

Nuclear medicine has grown remarkably during the past half century. It was initially known as applications of radioisotopes, then as nuclear medicine and more recently the term molecular imaging has established itself.

In order to understand current nuclear medicine, some dates relating to instrumentation development are worthwhile mentioning.

1940s Photomultiplier tube was being developed.
 1947 R. Hofstadter invented the NaI(Tl) crystal, which, combined with the photomultiplier tube, revolutionized the measurement of radioactivity.
 1949 B. Cassen introduced the rectilinear scanner.
 1953 G. Brownell and H.H. Sweet built a positron detector that used coincidence counting of annihilation photons by two detectors.
 1956-8 H.O. Anger invented the "scintillation camera".
 1958 First scintillation camera (with a 20 cm field of view) became available.
 1959 First 3-inch rectilinear scanner became available.
 1962 D. Kuhl introduced emission reconstruction tomography (work started already in 1959). This was the forerunner of single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET). It was later extended in radiology to transmission X-ray scanning, or computed tomography (CT).

1962-1970s Various groups worked on development of PET scanners.
 1976 First general purpose SPECT system was developed by J. Keyes, and the first dedicated head SPECT camera was developed by R. Jaszczak.
 1978 First PET scanner became commercially available (ECATII - based on work of M.M. Ter-Pogossian, M.E. Phelps, E.J. Hoffman, N.A. Mullani).
 1995 SPECT/CT system became commercially available.
 2000-2001 PET/CT became commercially available (based on work of D.W. Townsend and R. Nutt).

These few historical dates illustrate some roots of our current measurement and imaging techniques. Coincidence measurements and positron emission tomography developed early, and set the stage for SPECT and CT. However, PET was limited to a few centres, mainly those engaged in research. The current clinical entry of PET and PET combined with CT into the nuclear medicine department is due primarily to the many years of developments in positron imaging instrumentation, advances in scintillation detector

| | |
|----------|---|
| AMC | Academic Medical Centre |
| ASCII | American Standard Code for Information Interchange |
| BASIC | Beginner's All-purpose Symbolic Instruction Code |
| CT | computed tomography |
| DICOM | Digital Imaging and Communications in Medicine |
| EC COST | European Community Co-operation in Science and Technology |
| ECG | electrocardiogram |
| FDG | fluorodeoxyglucose |
| FORTRAN | FORmula TRANslation |
| FOV | field of view |
| HV | high voltage |
| MDP | methylene diphosphonate |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| NaI (Tl) | thallium-doped sodium iodide |
| NEMA | National Electrical Manufacturers Association |
| PACS | Picture Archiving and Communication System |
| PC | personal computer |
| PDP | programmed data processor |
| PET | positron emission tomography |
| ROI | region of interest |
| SPECT | single photon emission computed tomography |
| WG | Wilhelmina Gasthuis |

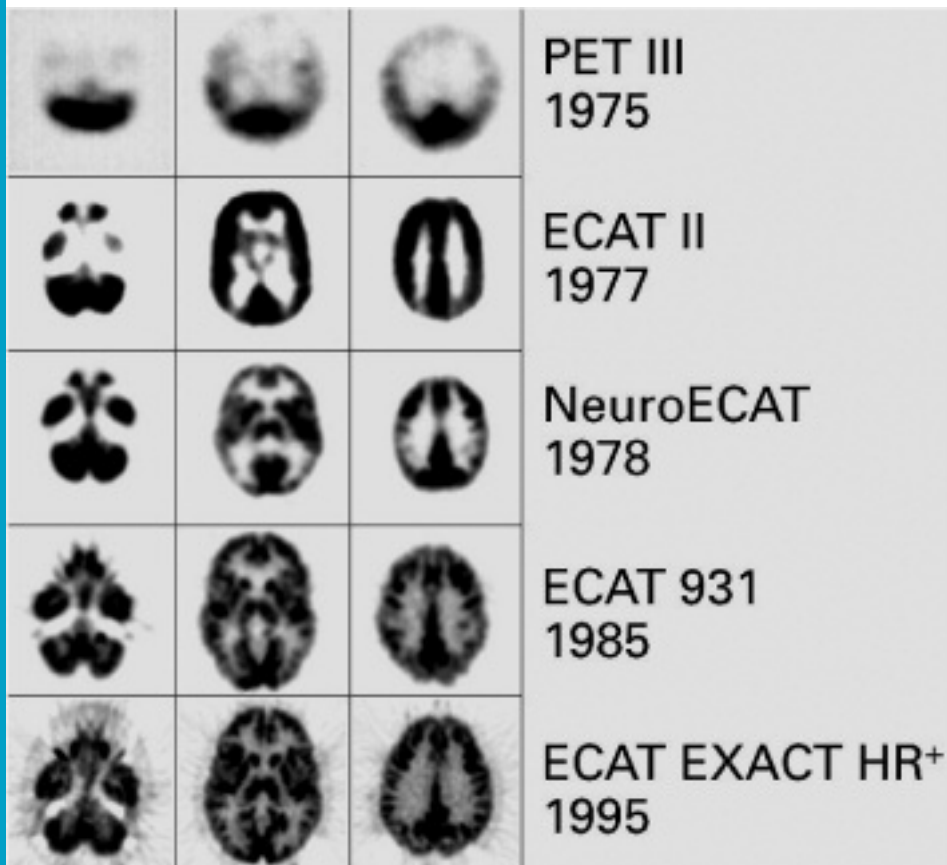


Figure 1. Development of PET imaging quality over a period of 20 years between 1975 and 1995 demonstrated by brain scans.

materials, fast timing digital electronics, computers and reconstruction techniques, cyclotrons, and the availability of positron radiopharmaceuticals, particularly ^{18}F -FDG. This development is illustrated in *Figure 1*.

From the clinical viewpoint, only instrument and radiopharmaceutical developments in single photon applications were widely available to nuclear medicine departments. What was early clinical nuclear medicine like during the last few decades of the last century? What was it like before computers? Before electronic calculators, photocopy machines, word processors, spread sheets, PCs? How did one perform and display functional investigations? The sample presented here gives a glimpse into the past of early instrumentation and situations in which innovations (many Dutch) occurred. This personal selection is naturally biased towards the environment of the Wilhelmina Gasthuis (WG, Amsterdam) (up to 1983) and the Academic Medical Centre (AMC, Amsterdam). Only single photon applications will be mentioned.

1960s

In the 1960s, nuclear imaging was in its infancy, and was just being introduced. Quantitative *in vitro* measurements played a large role in the nuclear medicine department, using scintillation well counter (for gamma emitters) and liquid

scintillation counting (for beta emitters). Many different types *in vivo* functional investigations were obtained with a collimated sodium iodide (NaI(Tl)) scintillation probe (and before that a Geiger Mueller

“Professor B.G. Ziedses des Plantes designed and built a rectilinear scanner, which he called ‘indirect autoradiography’”

counter). The scintillation probe was coupled to a high voltage (HV) supply, amplifier, single channel analyzer, scaler/timer and/or rate meter, the system typically consisting of separate modules. The collimator of the probe was designed with a specific shape for a specific organ measurement, the field of view (FOV) typically covering the whole organ and eliminating as much background activity as possible. Thus the collimator shape determined the probe application. Two examples: static ^{131}I -iodide thyroid



Figure 2A. Indirect autoradiography (linear scanner) developed by Professor Ziedses des Plantes (1950, WG, Amsterdam).

uptake measurement, using a single probe and a scaler/timer, was one of the first applications and is still applicable today; dynamic ^{131}I Hippuran kidney function studies – the renogram – applied dual probes, each probe directed at a kidney, with rate meters and a dual-pen chart recorder to record the time-activity curves. Sometimes a third probe was added to measure background blood activity. The art of a probe measurement was to place the probe over the organ pointing in the right direction and at a consistent and correct distance, and thus obtain counts or analogue time activity chart recordings from which quantification could be performed. Calibration of the single channel analyzer was a necessity before commencement of each day's studies, and involved fine interrelated adjustments between the HV and the coarse and fine amplifiers leading to a 1:1 relation between channel and keV. Such a calibration became second nature.

During this decade, the rectilinear scanner using a NaI(Tl) scintillation probe and a focusing collimator became the first imaging system in routine use. Although attributed to B. Cassen who introduced the scanner in 1949, the rectilinear scanner has roots that lie in the Netherlands at the Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam. Professor B.G. Ziedses des Plantes designed and built a rectilinear scanner, which he called “indirect autoradiography” (*Figure*

2A). He presented it in 1950 at the 6th Congress of Radiology in London. His scanner consisted of a collimated Geiger-Mueller counter mounted on an arm that moved to and fro across the patient to scan an area. The radioactivity that was measured during this scanning motion was plotted as dots on paper – more dots meant more radioactivity or functioning tissue, fewer dots meant less radioactivity, or less functioning tissue. The need for anatomic reference was clear to him even then, more than half a century

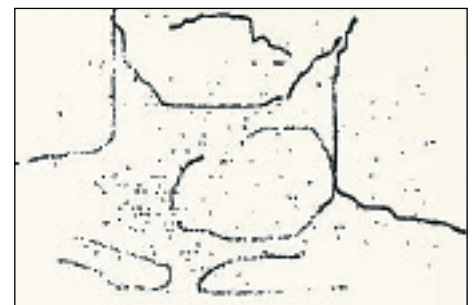


Figure 2B. ^{131}I thyroid scan with anatomical contours, obtained with the scanner of Ziedses des Plantes.

ago. An integral part of the scanner design, therefore, provided a means of tracing the main outlines of the patient onto the scan. This was one of the earliest scanners ever designed (Figure 2B). This unique feature to combine functional with anatomical information was never incorporated to such an extent, and in such an elegant manner, in the future com-

“By 1970, the scintillation camera became an indispensable part of the nuclear medicine department”

mercial scanners.

The commercial scanners had the same scanning principle as the scanner of Ziedses des Plantes, but they came with a NaI(Tl) scintillation detector with an exchangeable focusing collimator, and the same single channel analyzer electronics as the NaI(Tl) probe above. With the scanner, the challenges of the single channel analyzer, scaler/timer and rate meter remained, but the complexity was increased by the scanning mechanism. The focusing collimator provided a longitudinal tomographic image.

Different collimators provided different focal length characteristics. The image thus obtained was the result of the collimator characteristics, the collimator to patient distance selected, and an estimate of the desired focal plane within the patient. For large organs, such as the liver, this sometimes led to difficulties. “Count density” (counts/cm²) was a routine concept applied to each study. The relation between maximum and minimum counts detected, scan speed and rate meter time-constant determined the count density and image quality obtained, as well as the alignment of each scanned line. Contrast enhancement and background subtraction were achieved by the selection of maximum and minimum counts. The values and settings selected to make the scan were essential information documented on each scan (Figure 3).



Figure 3. ^{99m}Tc MDP bone scan (anterior) obtained with a rectilinear scanner (1978). Note the handwritten annotations: t.c.=rate meter time constant, minif=minification, regel af=line spacing, ID=information density, snelh=scan speed, cpm=counts per min, cts=total counts. Documentation of these parameters was essential to assessing the scan quality.

1970s AND 1980s

During the 1960s the Anger scintillation camera (gamma camera), which was first presented in 1958 by H.O. Anger, became commercially available. By 1970, the scintillation camera became an indispensable part of the nuclear medicine department.

These were exciting times. We could finally image

an organ as a whole in the same time frame, which opened up the way to dynamic scintigraphic studies. The first cameras had a 20-25 cm FOV. A pinhole, converging, and parallel-hole collimator were used for imaging smaller organs, a diverging collimator was necessary for larger organs. Images were registered on Polaroid or X-ray film. The challenge of understanding the anatomic location of the functional information on planar scintigraphic images remained. Mostly, radioactive markers were, and still are, employed to create small “hot” spots on the actual scintigraphic emission image. An anatomic location can be marked, right and left side of the body can be indicated, and, by using two marks at a given distance apart, the physical size of the organ can be calculated. For a more detailed comparison with anatomy, the only option was to compare radio-

“Then the minicomputer arrived – in the mid 1970s! Life, not only for the nuclear medicine physicist, but also for all concerned, became even more exciting”

graphic X-rays, or schematics of organ segments, alongside the scintigraphic images. A frequent sight in the nuclear medicine department was, therefore, a light-box showing X-rays alongside scintigraphic images on film, and a stack of large envelopes containing X-rays.

How were the early scintigraphic images stored and data quantified? The early 1970s was a pre-

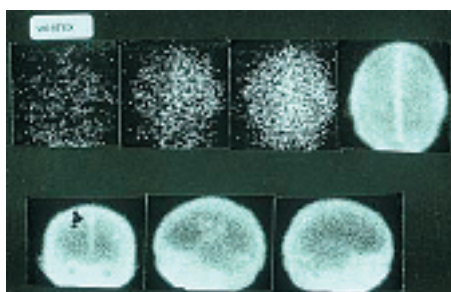


Figure 4. Dynamic and static brain scan obtained using ^{99m}Tc-technetate, imaged with the Siemens Pho/Gamma scintillation camera (early 1970s). Images were made on Polaroid film directly from the cathode ray tube of the scintillation camera console.

(mini)computer age. In early dynamic scintillation camera methods, analogue images were recorded on Polaroid film, the skill being in pulling out the film from the film pack at the right moment and at a constant rate (Figure 4). For fast dynamic studies the number of dynamic images were limited to one film pack, for slower dynamic studies the film pack could be rapidly changed. One of the earliest “digital” acquisition and analysis systems was a 4096 multi-channel analyzer configured in a 64x64 matrix (Nuclear Chicago). A large number of buttons and switches programmed the analyzer so that a study could be acquired in memory and stored onto magnetic tape. By reconfiguring the switches, the data could be replayed into the multichannel analyzer for analysis. Regions of interest (ROIs), rectangularly shaped only, were created using toggle switches to highlight the ROI pixels, and the ROI count content per dynamic frame was printed as a list of numbers onto strip-chart recording paper. The time activity curves were then manually plotted on graph paper (using pencil and paper and plenty of time to think about the meaning of the curves being plotted), and manual analysis performed.

During the 1960s some of the main single photon radionuclides being used were ⁵¹Cr, ^{113m}In, ¹³¹I,

¹⁹⁷Hg, ²⁰³Hg. ^{99m}Tc was introduced in the 1960s and the 1970s saw the rapid development of ^{99m}Tc labelled radiopharmaceuticals. In addition, radiopharmaceuticals with new radionuclides became available. ⁶⁷Ga citrate was introduced in 1969, ²⁰¹Tl for myocardial perfusion imaging was introduced in the early 1970s. These developments affected the advancement of scintillation camera design and their imaging capabilities.

Then the minicomputer arrived – in the mid 1970s! Life, not only for the nuclear medicine physicist, but also for all concerned, became even more exciting. The computer came with a wide range of data acquisition possibilities and general data analysis software tools, but little or no clinical application software. Thus the nuclear medicine community had to write its own applications software – typically using programming languages such as FORTRAN IV or BASIC.

Computer user groups were established

throughout the Netherlands to exchange information, software and training. The computer became a major focus of activity. Just simply the logistics of acquiring and storing data was a challenge. At the Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam, the first Gamma-11 computer system (a Digital Equipment PDP-11 minicomputer) had RK05 (2.4MB) hard disks, and a magnetic tape unit for backup of data. A protocol for disk use and data backup was developed: one disk (occasionally two) per day was necessary. Each

measured in a standard way according to the NEMA NU1 protocols. The NEMA protocols were soon adapted for quality control testing, and quantitative acceptance testing (where test results could be compared with specifications), reference testing and routine testing became established. The NEMA protocols led the way to standardizing QC protocols. NEMA has now extended its performance documents to include PET (NEMA-NU2) and surgical probes (NEMA-NU3).

developed and became an everyday tool. Digital comparison of radiological and scintigraphic data became possible, and image registration between modalities became another topic of major interest.

With the millennium, PET became a clinical reality. SPECT and PET combined in one machine with CT have revolutionized how we perform and diagnose nuclear medicine studies. Small animal imaging is a viable research tool. Developments in combining MRI with PET are evolving. ■

“By the late 1970s acquisition of ECG-gated dynamic cardiac studies became possible”

disk was labelled with the day of the week. The data were backed up on magnetic tape, stored on a disk for one week, after which the disk was initialized and reused. A strict regime!

By the late 1970s acquisition of ECG-gated dynamic cardiac studies became possible. This was the start of planar gated blood pool studies using ^{99m}Tc-labeled erythrocytes for measuring left ventricular ejection fraction. Clinical applications started to become commercially available, but own software development remained. The challenge, that remains today, is the reliability of the ejection fraction, as measured by the different computer systems and programmes. Data exchange between computers was extremely difficult and image files of dissimilar computer

During the early 1980s, there was much interest in the quality of planar images, especially as analogue images were registered on film. When single photon emission computed tomography (SPECT) came into clinical routine practice in the early 1980s, the issue of SPECT image quality and artefacts became an issue. In addition, software quality received attention during the late 1980s. The EC COST B2 project on “Quality assurance of nuclear medicine software” addressed this issue at a European level. The term “software phantom” was coined. The most important outcome of the COST B2 project was the development of Interfile – a patient file structure consisting of an ASCII header file, containing the relevant data acquisition or processing data, and a separate image file. By converting a computer’s native patient

“In the 1990s, gated myocardial perfusion SPECT became a routine procedure, and dual and triple head SPECT systems became the standard imaging instrument”

system were incompatible. Thus hardware cardiac phantoms were developed. The only commercially available phantom that succeeded in providing suitable realistic data for testing the ejection fraction derived from planar gated blood pool imaging was the Veenstra cardiac phantom: a development between Veenstra Instruments BV and St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

In the late 1970s and early 1980s the NEMA NU1 document for performance specification of the scintillation camera became available. This document had a considerable impact. Instead of presenting images and non-standardized data, camera manufacturers now provided quantitative scintillation camera performance parameters

file structure into Interfile, and vice versa, patient data files between dissimilar computer systems could be exchanged so that the same acquired data could be analyzed on different computer systems. Much of the Interfile file concept was incorporated into DICOM.

1990s

In the 1990s, gated myocardial perfusion SPECT became a routine procedure, and dual and triple head SPECT systems became the standard imaging instrument. SPECT iterative reconstruction, non-uniform attenuation correction, scatter correction, absolute quantification, 3D visualization and quantification became major topics of interest that could be seriously addressed with increasing available computer power. PACS and hospital information systems

Dr. E. Sokole-Busemann, physicist
Academic Medical Centre, Amsterdam

STELLINGEN

Arno Roest, 2002 (Leiden)
Exercise magnetic resonance imaging in congenital heart disease

Promoveren met 3 professoren is als voetballen met 3 coaches.

Dirk Rutgers, 2003 (Utrecht)
Cerebral circulation and metabolism in obstructive carotid artery disease

Hoe vaker men woorden die aan elkaar horen los van elkaar schrijft, hoe meer dit gemeen goed wordt.

Molecular Imaging: hype of de toekomst?



TIM LEINER



ANDREI TINTU



MARC VAN ZANDVOORT



ELINE KOOI



BOUDEWIJN BRANS



JOS VAN ENGELSHOVEN

De afgelopen twintig jaar is er – relatief autonoom – enorme vooruitgang geboekt op het gebied van zowel de moleculaire levenswetenschappen als beeldvormende technieken. Vooral in de afgelopen tien jaar zijn deze disciplines gaan convergeren naar een overlappend gebied dat nu wordt aangeduid met ‘molecular imaging’ (MI). De nieuwe diagnostische mogelijkheden die deze technieken (potentieel) bieden hebben in de researchwereld tot veel enthousiasme geleid. De praktische toepassingen van molecular imaging staan echter nog relatief in de kinderschoenen, en op dit moment is er vooral veel activiteit aanwezig op het kruispunt van de moleculaire levenswetenschappen en de ontwikkeling van beeldvormende technieken. Onzes inziens zullen echter binnen enkele jaren deze technieken deel gaan uitmaken van het diagnostische repertoire van de klinische radiologie.

NON-INVASIEVE MOLECULAIRE BEELDFORMING

Er zijn vele definities van MI in omloop, maar het cruciale onderscheid met ‘imaging’, zoals de radioloog nu in zijn dagelijkse praktijk bedrijft, is dat er niet alleen wordt gekeken naar de (pathologische) anatomie van een orgaan of lichaamsgebied, maar dat

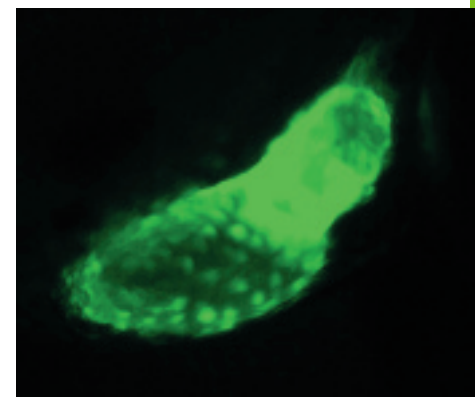
| | |
|-----|------------------------------|
| CT | computertomografie |
| CVA | cerebrovasculair accident |
| MI | molecular imaging |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| PET | positron emission tomography |

getracht wordt specifieke (patho)fysiologische *processen* af te beelden, het liefst tot op cellulair of genetisch niveau [1,2]. Non-invasieve MI is mogelijk met nucleaire, MR en optische beeldvormende systemen. MI-technieken zijn zo interessant omdat ze in principe geheel non-invasief informatie kunnen verschaffen over de (patho)fysiologische veranderingen in bepaalde organen en weefsels. Vanuit researchoogpunt is dit een interessant gegeven, omdat het tot een vermindering kan leiden van het aantal proefdieren dat nodig is om bepaalde aspecten van bijvoorbeeld tumorgroei te bestuderen. Dit soort experimenten vereist vaak grote hoeveelheden dieren die op bepaalde van tevoren gekozen tijdstippen opgeofferd dienen te worden. Klinisch gezien bieden MI-technieken potentieel een oplossing voor de problemen van de ‘niet-representatieve’ en seriële biopsie. Ook nieuwe behandelmogelijkheden zoals genterapie zijn gebaat bij MI-technieken, omdat ze het mogelijk maken de effectiviteit van het inbrengen van een vreemd gen te evalueren. Op deze manier kan bijvoorbeeld ook zeer gemakkelijk de meest optimale genterapeutische behandelstrategie worden gevonden.

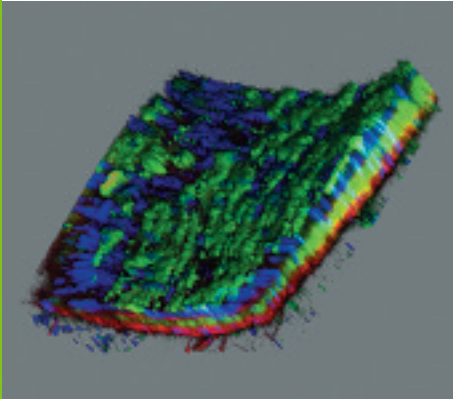
Technisch gezien kunnen ‘directe’ en ‘indirecte’ afbeeldingsstrategieën worden onderscheiden. Directe strategieën zijn gebaseerd op het direct afbeelden van het gewenste molecuul, bijvoorbeeld met een antilichaam gericht tegen een bepaald eiwit of een contrastmiddel dat slechts door een bepaald enzym wordt omgezet naar een stof die afgebeeld kan worden. Indirecte technieken zijn complexer omdat zij meerdere tussenstappen vereisen. Een van de meest gebruikte technieken is de zogenaamde ‘reportergen’-techniek. Hierbij wordt een vreemd gen – bijvoorbeeld door middel van een virus – in bepaalde cellen gebracht die voor de productie van

een bepaald eiwit of enzym zorgen. Optische reporter-gen-technieken zijn een zeer veel gebruikte methode in de moleculaire celbiologie om bijvoorbeeld organen af te beelden waarin bepaalde eiwitten selectief tot expressie komen (Figuur 1). Bij een andere, meer geavanceerde methode krijgt een substraat dat door een enzym wordt omgezet andere contrasteigenschappen en kan daardoor worden afgebeeld. De contrastveranderingen zijn vervolgens een maat voor de activiteit van het enzym en de succesvolle transfectie van het gen in de weefsels van de gastheer [3,4].

Op dit moment zijn de meest geavanceerde MI-technieken echter alleen beschikbaar in proefdieren. Ondanks dit feit zijn ook klinische MI-technieken echter al jaren voorhanden. Het bekendste voorbeeld hiervan is de PET(CT)-diagnostiek, waarbij bijvoorbeeld na toediening van de radioactief gelabelde deoxyglucose een beeld wordt verkregen van de activiteit van het enzym ▶



Figuur 1. Met behulp van genterapie en *in vivo* imaging wordt het hart van een embryonale zebrafis (*Darius Darius*) zichtbaar gemaakt. In dit experiment werden cardiomyocyt-specifieke eiwitten van een fluorescent label voorzien, waardoor deze selectief zichtbaar zijn te maken.

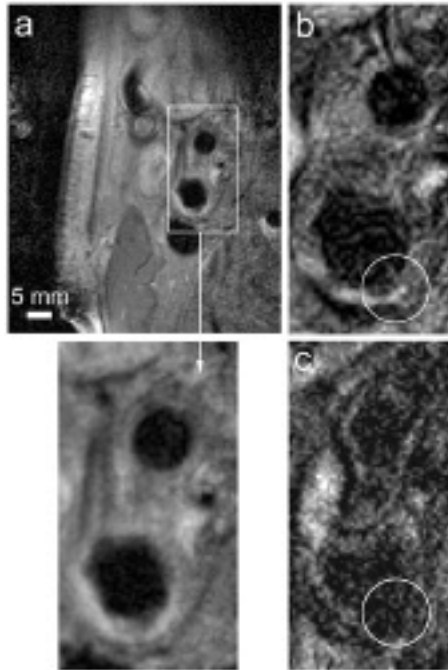


Figuur 2. 3D-reconstructie van een deel van de vaatwand van een muizecarotide. De vaatwand is beschadigd, waardoor diverse cellen in apoptose zijn gegaan, zowel in de intima als media. Om dit te detecteren zijn fluorescente deeltjes (quantum dots) gebruikt, die van tevoren getarget zijn door er Annexine V aan te koppelen. Daardoor 'homen' de quantum dots (groen) naar die cellen die apoptotisch zijn. In blauw zijn de celkernen van alle cellen zichtbaar (dus ook van de gezonde cellen), terwijl in rood de elastinevezels zijn aangekleurd. Het vaatje is uitgenomen en opgespannen in een flowkamer, waarna de beelden gemaakt zijn met twee-foton fluorescenciemicroscopie (Uit: Prinzen L, et al. Optical and magnetic resonance imaging of cell death and platelet activation using annexin a5-functionalized quantum dots. *Nano Letters* 2007;7:93-100).

hexokinase. De verhoogde aanwezigheid van dit enzym in vele soorten tumorcellen leidt op deze manier tot een accumulatie van het radiofarmacon, wat klinisch gezien wordt als de bekende 'hotspot'. Een ander voorbeeld is het afbeelden van lymfeklieren met ijzerhoudende contrastmiddelen. De opname van deze middelen door normaal functionerende klieren kan zichtbaar worden gemaakt met T2*-gewogen MRI-sequenties. Een gebrek aan opname wijst echter op de aanwezigheid van pathologie, bijv. tumorcellen. Een recente studie van Harisinghani et al., gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine* [5], heeft onomstotelijk de beperkte houdbaarheid aangetoond van slechts op morfologie gebaseerde methoden zoals het meten van de grootte van de klier.

ATHEROSCLEROTISCHE PLAQUES

Een onderwerp waar ons eigen team zich mee bezighoudt is de ontwikkeling van atherosclerotische plaques en hoe deze destabiliseren en uiteindelijk tot een hartinfarct of CVA leiden. Een van de veranderingen die plaatsvinden naarmate een atherosclerotische plaque instabieler wordt is apoptose (geprogrammeerde celdood). Cellen die in apoptose gaan brengen het eiwit fosfatidylserine tot expressie aan de buitenzijde van de celwand, waar het molecuul annexine V aan kan binden. Door dit annexine V te voorzien van een radioactief of optisch label kan apoptose zichtbaar gemaakt worden (Figuur 2). Deze techniek is reeds getest in de kliniek en heeft veelbelovende resultaten opgeleverd [6]. Een ander voorbeeld



Figuur 3. *In-vivo* MRI-beelden van de a. carotis externa (boven) en interna (onder). (a) Proton-densiteitsgewogen beelden; (b) T2*-gewogen gradientecho-beelden gemaakt 24 uur na toediening van ferumoxtran-10. Een signaalafname kan worden gezien op de postcontrast MRI-beelden (cirkel) in het deel van de vaatwand dat de grootste concentratie macrofagen bevat (Uit: Kooi ME, et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003;107:2453-8).

van klinische MI is het afbeelden van macrofagen. Het is bekend dat in geavanceerde atherosclerotische plaques deze ontstekingscellen in verhoogde aantallen voorkomen en dat deze cellen het contrastmiddel ferumoxtran-10 (Sinerem®, Guerbet) opnemen. In een studie bij 11 patiënten die MRI-onderzoek van de a. carotis ondergingen vóór carotisendarteriëctomie was in 27 van de 36 histologisch instabiele laesies opname van het contrastmiddel in de plaque te zien, waarbij dat in slechts één van de 14 stabiele laesies het geval was (Figuur 3). Het kijken naar atherosclerotische plaques vanuit deze invalshoek is sterk verschillend van de huidige praktijk waarbij uitsluitend op basis van de stenosegraad wordt besloten tot een operatie, maar kan uiteindelijk leiden tot een sterke verlaging van het aantal patiënten dat chirurgie dient te ondergaan, met alle daaraan verbonden complicaties. Het lijkt geen twijfel dat dit type beeldvormende technieken een belangrijke aanvullende waarde heeft in klinische praktijk.

CONCLUSIE

Is molecular imaging relevant voor de radioloog? Ons antwoord op deze vraag is 'jazeker', en hopelijk is gezien het voorgaande ook duidelijk geworden waarom. Ook al is MI op dit moment vooral preklinisch een levendig veld, wij menen dat het slechts een kwestie van tijd is voordat de boven besproken technieken en contrastmiddelen door de relevante autoriteiten worden goedgekeurd voor klinisch gebruik. Door de complexiteit van

deze nieuwe discipline is echter wel een nauwe samenwerking vereist tussen o.a. de radiologie, nucleaire geneeskunde, biofysica, farmacologie, chemie en moleculaire celbiologie. Al deze disciplines zijn van groot belang voor het slagen van het concept en voor het optimaliseren van de protocollen en de informatie die verkregen kan worden. De radioloog en zijn afdeling zullen dus deel gaan uitmaken van een multidisciplinair team van experts en niet meer de enige in het ziekenhuis zijn met expertise in beeldvorming. Dan zullen de celbiologie en de biochemie uit de preklinische jaren van de studie toch nog van pas gaan komen in de toekomst. ■

Dr. T. Leiner¹,
dr. A.N. Tintu²,
dr. M. van Zandvoort³,
dr. M.E. Kooi¹,
dr. B. Brans⁴,
prof.dr. J.M.A. van Engelshoven¹

Afdelingen Radiologie¹, Algemene Heelkunde², Biofysica³, en Nucleaire Geneeskunde⁴, Academisch Ziekenhuis Maastricht & Universiteit Maastricht
 leiner@rad.unimaas.nl

Literatuur

1. Wu JC, Bengel FM, Gambhir SS. Cardiovascular molecular imaging. *Radiology* 2007;244:337-55.
2. Blasberg RG. Molecular imaging and cancer. *Mol Cancer Therapeutics* 2003;2:335-43.
3. Strijkers GJ, Mulder WJ, van Tilborg GA, Nicolay K. MRI contrast agents: current status and future perspectives. *Anticancer Agents Med Chem* 2007;7:291-305.
4. Sosnovik D, Weissleder R. Magnetic resonance and fluorescence based molecular imaging technologies. *Prog Drug Res* 2005;62:83-115.
5. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491-9.
6. Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA, Daemen MJ, Mess WH, Hofstra L, Narula J. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004;350:1472-3.

Interessant boek

Von Schulthess GK. *Molecular anatomic imaging. PET-CT and SPECT-CT integrated modality imaging*. Second ed. Lippincott-Williams-Wilkins, 2006. ISBN-10: 0781776740.

Interessante websites

www.mi-central.org/
<http://cmir.mgh.harvard.edu/>

Moleculaire beeldvorming van de hersenen met MRI



ROB NABUURS



MARK VAN BUCHEM



LOUISE VAN DER WEERD

Traditioneel zijn MRI-technieken gebaseerd op het genereren van anatomische beelden. Het contrast wordt veroorzaakt door verschil in weefselkarakteristieken en -structuur. Een ziekteproces wordt pas gedetecteerd zodra macroscopische veranderingen optreden in anatomie of weefselstructuur. Detectie en interpretatie van macroscopische afwijkingen hebben echter beperkingen bij het vaststellen van de oorzaak en het mechanisme van de ziekte en leiden meestal tot een differentiaaldiagnose. Nieuwere MRI-technieken zoals MR-spectroscopie (MRS), diffusie-gewogen imaging (DWI) of functionele MRI-technieken (fMRI), kunnen een schat aan fysiologische en metabole data toevoegen waarmee een differentiaaldiagnose verkort kan worden. Absolute zekerheid over de diagnose volgt in veel gevallen echter pas na histologisch onderzoek, waarbij een biopt op cellulair of moleculair niveau specifiek kan worden getypeerd.

Hoewel de huidige MRI-technieken een schat aan diagnostische informatie opleveren, blijft de behoefte bestaan aan specifiekere en sensitievere niet-invasieve diagnostische methoden. Dit geldt in het bijzonder voor ziekten van het centrale zenuwstelsel (CZS), waar het nemen van biopoten grote risico's met zich meebrengt. Hierdoor worden de aanwezigheid en aard van veel niet-levensbedreigende CZS-ziekten pas na het overlijden definitief vastgesteld. De beperkte sensitiviteit en specificiteit van de huidige diagnostische technieken hinderen ook het onderzoek naar de pathofysiologische mechanismen die aan CZS-ziekten ten grondslag liggen. Ten slotte wordt de ontwikkeling van nieuwe behandelingen geremd door het ontbreken van sensitieve en specifieke parameters waarmee het effect van kandidaat-behandelingen op het ziekteproces beoordeeld kan worden.

Molecular Imaging (MI) richt zich juist op het *in vivo* visualiseren van moleculaire en/of cellulaire processen, waardoor een ziekteproces in een veel eerder stadium en specifiek kan worden vastgesteld [1]. Behalve de toegevoegde waarde voor de diagnostiek biedt MI ook mogelijkheden om de effectiviteit van therapie te volgen. De eerste resultaten van MI in de kliniek zijn inmiddels behaald met PET probes. Hoewel de recente fusie tussen PET en CT een grote verbetering betekent voor de anatomische resolutie van PET, bieden op MRI gebaseerde MI-strategieën interessante mogelijkheden voor de detectie van CZS-aandoeningen. Hoewel MRI minder gevoelig is voor de detectie van moleculaire of cellulaire probes

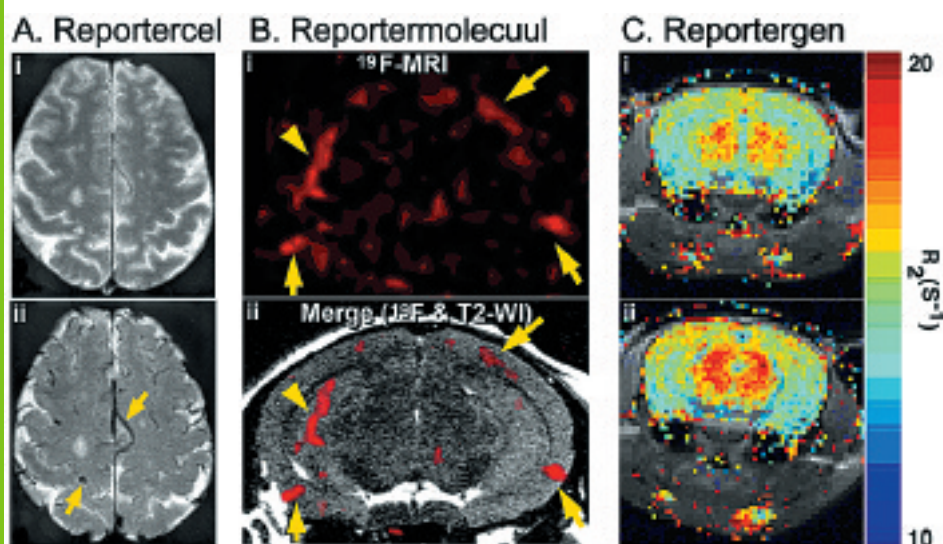
dan PET, is de anatomische resolutie van MRI ongeëvenaard, speelt schadelijke straling geen beperkende rol, zijn MRI-systemen wijder verspreid beschikbaar en zijn de kosten lager dan die van PET. In dit artikel zullen wij enig inzicht trachten te geven in de stand van de wetenschap op het gebied van MI van hersenaandoeningen met MRI.

REPORTERSYSTEMEN

De eerste stap bij het ontwikkelen van een MI-techniek om een ziekteproces op moleculair en/of cellulair niveau te visualiseren, is het selecteren van een ziektespecifiek targetmolecuul. Hiervoor is een goed inzicht in de pathogenese van de ziekte van interesse onontbeerlijk. Idealiter is zo'n target al in een vroeg stadium van het ziekteproces in grote hoeveelheden aanwezig. Bij een target valt te denken aan specifieke cellen, eiwitten, RNA-fragmenten of farmaca, afhankelijk van de aandoening of therapie die men in beeld wil brengen. Vervolgens kan men gebruikmaken van een drietal strategieën ofwel reportersystemen om deze targets zichtbaar te maken met MRI. Bij elk van deze strategieën wordt gebruikgemaakt van contrastmiddelen die met MRI gedetecteerd kunnen worden (zie later in dit artikel). In *Figuur 1* is van elk systeem een voorbeeld weergegeven.

De meest bekende MI-reportersystemen zijn de targeted MRI-contrastmiddelen. Deze zogenaamde **reporterprobes** hebben twee

| | |
|-------------|--|
| BBB | blood brain barrier |
| CEST | chemical exchange saturation transfer |
| CT | computertomografie |
| CZS | centraal zenuwstelsel |
| DOTA | tetraazacyclododecanetetraacetic acid |
| DTPA | diethylenetriaminepentaacetic acid |
| DWI | diffusion-weighted imaging |
| fMRI | functionele MRI |
| F MRI | fluor MRI |
| Gd | gadolinium |
| H MRI | hydrogen MRI |
| MI | molecular imaging |
| MPIO | micrometer-sized paramagnetic iron oxide particle |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| MRP | multidrug resistance protein |
| MRS | magnetic resonance spectroscopy |
| MS | multiple sclerose |
| PET | positron emission tomography |
| PgP | P-glycoproteïne |
| RNA | ribonucleic acid |
| SPIO | superparamagnetic iron oxide |
| TET:EGFP-HA | tetracycline - enhanced green fluorescent protein - hemagglutinine |
| USPIO | ultrasmall superparamagnetic iron oxide |



Figuur 1. Voorbeelden van gebruikte **reportersystemen** in MRI.

A. Gebruik van ultra-small-particle iron oxide (USPIO) om fagocyterende cellen te labelen in MS-laesies. T2*-gewogen beelden geven negatief contrast in aanwezigheid van de macrofagen (ii). Door deze **reportercellen** kunnen actieve en passieve laesies onderscheiden worden. Ook venen resulteren in lage signaalintensiteit.

B. Detectie van amyloïdplaques in een Alzheimer muismodel na i.v. toediening van de **reporterprobe** FSB. Deze 19F-bevattende probe passeert de BBB en bindt specifiek aan amyloïd (i). Door 19F MRI te combineren met conventionele MRI kan de ophoping van de probe worden gelokaliseerd (ii). (Reprint met permissie uit Higuchi et al. Nat Neurosci 2005;8:527-33).

C. Gebruik van het ferritine **reportergen** om cadherineexpressie in het vasculair endotheel aan te tonen. Aanmaak van ferritine heeft een toename in R2 (=1/T2) tot gevolg in HA-ferritine transgene muizen (ii) vergeleken met controlemuizen (i). (Gereproduceerd met toestemming uit Neeman et al. Nat Med 2007;13:498-503).

belangrijke karakteristieken [1]. Ten eerste kunnen ze zich *in vivo* met hoge affiniteit binden aan een ziektespecifiek moleculair product dat een bepaalde ziekte kenmerkt, zoals amyloïd- β bij de ziekte van Alzheimer. Deze binding kan tot stand komen door gebruik te maken van antilichamen; maar ook andere groepen, zoals peptiden of RNA-fragmenten, zijn bruikbaar, zolang de binding aan de target maar specifiek is. Ten tweede bevat de probe een MRI-detecteerbare component zoals ijzer of gadolinium. Hierdoor leidt detectie van het label indirect tot detectie van het ziekteproces. Men kan hier de analogie trekken met een specifieke histologische kleuring, alleen dan nu één die *in vivo* kan binden aan een target en daar gezien kan worden met behulp van MRI.

De tweede klasse reportersystemen bestaat uit **reportergenen**, die gebruikt kunnen worden om genexpressie te volgen [1,2]. Dit is van belang omdat een verstoorde genactiviteit aan de basis staat van veel ziekten. Het reporter-gen wordt hiervoor op een dusdanige wijze in het DNA geplaatst dat de expressie door dezelfde promotor aangestuurd wordt als het gen van interesse, zodat beide tegelijkertijd worden geactiveerd en afgelezen. Dit leidt, bij promotor-activiteit, tot productie van genproducten van zowel het gen van interesse als het reporter-gen. Het product van het reporter-gen kan direct zorgen voor MRI-contrast, ofwel zichtbaar gemaakt worden door gebruik te maken van tegen het product gerichte reporter probes. Uiteraard zijn

deze methoden op dit moment nog uitsluitend geschikt voor preklinisch onderzoek.

Ten derde kunnen intacte cellen gelabeld worden met een contrastmiddel, wat **reportercellen** oplevert. Deze labeling kan *in vivo* gebeuren na systemische toediening van het contrastmiddel, maar ook *in vitro*, waarbij gebruik wordt gemaakt van methoden zoals transfectiemiddelen of elektroporese om het contrastmiddel in de cel te krijgen. Op deze wijze kunnen bijvoorbeeld stamcellen worden gevolgd of inflammatoire celactiviteit in kaart worden gebracht [3-5].

De eerder genoemde **reportergenen** zijn ook te gebruiken voor cellabeling. In dit geval wordt een reporter-gen geïntroduceerd in het genoom onder een altijd geactiveerde promotor. Hierdoor worden er continu MRI-detecteerbare genproducten aangemaakt. Een voordeel op de voornoemde cellabeling-methoden is dat de concentratie van het label nu niet verdund wordt door celdeling. Bovendien stopt de productie zodra een cel afsterft, waardoor de detectie voornamelijk levende cellen betreft.

DE UITDAGINGEN

Alle bovengenoemde reportersystemen kunnen hun nut bewijzen op het gebied van CZS-aandoeningen. Voor succesvolle MI met MRI staat men echter voor twee grote uitdagingen: ten eerste moeten deze probes in staat zijn de intacte bloed-hersenbarrière (BBB) te passeren, en ten tweede moeten de probes van een label voorzien zijn dat krachtig genoeg is om (vanuit macroscopisch oogpunt gezien) zeer geringe

hoeveelheden moleculen en cellen te detecteren.

DE BLOED-HERSENBARRIÈRE VOORBIJ

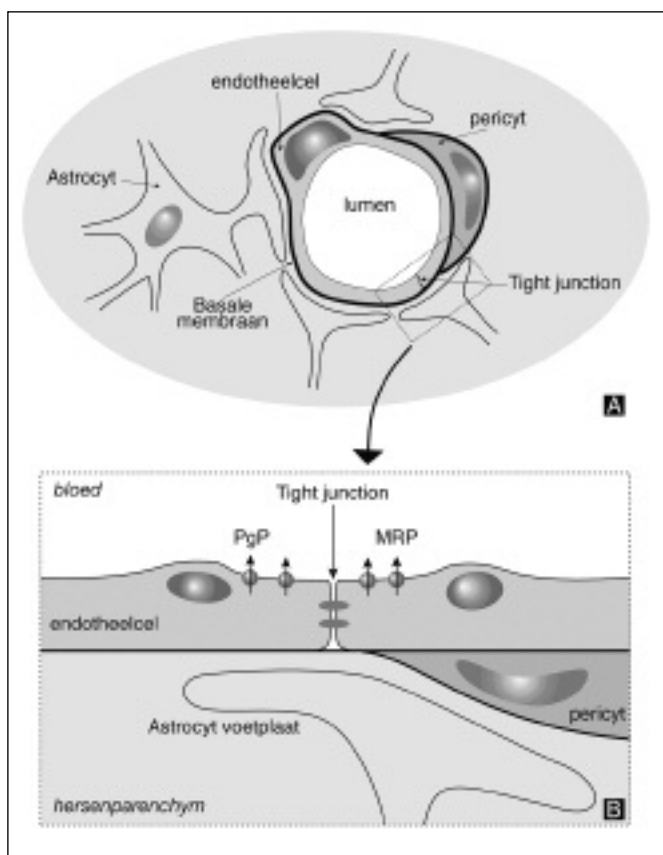
De feitelijke BBB bevindt zich in de endotheelcellen van cerebrale vaten, maar wordt beïnvloed door de omliggende structuren en cellen, zoals pericyten, astrocyten en de basale membraan (Figuur 2). Dit geheel vormt samen de neurovasculaire eenheid [6]. Speciale eiwitten verbinden endotheelcellen tot een *tight junction*, waardoor passief transport over de BBB slechts mogelijk is voor kleine moleculen met bepaalde lipofiele eigenschappen. Het toepassen van deze lipofiele eigenschappen in de reporter vergroot de kans op BBB-passage. Bovendien bevatten de endotheelcellen effluxpompen, zoals P-gp en andere multidrug resistance proteïnen (MRP), die actief ongewenste moleculen terugpompen in de bloedbaan. Deze pompen kunnen tijdelijk geremd worden om opname van MI-probes te verhogen. Deze remming is echter specifiek en beïnvloedt niet alleen de ophoping van de probes in het CZS.

Naast passief transport bestaan er ook receptor-gemedieerde transportmechanismen, zoals transferrine of de differietoxinereceptor. Door reporter-moleculen te ontwikkelen die gericht zijn op deze receptoren, bijvoorbeeld door middel van gerichte antilichamen, kan transport over de BBB plaatsvinden [7].

KRACHTIGE CONTRASTMIDDELEN

Reportersystemen worden zichtbaar gemaakt voor MRI door ze te voorzien van contrastmiddelen. Deze contrastmiddelen moeten voldoen aan een aantal randvoorwaarden. Ten eerste is een hoge gevoeligheid noodzakelijk voor MI, het liefst tot nano/picomolaire detectielimieten, aangezien de moleculen of cellen van interesse in relatief geringe hoeveelheden aanwezig zijn. Daarnaast moeten de contrastmiddelen te combineren zijn met a) moleculen die voorzien in de hechting aan het substraat van interesse, en b) eventueel moleculen die receptor-gemedieerde BBB-passage bewerkstelligen. Uiteindelijk kan zo een *imaging probe* worden samengesteld die de juiste farmacologische eigenschappen bevat, door de BBB heen zijn doel weet te bereiken en voldoende signaalverandering voor detectie op MR-beelden induceert. In de ontwikkelfase van dergelijke probes wordt vaak gebruikgemaakt van multimodale probes om de locatie van de reporter te valideren. Zo kan een probe bijvoorbeeld voorzien worden van zowel een MRI- als een fluorescerend label. Op deze manier kunnen de MRI-beelden vergeleken worden met fluorescentiemicroscopie om vast te stellen waar het MRI-signaal zijn oorsprong vindt.

De MRI-labels waarvan MI-probes voor CZS-doelein-



Figuur 2. De bloed-hersenbarrière.

A) Een schematische weergave van de neurovasculaire eenheid die het vaatlumen omringt, waarbij de endotheelcellen door tight junctions met elkaar zijn verbonden. B) Detail van een *tight junction*, waarop ook de effluxpompen P-glycoproteïne (PgP) en multidrug resistant proteïne (MRP) zijn afgebeeld.

den voorzien worden kunnen in drie groepen ingedeeld worden. Bij de eerste groep wordt gebruikgemaakt van het paramagnetische effect van **gadolinium (Gd)** [8]. Gd verkort voornamelijk de longitudinale relaxatie (T1) en geeft daardoor op T1-gewogen beelden **positief contrast**. Vrij gadolinium is toxisch; daarom wordt het metaalion afgeschermd door een chelaat, zoals DOTA of DTPA. Om de gevoeligheid van Gd-complexen te vergroten, wordt veel aandacht besteed aan het ontwikkelen van grote complexen die vele Gd-atomen bevatten, zoals nanopartikels, liposomen en dendrimeren. Deze complexen hebben vaak een oppervlakcoating waarin extra groepen verwerkt kunnen worden om de gewenste targeting en farmacologische karakteristieken te verkrijgen. Deze complexen zijn echter meestal te groot om gemakkelijk de BBB te passeren.

Superparamagnetische **ijzeroxides** bestaan uit een kern van magnetiet- en/of maghemietkristallen met daaromheen een laag oppervlaktemoleculen, zoals dextraan. Wanneer zij in een sterk magnetisch veld worden geplaatst, leidt dit lokaal tot verstoring van dit veld. De veldverstoring is veel sterker dan voor paramagnetische contrastmiddelen zoals Gd, en bovendien is de straal waarin deze complexen effect hebben veel groter. De detectielimiet van superpara-

magnetische complexen ligt dan ook beduidend lager. IJzeroxides hebben voornamelijk een effect op de transversale relaxatie (T2), wat zich uit in **negatief contrast** op T2-gewogen MRI-beelden. Het nadeel van deze complexen is dan ook dat door het negatieve contrast met artefacten vaak moeilijk te maken is [9].

IJzeroxide-contrastmiddelen worden ingedeeld naar grootte: van de *ultrasmall superparamagnetic iron oxides* (USPIO, <100 nm), tot de *superparamagnetic iron oxides* (SPIO, 100-500 nm) en de micrometer-sized paramagnetic iron oxide particles (MPIO, 0,5-5 µm). De grote deeltjes zijn uitermate geschikt voor het labelen van cellen. USPIO's daarentegen, met een grootte van

10-50 nm, zijn vanwege hun relatief kleine afmeting geschikt voor het toepassen in reporterprobes. Conjugatie van deze deeltjes met targeting en/of andere moleculen is relatief eenvoudig, terwijl toxiciteit nauwelijks een probleem is. In de ontwikkelingsfase kan men de locatie van deze probes histologisch gemakkelijk bepalen met een eenvoudige ijzerkleuring.

Bovenstaande contrastmiddelen worden indirect gedetecteerd, door hun invloed op het omringende protonsignaal. Directe detectie van een reporter probe is mogelijk door fluoratomen in een probe te verwerken, en deze te detecteren met **¹⁹F MRI** [10]. Een groot voordeel van deze techniek is het ontbreken van achtergrondsignaal, aangezien biologisch weefsel nauwelijks fluor bevat [11]. Door in hetzelfde protocol naast ¹⁹F MRI ook conventionele proton (¹H) MRI op te nemen, kan de anatomische locatie van de probe in detail vastgesteld worden. Het grootste nadeel van ¹⁹F MRI is echter de beperkte gevoeligheid. Hoewel de gevoeligheid van fluor maar net iets lager ligt dan die van waterstof (83%), zijn er nog steeds grote hoeveelheden fluor per voxel nodig om tot detectie te leiden. Onze verwachting is dat optimalisatie van deze probes, en het gebruik van ultrahoge magneetvelden zoals 7T, essentieel zijn om deze probes te kunnen toepassen.

CEST staat voor *Chemical Exchange Saturation Transfer*. CEST-contrastmiddelen zijn gebaseerd op het principe van *magnetization transfer*. De uitwisselbare protonen van CEST probes hebben een andere resonantiefrequentie dan de omliggende protonen. Hierdoor kunnen deze protonen selectief verzadigd worden. Vervolgens wordt de magnetisatie overgedragen op de waterprotonen door chemische uitwisseling. Het grote voordeel van deze probes is dat ze alleen 'zichtbaar' zijn wanneer de juiste resonantiefrequentie wordt gebruikt; de probe kan als het ware aangegevoeliger worden. De gevoeligheid van dit soort contrastmiddelen ligt hoger dan die van de Gd-complexen. Voornamelijk de paramagnetische lanthaniden blijken gunstige CEST-eigenschappen te bezitten (PARACEST); er is hierin nog veel ontwikkeling mogelijk [12].

ENKELE VOORBEELDEN VAN CZS-MI MET MRI

De ontwikkeling en de klinische implementatie van op MRI gebaseerde MI voor CZS-aandoeningen staan nog in de kinderschoenen. Toch zijn er enkele voorbeelden die de potentie van deze technieken demonstreren.

In 2005 hebben Higuchi et al. in een muismodel voor de ziekte van Alzheimer aangetoond dat amyloïdplaques *in vivo* gedetecteerd konden worden na toediening van een ¹⁹F reporter probe (*Figuur 1a*) [10]. Momenteel werken Poduslo et al. aan een andere amyloïdbindende reporterprobe, bestaande uit gemodificeerd amyloïd gekoppeld aan Gd-DOTA. Recentelijk gepubliceerde farmacologische eigenschappen en de mogelijkheid om de BBB te passeren lijken de baan vrij te maken voor verdere toepassing van deze probe [13]. Middels een reporterprobe gericht tegen endotheel-adhesiemoleculen waren Sibson et al. in staat vroegtijdige endotheelactivatie bij ontstekingsbeelden van de hersenen zichtbaar te maken [14].

Zoals eerder vermeld kunnen fagocyterende cellen gemakkelijk *in vivo* gelabeld worden, aangezien zij SPIO's opnemen na intraveneuze toediening. Door dit toe te passen in een proefdiermodel voor multiple sclerose (MS), konden Dousset et al. ontstekingsreacties in het brein afbeelden [15]. Later zijn dezelfde ontstekingsreacties ook bij MS-patiënten aangetoond (*Figuur 1c*) [4]. Inmiddels zijn meerdere onderzoeken gepubliceerd waarin dit principe wordt toegepast bij verschillende neuro-inflammatoire aandoeningen [16].

Een andere toepassing van reporterzellen is het volgen van stamcellen na stamcelimplantatie. Dergelijke stamceltherapie is veelbelovend voor de behandeling van CZS-aandoeningen zoals MS en de ziekte van Parkinson, maar vereist nog veel nader onderzoek [5]. Labeling van stamcellen maakt het mogelijk het lot van de cellen na injectie te volgen. Dit schept de mogelijkheid om meer kennis te vergaren over de factoren die het succes van een transplantatie bepalen. En mogelijk is het in de toekomst mogelijk met MI het succes van een transplantatie te bepalen en op geleide van die bepaling te beïnvloeden. De BBB beperkt ook hierbij vooralsnog de toepassing van stamceltherapie na intraveneuze transplantatie. Vandaar dat veel onderzoek gedaan is waarbij gelabelde stamcellen direct in het CZS zijn getransplanteerd [3,17,18].

Ten slotte noemen we een voorbeeld van een genreporter. De meest gebruikte genreporter is ferritine, een ijzeraccumulerend eiwit dat T2- en T2*-contrast geeft. Neeman et al. hebben een TET:EGFP-HA-ferritine transgene muis ontwikkeld (Figuur 1b) [19]. Deze muis heeft een ferritine reporter gen onder de VA-cadherin promotor, en is induceerbaar met tetracycline. Op deze manier wordt ferritine gebruikt om cadherinexpressie te detecteren. Het zal duidelijk zijn dat deze toepassingen voorlopig voornamelijk interessant zijn voor preklinisch onderzoek. In de toekomst zouden deze technieken bijvoorbeeld een belangrijke rol kunnen spelen bij het monitoren van gentherapie.

RADIOLOGEN EN MI

Het is niet langer een vraag of MI zijn weg zal vinden naar de routinepatiëntenzorg. Voor een deel worden MI-technieken die gebaseerd zijn op het gebruik van probes gelabeld met radionucliden al in de praktijk toegepast door nucleair-geneeskundigen. Men kan echter een forse uitbreiding van het arsenaal van MI-technieken verwachten, omdat volop gewerkt wordt aan de detectie van MI-probes met andere technieken, zoals MRI en echografie. Aangezien deze technieken momenteel voornamelijk door radiologen in de patiëntenzorg gebruikt worden, ligt het voor de hand dat radiologen MI met die apparatuur in de praktijk zullen gaan brengen. Dat zou een verrijking van ons vak met zich meebrengen, waarmee een grote slag gemaakt wordt in de sensitiviteit en specifi-

citeit van onze diagnostische mogelijkheden. MI zal echter niet zonder slag of stoot in onze schoot vallen. Er zullen, zoals bij de introductie van alle nieuwe veelbelovende technieken, vele kapers op de kust verschijnen. De klinische toepassing van MI kan alleen dan met recht door onze discipline geclaimd worden als radiologen bij de ontwikkeling ervan nauw betrokken raken. Betrokkenheid bij die ontwikkeling vraagt om overwinning van enige koudwaterrees. Het vergt namelijk het verwerven van kennis die op dit moment niet bij alle radiologen aanwezig kan worden geacht, zoals op het gebied van moleculaire en celbiologie en farmacologie. Daarnaast vergt het samenwerking met vertegenwoordigers van disciplines met wie radiologen momenteel niet alledag omgaan, zoals moleculair- en celbiologen, farmacologen, fysici en chemici. De drempel om deze kennis te verwerven moet echter ook weer niet als al te hoog gezien worden. Het gaat er immers niet zozeer om expert te worden op die andere disciplines, maar vooral om een zinvolle dialoog met vertegenwoordigers van die disciplines te kunnen voeren. Voor gevestigde radiologen in perifere klinieken is het niet eenvoudig om bij MI-onderzoek betrokken te raken, maar voor radiologen en assistenten in academische centra is het aan te raden om het initiatief te nemen tot dergelijk onderzoek, of tenminste te pogen er aansluiting bij te vinden. Betrokkenheid van radiologen bij MI-onderzoek maakt het werk van deze radiologen niet alleen interessanter, maar het is ook van strategisch belang voor onze discipline om te voorkomen dat ons vak in de toekomst gemarginaliseerd wordt. ■

R.J.A. Nabuurs¹,
prof.dr. M.A. van Buchem¹,
dr.ir. L. van der Weerd^{1,2}

Afdelingen Radiologie¹ en Anatomie²,
Leids Universitair Medisch Centrum

Literatuur

1. Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev* 2003;17:545-80.
2. Hoegemann D, Basilion JP. Seeing inside the body: MR imaging of gene expression. *Eur J Nucl Med* 2002;29:400-8.
3. Bulte JW, Duncan ID, Frank JA. In vivo magnetic resonance tracking of magnetically labeled cells after transplantation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:899-907.
4. Dousset V, Brochet B, Deloire MS, Lagoarde L, Barroso B, Caille JM, et al. MR imaging of relapsing multiple sclerosis patients using ultra-small-particle iron oxide and compared with gadolinium. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1000-5.
5. Politi LS. MR-based imaging of neural stem cells. *Neuroradiology* 2007;49:523-34.
6. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005;57:173-85.
7. Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx*. 2005;2:3-14.
8. Caravan P. Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents. *Chem Soc Rev* 2006;35:512-23.
9. Thorek DL, Chen AK, Czupryna J, Tsourkas A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 2006;34:23-38.
10. Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, Sato K, Sasamoto K, Saido TC. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci* 2005;8:527-33.
11. Morawski AM, Winter PM, Yu X, Fuhrhop RW, Scott MJ, Hockett F, et al. Quantitative "magnetic resonance immunohistochemistry" with ligand-targeted (19)F nanoparticles. *Magn Reson Med* 2004;52:1255-62.
12. Woods M, Woessner DE, Sherry AD. Paramagnetic lanthanide complexes as PARACEST agents for medical imaging. *Chem Soc Rev* 2006;35:500-11.
13. Kandimalla KK, Wengenack TM, Curran GL, Gilles EJ, Poduslo JF. Pharmacokinetics and amyloid plaque targeting ability of a novel peptide-based magnetic resonance contrast agent in wild type and Alzheimer's disease transgenic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 May 15.
14. Sibson NR, Blamire AM, Bernades-Silva M, Laurent S, Boutry S, Muller RN, et al. MRI detection of early endothelial activation in brain inflammation. *Magn Reson Med* 2004;51:248-52.
15. Dousset V, Delalande C, Ballarino L, Quesson B, Seilhan D, Coussemaeq M, et al. In vivo macrophage activity imaging in the central nervous system detected by magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1999;41:329-33.
16. Manninger SP, Muldoon LL, Nesbit G, Murillo T, Jacobs PM, Neuwelt EA. An exploratory study of ferumoxtran-10 nanoparticles as a blood-brain barrier imaging agent targeting phagocytic cells in CNS inflammatory lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2290-300.
17. Bulte JW, Zhang S, van Gelderen P, Herynek V, Jordan EK, Duncan ID, et al. Neurotransplantation of magnetically labeled oligodendrocyte progenitors: magnetic resonance tracking of cell migration and myelination. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15256-61.
18. Hoehn M, Kustermann E, Blunk J, Wiedermann D, Trapp T, Wecker S, et al. Monitoring of implanted stem cell migration in vivo: a highly resolved in vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16267-72.
19. Cohen B, Ziv K, Plaks V, Israely T, Kalchenko V, Harmelin A, et al. MRI detection of transcriptional regulation of gene expression in transgenic mice. *Nat Med* 2007;13:498-503.

Opening Imaging Centrum Catharina Ziekenhuis Eindhoven - een trend?

Het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven is een groot opleidingsziekenhuis; het speelt een belangrijke rol binnen de regio bij de behandeling van oncologiepatiënten in de regio Zuidoost-Brabant. Daarnaast is het onder andere bekend als centrum voor thoraxchirurgie.

Teneinde een optimale behandeling van de grote hoeveelheid oncologische patiënten te kunnen realiseren, is besloten tot een integratie van de verschillende afdelingen die zich met 'beeldvormende technieken' bezighouden.

Hiertoe wordt binnen het Catharina een Imaging Centrum gerealiseerd ten behoeve van een integratie van de in deze zin relevante beeldvormende technieken:

- CT-scanapparatuur
- MRI-scanapparatuur
- PET-CT-scanapparatuur

De aanleiding tot de realisatie van het Imaging Centrum:

- *Medische noodzaak:* multimodality imaging ten behoeve van de **diagnostiek** in de oncologie en radiotherapie ter bepaling van de stadiëring, lokalisatie, uitbreiding bij patiënten met een maligniteit;
- *Medische noodzaak:* multimodality imaging ten behoeve van de **behandeling** in de oncologie en radiotherapie ter bepaling van de stadiëring, lokalisatie, uitbreiding bij patiënten met een maligniteit;

- *Kwaliteitsverbetering:* kan door het creëren van een gezamenlijke afdeling gerealiseerd worden.

De visie ten aanzien van het Imaging Centrum: Door het realiseren van verregaande samenwerking tussen de afdelingen Oncologie, Radiotherapie, Radiologie, Nucleaire Geneeskunde en de Klinisch-Fysische Dienst kunnen de volgende doelen gerealiseerd worden:

- *Imaging-technische optimalisatie:* de afzonderlijke functiegroepen willen up-to-date worden en blijven, dus afstemming van specificatie, keuze, uitrusting, upgrading en beheer van bestaande en nieuwe 'grote' imagingapparatuur (CT, PET, MRI);
- *Imaging-medische optimalisatie:* door het 'samenvoegen' van deskundigheid komt laagdrempelige, wederzijdse consultatie ►



Xander Tielbeek, Philip Jürgens en Harrie van den Bosch

| | |
|------|---|
| CCMS | Centraal College Medische Specialismen |
| CT | computertomografie |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| MSRC | Medische Specialisten Registratie Commissie |
| NVNG | Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde |
| NVVR | Nederlandse Vereniging voor Radiologie |
| PET | positron emission tomography |
| RD | radiodiagnostiek |
| RT | radiotherapie |



Aan het werk bij het dicteerstation

en gezamenlijke bespreking/interpretatie binnen bereik;

- *Eenvoudig beginnen*: het Imaging Centrum moet minimaal bestaan uit deze clustering van apparatuur en deskundigheid. Het is niet iets wat fysiek en organisatorisch tastbaar is, maar kan – in de kern – ‘virtueel’ starten.

EENVOUDIG BEGINNEN

Het Imaging Centrum hoeft in eerste instantie geen ruimtelijke of organisatorische eenheid te zijn. Er is begonnen met de volgende acties ter realisatie:

Fase 1

- Radiotherapie, Radiodiagnostiek en Nucleaire Geneeskunde stemmen aanschafkeuzes (specificaties, uitrusting) van CT, PET, MR op elkaar af (rol Klinisch-Fysische Dienst) (NB: in het kader van het Project *Beeldvorming zijn geen tegenstrijdige eisen naar boven gekomen*);
- Centrale plaatsing van apparatuur is handig, maar niet essentieel;
- Essentieel is: centrale ruimtelijke voorzieningen voor gezamenlijke bespreking en consultatie om de samenwerking te stimuleren;
- Logistieke processen en beheer blijven binnen de eigen functiegroep, waar dat nu ook gebeurt;

- Er moet een digitale infrastructuur komen voor distributie en multidisciplinair verslaan en het intekenen van de beelden (rol Klinisch-Fysische Dienst);
- Meerjarenafspraken en jaarlijkse bijstelling over het aantal en de planningslots op de MR's, PET, PET/CT, CT-RD, CT-RT;
- Uitvoering in de vorm van gestructureerd overleg minimaal tweemaal per jaar, in ieder geval eenmaal ca. zes weken voor de Budget & Begroting-gesprekken ter bespreking van de jaarplannen.

Fase 2

- Uitbreiding doelstellingen op termijn
 1. Import beelden uit regio vooral van belang voor RT
 2. Onderwijs & Onderzoek
 3. Efficiencyverbetering
 4. Betrekken ander functiegroepen (Cardiologie, Neurologie)

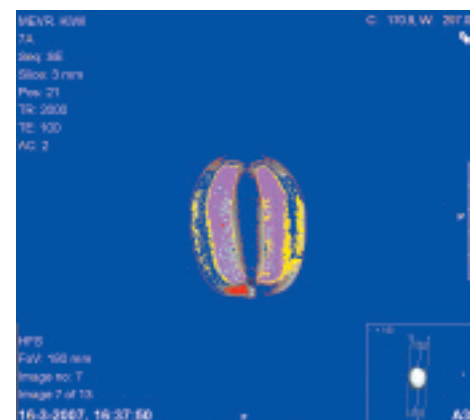
Bovenstaande korte schets ligt geheel in lijn met de op vele plaatsen herkenbare ontwikkeling van gezamenlijke initiatieven binnen de raakvlakken van radiologie, nucleaire geneeskunde en radiotherapie/klinische fysica. Deze ontwikkeling wordt in twee nummers van MemoRad beschreven. Waarschijnlijk kan in het kerstnummer van dit jaar ook een weergave van de activiteiten van de gezamenlijke commissie van de NVvR en de NVNG wor-

den afgedrukt. Het stuk is recent aangeboden aan beide besturen. Vaststaat dat de bovenstaande ontwikkelingen in het Catharina de voorbode zijn van nieuwe, grote veranderingen voor velen. Te denken valt aan aanpassingen van opleiding en bij- plus nascholing – iets waarover het CCMS en de MSRC zich eveneens in een bijdrage zullen uitspreken. Kortom: een boeiend werkveld!

De redactie van MemoRad/NetRad feliciteert het Catharina Ziekenhuis met dit initiatief en de uitwerking daarvan en dankt de betrokken maatschap Radiologie, in het bijzonder de collegae Philip Jürgens en Xander Tielbeek, voor hun medewerking. ■

Lucas Kingma

Uit het kookboek van het Catharina:



Teleradiologie

Juridische aspecten en problemen in de praktijk



HAROLD SANDERS

Omschrijving van het American College of Radiology (ACR, www.acr.org):

Teleradiology is the electronic transmission of radiologic images from one location to another, for interpretation and/or consultation.

Er zijn velerlei vormen en soorten teleradiologie, en meerdere doelen/motieven:

lokaal/regionaal tekort aan radiologen, onvoldoende subspecialistische deskundigheid, consultatie/second opinion, on-call teleradiologie tijdens diensten.

De onderhavige notitie beperkt zich tot:

Teleradiologie op verzoek van een Nederlandse radioloog ('Radioloog') aan een in

een deelstaat van de EU als radioloog geregistreerde arts ('Teleradioloog'), betreffende de analysering en beschrijving van gedigitaliseerd radiologisch beeldmateriaal van patiënten.

Goede afspraken en eenduidige schriftelijke regelingen zijn vereist:

- (1) over de juridische verhouding tussen de vragende en de uitvoerende radioloog;
- (2) over de verantwoordelijkheid, aansprakelijkheid (verzekering!), aanspreekbaarheid en bereikbaarheid van de betrokken radiologen (e-mail, privé- en praktijkadres en telefoonnummers van de betrokken radiologen);
- (3) over de concrete gang van zaken in de praktijk en per geval, over de wijze van berichtgeving over en weer, en over de te gebruiken taal.
 - Vooraf dienen de te volgen procedures bij een gewenst contact/overleg en bij een 'toerekenbare tekortkoming in de nakoming van de verbintenis' te worden besproken, afgesproken en vastgelegd.
 - Als de Radioloog en/of de Teleradioloog in dienstverband werkzaam zijn, zijn hun werkgevers de contractpartij.

De bepalingen van de Wet op de beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (WBIG) zijn uiteraard van toepassing op de Radioloog, maar hebben voor de Teleradioloog in de voorgestelde opzet geen betekenis:

1. Volgens de artt. 14 en 15 worden degenen die aan bij/krachtens de WBIG gestelde voorwaarden voldoen, als arts ingeschreven in het BIG-register en worden degenen die een bijzondere deskundigheid op het deelgebied 'radiologie' hebben verworven (a) als zodanig erkend (wettelijk erkende specialistentitel), (b) ingeschreven in het betreffende specialistenregister, en (c) van die erkenning wordt een aantekening in het BIG-register geplaatst.
 - Voor de bevoegdheid (titel, beroepsuitoefening, vestiging) van een Teleradioloog binnen een EU-lidstaat geldt: Richtlijn 98/63/EG van

de Commissie van 3-9-1998 tot wijziging van Richtlijn 93/16/EEG ter vergemakkelijking van het vrije verkeer van artsen en de onderlinge erkenning van hun diploma's, certificaten en andere titels.

2. Volgens art. 36.8 is het verrichten van een handeling met gebruikmaking van ioniserende stralen uitzendende toestellen voorbehouden aan artsen ..., mits zij voldoen aan krachtens de Kernenergiewet ter zake van dit gebruik gestelde eisen.
 - De Teleradioloog verricht bij de patiënten geen onderzoek met röntgenstralen.

De relatie Radioloog-Teleradioloog kan naar Nederlands recht juridisch worden gekwalificeerd als een 'overeenkomst van opdracht' (artt. 7:400-413 BW):

- art. 7:400 De overeenkomst van opdracht is de overeenkomst waarbij de ene partij, de opdrachtnemer, zich jegens de andere partij, de opdrachtgever, verbindt buiten dienstbetrekking werkzaamheden te verrichten die in iets anders bestaan dan het tot stand brengen van een werk van stoffelijke aard, het bewaren van zaken, ...
- art. 7:402.1 De opdrachtnemer is gehouden gevolg te geven aan ... aanwijzingen omtrent de uitvoering van de opdracht.
- art. 7:404 [uitvoering door een ander dan de opdrachtnemer] Indien de opdracht is verleend met het oog op een persoon die met de opdrachtnemer of in zijn dienst een beroep of bedrijf uitoefent, is die persoon gehouden de werkzaamheden nodig voor het uitvoeren van de opdracht zelf te verrichten, ...; alles onverminderd de aansprakelijkheid van de opdrachtnemer.
- art. 7:405.1 Indien de overeenkomst door de opdrachtnemer in de uitoefening van zijn beroep ... is aangegaan, is de opdrachtgever hem loon verschuldigd.
- art. 7:408.1 De opdrachtgever kan te allen tijde de overeenkomst opzeggen.
 - Voor het sluiten van deze overeenkomst ►

| | |
|------|--|
| ACR | American College of Radiology |
| BIG | Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg |
| BW | Burgerlijk Wetboek |
| EAR | European Association of Radiology |
| EEG | Europese Economische Gemeenschap |
| EG | Europese Gemeenschap |
| ESR | European Society of Radiology |
| EU | Europese Unie |
| UEMS | Union Européenne des Médecins Spécialistes |
| WBIG | Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg |
| WGBO | Wet op de Geneeskundige BehandelingsOvereenkomst |

behoeft de Radioloog - gezien art. 5.5 van de Toelatingsovereenkomst - de instemming van de ziekenhuisdirectie. Met de directie en de verzekeraar zal overleg moeten plaatsvinden over een eventuele aanvulling op de beroepsaansprakelijkheidsverzekering (art. 19.2+3 Toelatingsovereenkomst).

- In de overeenkomst van de Radioloog met de Teleradioloog dient te worden opgenomen dat het bepaalde in de Nederlandse 'overeenkomst van opdracht' voor hun onderlinge verhouding van toepassing is.
- Ook de Teleradioloog dient een toereikende aansprakelijkheidsverzekering af te sluiten.

De juridische relatie patiënt-Radioloog wordt bepaald door de 'geneeskundige behandelingsovereenkomst' (WGBO, artt. 7:446-468 BW).

- art. 446.1 De geneeskundige behandelingsovereenkomst is de overeenkomst waarbij een natuurlijke persoon of een rechtspersoon, de hulpverlener (= opdrachtnemer, in casu de Radioloog), zich ... tegenover een ander, de opdrachtgever, verbindt tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst, rechtstreeks betrekking hebbende op de patiënt (= de opdrachtgever of een bepaalde derde).
- Verplichtingen van Radioloog: geven van informatie aan patiënt, vragen van zijn toestemming voor verrichtingen, inrichting van dossier (inclusief 'bescheiden, zoals radiologisch beeldmateriaal), verbod aan derden inlichtingen over de patiënt of inzage/kopie van bescheiden te geven, tenzij met toestemming van patiënt, ...

Er bestaat geen juridische relatie van de patiënt met de Teleradioloog!

De gang van zaken kan als volgt worden omschreven:

1. Radiologisch onderzoek van patiënt op verzoek van aanvrager, door Radioloog.
2. Na verkregen toestemming van patiënt met de procedure (conform art. 7:457.1 BW en de Wet Bescherming Persoonsgegevens), zendt Radioloog via internet de verkregen en gedigitaliseerde beelden, tezamen met de bij de aanvraag verkregen patiëntgegevens en vraagstelling, naar Teleradioloog.
3. Teleradioloog analyseert de beeldinformatie

en zendt via internet zijn verslag met beschrijving/beoordeling/conclusie en eventueel advies, naar Radioloog.

4. Radioloog neemt deze gegevens op in het radiologische dossier van patiënt en voegt het verslag, met vermelding van de naam van de beoordelaar, toe aan zijn rapportage over de overige delen van het radiologisch onderzoek.
5. Radioloog zendt de rapportage naar de aanvrager, en bespreekt zondig met hem de bevindingen.

Het geheel van een radiologische verrichting (diagnostiek of interventie) omvat:

- a het op geleide van de beschikbare medische gegevens en de vraagstelling stellen van c.q. instemmen met de indicatie (rechtvaardiging);
 - b het nagaan of er alternatieve modaliteiten/technieken beschikbaar zijn waarmee de vraagstelling kan worden beantwoord c.q. hetzelfde doel kan worden bereikt, zonder (bij een aangevraagde röntgenverrichting) blootstelling aan ioniserende straling of ander risico;
 - c het bepalen van de wijze van uitvoering van de verrichting en eventueel van de volgorde der werkzaamheden;
 - d de uitvoering (de verrichting s.s.) met toepassing van de juiste techniek en met inachtneming (bij een aangevraagde röntgenverrichting) van stralingsbeperking en stralingsbescherming (optimalisatie);
 - e het beoordelen van de resultaten/effecten van de verrichting, mede in relatie tot de bevindingen bij ander onderzoek (informatie van aanvrager) en van eventueel eerder verricht radiologisch onderzoek of interventie;
 - f het vastleggen van de gegevens over onderzoek/therapie, resultaten/effecten, en over eventuele bijwerkingen en complicaties;
 - g het rapporteren over de verrichte radiologische handelingen, de resultaten en conclusies en het eventueel geven van advies;
 - h het opslaan/archiveren/digitaliseren van de resultaten van de verrichting (geselecteerde beelden) en van de rapportage/verslaglegging;
 - i eventueel: follow-up van de patiënt/persoon.
- De werkzaamheden van de Teleradioloog in deze notitie beperken zich dus tot een gedeelte van de onderdelen: 'het beoordelen van het toegezonden radiologisch beeldmateriaal' (e) en 'de verslaglegging en eventueel advisering' (g).
 - Zie ook: Teleradiology in the European Union van de European Society of Radiology (November 2006): 'The role of a clinical radio-

logist in a diagnostic imaging service is considerably wider than simply issuing a report. It includes: ... (14 items)'.

INFORMATIE VOOR DEGENEN DIE TELERADIOLOGIE OVERWEGEN:

- De European Society of Radiology (www.ESR.org) heeft november 2004 een document Teleradiology van zeven pagina's uitgebracht, opgesteld door de European Association of Radiology (EAR) samen met de Radiological Section van de Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS), waarin de 'Benefits', de 'Real and Potential Problems', de 'Potential Impact on the Role of the Radiologist' en de (14!) 'Guidelines for the Development and Use of Teleradiology', worden beschreven.
- De ACR Technical Standard for Teleradiology van de American College of Radiology (amended 2006, p 913-918).
- De General Counsel van de American College of Radiology heeft September 2005 een artikel gepubliceerd onder de veront-rustende titel: Teleradiology: an underdeveloped legal frontier, waarin worden behandeld: 'The Liability Threat in Teleradiology', 'The Issue of Licensing', 'The Benefits of Credentialing and Privileging' en 'What Risk Management Steps Can Radiologists Take?' '... Liability looms at the 'Bermuda Triangle' of teleradiology. The threshold question for any radiologist interpreting an image of someone located hundreds, or even thousand miles away is whether they will be deemed to have a physician-patient relationship. ... the answer is probably 'yes' for an official or primary interpretation ... if a radiologist merely offers a second opinion or a consultation, one could argue that there probably is no formal physician-patient relationship. Yet, perhaps such a relationship could be implied ...'.
- JH Thrall. Teleradiology, Part I. History and clinical applications (Radiology 2007;242:613-7) en Part II. Limitations, risks, and opportunities (Radiology 2007;244:325-8).

Prof.dr.mr. H.W.A. Sanders
emeritus radioloog

Spraakherkenning of taakherkenning



LUCAS KINGMA



DIK BUSSCHER

Heppu een spjaakgebjek? Dat is een kreet uit de oude doos, tegenwoordig is alles anders. De tekstcorrector van Windows herkent direct dat het gaat om 'spraakgebrek'. De digitale technieken hebben ook het leven van de radiologen drastisch veranderd.

In de beginfase van wat nu 'spraakherkenning' heet was de graad van herkenning nog niet erg hoog. Vaak kwam het neer op grammaticale fouten en op overschatting van wat 'de machine' kan. Velen brachten het bij de noodzakelijke training niet op om de gehele rij van zinnen die dienden om het apparaat aan je taal en stem te laten 'wennen' geduldig door te nemen. Het resultaat laat zich raden: veel fouten. Maar de techniek heeft ook daarvoor een oplossing: al doende gedwongen bijles geven en voortdurend alert blijven en controleren.

De radioloog in kwestie is dus verder gekomen dan halverwege de lagere school. Essentieel is dat de juiste diagnose correct en volledig overkomt op het scherm en daarmee bij de aanvrager.

In veel gevallen worden de aanschaf en het gebruik gecombineerd met de wens 'papierloos' te gaan werken. Dikwijls wordt een en ander ook gecombi-

neerd met een vorm van bezuiniging, zoals een reductie van het aantal typistes. Maar ook het omgekeerde komt voor: een gelijktijdige forse investering in een zogenaamd radiologie informatiesysteem (RIS) of een ziekenhuis informatiesysteem (ZIS), al dan niet in combinatie met 'een PACS'. Maar terug naar de spraakherkenning.

Ongetwijfeld hebben vele dames en heren op het secretariaat veel verslagen onderschept waarin klinkklare onzin voorkwam. Soms was niet meer te achterhalen wat nu werkelijk bedoeld was en moest het onderzoek maar opnieuw beoordeeld/beschreven

"Thorax met een teen en vergroot hart"

worden. Elke afdeling heeft vast wel hilarische voorbeelden van de miscommunicatie tussen de stem van de radioloog en de werkelijkheid op scherm of papier.

De fantasie wordt geprikkeld door: *reanimatie na verhouding*. Beelden van een opwindende blondine en een stokoud baasje flitsen voorbij. De realiteit

"De enkel werd gescand in obductiestand"

was minder plezierig: *reanimatie na verhangning*. In dezelfde lijn ligt: *hoesten en pijpen*. Het bleek om hoesten en piepen te gaan. Toch jammer? Of wat te denken van: *een erotisch begrensde laesie in het distale femur*. Sclerotisch is toch ook erotisch? Maar ook *verkalkingen in de phallus cerebri* gaat verder dan normaal. Ten slotte in deze categorie: *de schedel toont normale zaadimpresies*. Genoeg van deze dubieuze aberraties. Andere soorten.

Soms kreeg de patiënt iets extra's toebedeeld: *reserve carcinoom*. Waar cervixcarcinoom de afwijking was. Wat te denken van *tweeduizendzes jodiumimplantaten*? Dikwijls zag de aanvragend neuroloog bij het indicteren van de medische gegevens *correlatie stoornissen*, waar er sprake had moeten zijn van coördinatiestoornissen. Of wat als er staat *thorax met een teen en vergroot hart*, dat was thorax met een vergroot hart. Of *een aero-dynamisch significante stenose*. Je zult er maar last van hebben! Wat moet je je nu voorstellen bij *een spondylotische uterus*? Of *een cerebrumpropje in de uitwendige gehoorgang*?

Dat patiënten pijn aangeven op vreemde plaatsen is bekend. Maar wat bij: *links is weer rechts* (digitus II rechts)? Maar de diagnoses *degeneratieve afwijkingen aan boomstronk* (bovenste spronggewricht) en *vele neusjes gekleurd in* (veneuze aankleuring) bevestigen de veelzijdigheid van de radiologische opleiding. *De enkel werd gescand in obductiestand* is wel zeer drastisch. *Catheter aan de muur*? Meestal zit die daar niet, maar het kan natuurlijk wel. Radiologen tonen soms veel eigen initiatief, zoals *op buik gaan zitten* en *wisselen vergroot cor*. Soms komen er ook stukken tekst in het ver-

slag die daar zeker niet in horen: *Patiënt staat ook nooit mooi op de foto*, of *Wat vind jij van dit verslag, Mark?*

Verkeersinformatie is er ook nog: *fietsers in het colon* (feces in het colon) en *rectum vertrekt naar de zon* (niet meer te achterhalen).

In de loop van de tijd is de herkenningsgraad echter met sprongen omhooggegaan en zijn dergelijke uitspraken zeldzaam geworden. Aan de ene kant is dat goed en prettig, aan de andere kant is het toch wel jammer dat deze bron van vermaak wat opgedroogd raakt.

Wie heeft nog een mooi voorbeeld? De redactie houdt zich aanbevolen. ■

Lucas Kingma

MC Haaglanden Den Haag

Dik Busscher

Rode Kruis Ziekenhuis Beverwijk

| | |
|------|--|
| PACS | picture archiving and communication system |
| RIS | radiologie informatiesysteem |
| ZIS | ziekenhuis informatiesysteem |

Röntgenmuseum Remscheid-Lennep

Op vrijdag 23 maart vond de heropening van het gerenoveerde Röntgenmuseum in Remscheid-Lennep plaats.

Het Röntgenmuseum in Lennep, de geboortestad van W.C. Röntgen, is bij veel radiologen, radiologisch laboranten en anderen die op het gebied van de radiologie bezig zijn, door een bezoek bekend. Tot nu toe omvatte de tentoonstelling de periode 1895 tot heden, waarbij het museum zich bijna uitsluitend richtte op de toepassing van de röntgenstralen.

De opkomst van andere energiebronnen voor de beeldgevende diagnostiek in de laatste drie decennia was voor het Röntgenmuseum in

Lennep een reden tot bredere oriëntatie. Even belangrijk voor het museum was het om ook toegankelijk en attractief te zijn voor jongeren en voor mensen die zich niet met de radiologie bezighouden. Het is dus de bedoeling van het museum om ook duidelijke pedagogische accenten te zetten.

Voor de heropening werden naast radiologische verenigingen vooral mensen van de overheid en van de industrie uitgenodigd. Er waren toespraken van zowel de Oberbürgermeisterin van Remscheid-Lennep als de voor cultuur verantwoordelijke regeringssecretaris in Nordrhein-Westfalen, en ten slotte van de vroegere directeur van het Deutsches Museum in München. De sprekers gingen in op de algemene nieuwe oriëntering van musea en op de

taak van de hedendaagse musea als een podium voor levenslang leren.

Het hoofddoel van de heropening was het bijebrengen van vijf miljoen euro, om de plannen voor verdere uitbreiding en herinrichting van het museum mogelijk te maken. Het kan nog wel enkele jaren duren voordat alles voltooid is. Projectleider van de uitbreiding is de enthousiaste plaatsvervangende directeur van het museum, dr. Uwe Busch, die nog veel werk te verzetten heeft. Namens de NVvR heb ik schriftelijk en persoonlijk felicitaties uitgesproken. ■

Gerd Rosenbusch,
Historische Commissie van de NVvR

Heropening Belgisch Museum voor de Radiologie

Heropening Belgisch Museum voor Radiologie en viering 45-jarig bestaan van de Belgische afdeling van neuroradiologen op 24 november 2007 in Gent

Het Belgisch Museum voor Radiologie is sinds meer dan 17 jaar gevestigd in de radiologieafdeling van het Militair Ziekenhuis Koningin Astrid aan de Bruynstraat 2, B 1120 Brussel, www.radiology-museum.be

Dit grote en ruime ziekenhuis is speciaal opgezet voor militaire doeleinden en rampenbestrijding en is tevens een brandwondencentrum. Binnenkort vindt een fusie met een ander ziekenhuis in de buurt plaats.

Voorzichtigheidshalve gaat het Belgisch Museum voor Radiologie verhuizen.

In 2006 vond de 'verloving' plaats met het Museum dr. Ghislain in Gent. In de zomer van 2007 trekt het Radiologie Museum in bij dit psychiatrisch museum. Een deel van de radiologische collectie zal worden opgeslagen. De neuroradiologie zal in de permanente psychiatrische collectie, reeds in november, tentoongesteld worden.

Op 24 november 2007 zal de herfstactiviteit van



De Historische Commissie

het Belgisch Museum voor Radiologie voor het eerst in Gent plaatsvinden. Zowel de tentoonstelling als de voordrachten op deze middag zullen staan in het teken van neuroradiologie. De Belgische afdeling van neuroradiologen bestaat 45 jaar. Bij deze gelegenheid zal een rijk geïllustreerd boek over de geschiedenis van de neuroradiologie van de hand van conservator dr. René van Tiggelen met de titel **'De schedel doorgelicht'** verkrijgbaar zijn*.

Het programma van deze middag van 14.30 tot 17.00 uur is:

- Presentatie van het boek *'De schedel doorgelicht'*
– R. van Tiggelen
- *'De Nobele, de eerste (neuro)radioloog te Gent?'*
– L. De Broe (Palfyn Stichting)

- *'Historisch overzicht van de neuroradiologie'*
– E. Pouders en R. van Tiggelen
- *'Golden sixties de la neuroradiologie'*
– Prof. Em. R. Potvliege (ULB/VUB)
- *'Het laatste woord aan de neurochirurg'*
– Prof. Em. Caillauw (UZ Gent)
- *Bezoek aan de nieuwe reconstructie en receptie.*

Alle Nederlandse radiologen zijn van harte uitgenodigd op deze middag. Gratis voor vrienden van het museum die hun lidmaatschapsbijdrage betaald hebben. Voor niet-leden zijn de kosten voor deze middag 10 euro. Verplichte inschrijving. ■

Inschrijving is tot 10 november mogelijk via:

Mevr. D. Nijman
Twenteborg Ziekenhuis Almelo
Afdeling Radiologie
Postbus 7600, 7600 SZ Almelo
e-mail: d.nijman@zgt.nl

** Het boek is ook verkrijgbaar indien u niet aan het symposium deelneemt. Intekenformulier via NetRad, rubriek Wetenschap, subrubriek Historisch Hoekje.*

Kees Vellenga,
Historische Commissie van de NVvR

Uit andere bladen

Onderstaand artikel is gepubliceerd in Medisch Contact van 26 juni 2007 en werd met toestemming van de redactie van MC ongewijzigd overgenomen.

RADIOLOGIE VOLGT KENNISNIVEAU AIOS

Toets verschaft opleiders objectief beoordelingsinstrument

Radiologie gebruikt als een van de weinige medische vervolopleidingen een voortgangstoets om de kennisontwikkeling van de aios te volgen. De toets, die vorig jaar werd verbeterd, verschaft opleiders objectieve informatie over het kennisniveau van radiologen in spe.

J.P.J. VAN SCHAIK C.S.

Bij de modernisering van de medische vervolopleidingen wordt expliciet aandacht besteed aan toetsing van competenties, waaronder toetsing van kennis.^{1,2} Veel artsopleidingen gebruiken daarvoor een voortgangstoets; een periodieke toets van de kennis die een student aan het eind van de opleiding moet beheersen. In Nederland wordt in een samenwerkingsverband van een aantal artsopleidingen viermaal per jaar een voortgangstoets gehouden.^{3,4} In de medisch specialistische opleidingen daarentegen wordt het instrument maar zeer beperkt gebruikt. De opleiding radiologie houdt sinds 2003 tweemaal per jaar een voortgangstoets.

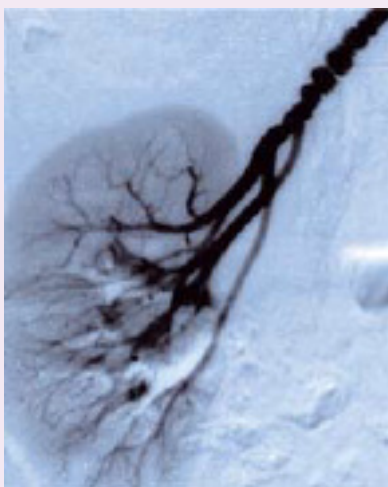
Deze toets bestaat uit 200 multiple-choicevragen (met de antwoordmogelijkheden 'ja', 'nee' en 'weet niet'), waarvan circa 15 procent met afbeeldingen, verdeeld over de 10 deelgebieden van de radiologie. Het resultaat wordt uitgedrukt in de zogenoemde goed-min-fout-score (G-F-score; het aantal goede minus het aantal foute antwoorden). De examencommissie van de Nederlandse

Vereniging voor Radiologie (NVvR), een subcommissie van de onderwijscommissie, stelt de vragen op. De vragenbank, die regelmatig wordt uitgebreid, telt inmiddels ruim 1600 vragen.

Van 2003 tot en met 2005 werd de toetsuitslag weergegeven als percentielscore van de aios ten opzichte van alle andere deelnemers. De percentielscore is het percentage van de deelnemers dat lager heeft gescoord dan de kandidaat zelf. Maar deze bleek moeilijk te interpreteren en gaf aanleiding tot misverstanden. Een voorbeeld: een vierdejaars aios scoorde op de 52ste percentiel (52% van de deelnemers haalde een lagere score). De opleider was tevreden, de aios scoorde immers bij de beste helft van Nederland. Maar bij nadere beschouwing bleek dat deze assistent ten opzichte van zijn eigen jaargroep bij de laagste 10 procent zat. Daarom is de wijze van rapporteren met ingang van 2006 herzien.

INZICHT

Doelstelling bij de herziening van de toetsrapportages was een duidelijk en >>

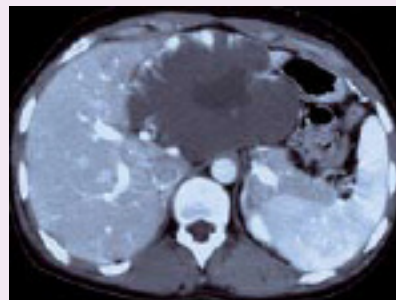


1. De hier afgebeelde afwijking past beter bij een periarteriitis nodosa dan bij een fibromusculaire dysplasie.

- a. Juist
- b. Onjuist
- c. Weet niet

2. Dit is een CT-scan van de lever tijdens intraveneuze contrastmiddeltoediening bij een 48-jarige vrouw, die orale anticonceptie gebruikt en bovenbuikklachten heeft.

De meest waarschijnlijke diagnose is een 'giant hemangioma'.



- a. Juist
- b. Onjuist
- c. Weet niet

<< eenvoudig interpreteerbaar inzicht in het kennisniveau van de deelnemer, zowel ten opzichte van de jaargroep als over het verloop in de tijd en per deelgebied van de radiologie. Voor de bepaling van de prestatie van de aios wordt de jaargroep als referentie gebruikt. Omdat de opleidingsduur van de arts-assistenten sterk uiteenloopt door bijvoorbeeld parttime dienstverband of zwangerschapsverlof, wordt de netto opleidingsduur op de toetsdatum gecorrigeerd door deze te normaliseren naar vijf jaar. In dezelfde jaargroep van de assistent zit-

- vanaf het jaargemiddelde min 1 SD tot jaargemiddelde: voldoende;
- vanaf het jaargemiddelde tot het jaargemiddelde + 1 SD: goed;
- het jaargemiddelde + 1 SD en hoger: zeer goed.

Aan de toets van 13 oktober 2006 namen 249 aios deel. De betrouwbaarheid (coëfficiënt alfa) van de toets was 0,87; de standaard meetfout 9,88. Deze waarden geven aan dat de toets een hoge betrouwbaarheid heeft en dat de foutenmarge relatief gering is. De gemiddelde G-F-score per jaargroep is weergegeven in

merkelijk toegenomen. Daarmee is het belang van kennisverwerving meer op de voorgrond komen te staan. De indruk bestaat dat er door de aios duidelijk meer wordt gestudeerd, alhoewel dit op grond van de beschikbare gegevens niet is te objectiveren.

In de implementatieperiode is wel een aantal discussie- en kritiekpunten aan de orde geweest, die hieronder zijn samengevat.

1. De voortgangstoets toetst theoretische kennis; kennis die in de praktijk wordt verworven, is veel belangrijker.

De primaire leeromgeving in de vervolgoopleidingen is vanzelfsprekend de klinische praktijk. Maar de werkvloer heeft voor het vergaren van vakinhoudelijke kennis enkele duidelijke beperkingen. Zo worden in de klinische praktijk relatief zeldzame ziekten niet vaak gezien. Specifieke verwijspatronen dragen daaraan nog extra bij. Er moet ook een adequaat kennisniveau worden opgebouwd van ziekten die minder frequent voorkomen. Verder is de werkdruk in de klinische praktijk vaak hoog. Het verwerven van diepgaande kennis en begrip van de achtergronden van ziekten, alsmede van de relevante basisvakken, komt meestal het eerst in het gedrang.

2. De kwaliteit van de toetsvragen is wisselend.

Het maken van goede multiple-choicevragen is moeilijk. Maar mede door het volgen van gerichte cursussen heeft de examencommissie van de NVvR veel ervaring opgedaan. Toch slippen er minder geschikte vragen doorheen.

De indruk is dat de aios nu duidelijk meer studeren

ten assistenten met een half jaar langere tot een half jaar kortere opleidingsduur; de kandidaat valt qua opleidingsduur in het midden van zijn jaargroep.

Het aantal vragen per deelgebied per toets loopt uiteen van 15 tot 30. Om bij dit relatief geringe aantal vragen een statistisch betrouwbare indruk te krijgen, worden de vragen per deelgebied over de laatste (maximaal) drie toetsen waaraan de kandidaat heeft deelgenomen, bij elkaar genomen. Verder wordt per toets en per deelgebied een kwalitatief oordeel toegevoegd. Deze kwalificaties worden op grond van de G-F-scores als volgt bepaald:

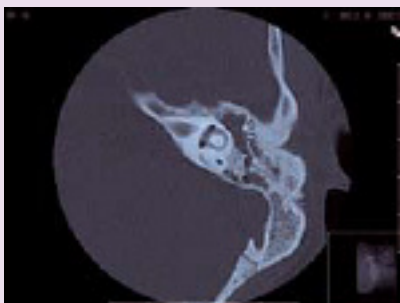
- lager dan het jaargemiddelde min 1 standaarddeviatie (SD): onvoldoende;

figuur 1. Deze figuur toont een gewenst kennisverloop: in de eerste jaren neemt de kennis duidelijk toe; de tweede helft van de opleiding is vooral gericht op de toepassing ervan. De volgende kwalificaties werden behaald: 41 aios scoorden onvoldoende; 79 voldoende, 90 goed, en 39 zeer goed.

KENNISNIVEAU

De voortgangstoets in de opleiding radiologie is primair bedoeld om de deelnemers en hun opleiders inzicht te geven in de ontwikkeling van het kennisniveau. Door de uitgebreidere rapportages van de toetsresultaten is de aandacht voor de voortgangstoets bij aios, opleiders en alle betrokken geleidingen van de NVvR aan-

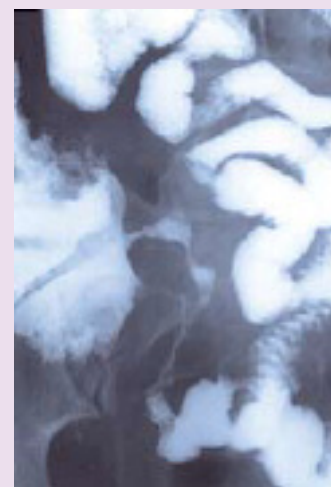
3. Een patiënt heeft bij onderzoek door de kno-arts een cholesteatoom. De arts vraagt een CT-scan aan voor de uitbreiding en eventuele complicaties.



Op deze transversale CT-opname is een fistel naar het laterale half-cirkelvormige kanaal zichtbaar.

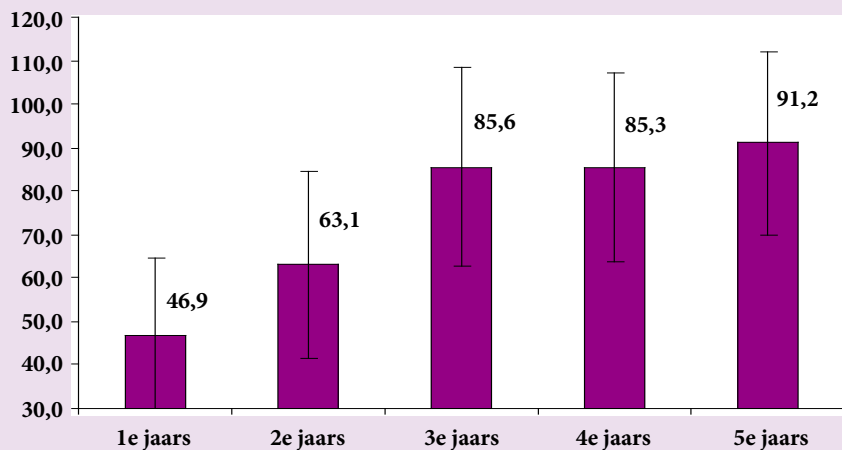
- a. Juist
- b. Onjuist
- c. Weet niet

4. Dit is een bariumonderzoek van de dunne darm. Het hier getoonde beeld past beter bij een maligniteit dan bij M.Crohn.



- a. Juist
- b. Onjuist
- c. Weet niet

RESULTATEN VOORTGANGSTOETS RADIOLOGIE



Gemiddelde goed-min-fout-scores per jaarcohort (toets van 13-10-2006).

Maar deze worden na de toets op grond van onderwijskundige statistische parameters opgespoord en verwijderd. De voortgangstoets beslaat alle deelgebieden van de radiologie en heeft een hoge betrouwbaarheid. De kwaliteit van de toets als geheel staat niet ter discussie.

3. Vijftien procent van de deelnemers heeft per definitie een onvoldoende.

Bij een normering waarbij de jaargroep als referentie wordt gebruikt, heeft altijd een zeker percentage van de deelnemers een onvoldoende.

Bij scores lager dan het jaargemiddelde minus 1 SD is dit ongeveer 15 procent. Hierin kunnen toevalsfactoren een rol spelen, onder meer uitgedrukt in de standaard meetfout. Een éénmalige onvoldoende hoeft dan ook geen probleem te zijn. Maar als een kandidaat een aantal keren op rij een onvoldoende scoort, is dat wel een betrouwbare indicatie van het niveau van zijn kennisontwikkeling in vergelijking met jaargenoten.^{4,5}

4. De deelgebiedsscores lopen achter.

De deelgebiedsscores worden bepaald op grond van de laatste (maximaal) drie toetsen die de kandidaat heeft afgelegd. Een onvoldoende deelgebiedscore is dus over langere tijd opgebouwd. Dat betekent dat de assistent dit resultaat kan zien aankomen en tijdig gericht kan studeren. Keerzijde is dat als de score eenmaal onvoldoende is, het ook langer duurt voordat deze is gecorrigeerd.⁵

5. Sommige assistenten behalen in de voortgangstoetsen slechte resultaten, maar functioneren in de praktijk goed.

Het beoordelen van aios op de werkvloer is moeilijk omdat harde criteria over het algemeen ontbreken. De opleiders baseren zich veelal op subjectieve indrukken. Als een assistent collegiaal is, over goede communicatieve vaardigheden beschikt, met iedereen goed kan opschieten en verder niet in negatieve zin opvalt, is hij al snel een goede assistent. Dit is echter geen garantie voor adequate vakinhoudelijke kennis. Goed professioneel gedrag compenseert niet voor een gebrekkig kennisniveau.

VERPLICHT

Hoewel deelname aan de voortgangstoets voor aios binnen de NVvR verplicht is, hebben de toetsuitslagen geen enkele formele consequentie. Het is aan de opleider om het resultaat van de toets als één van de parameters te betrekken bij de beoordeling van de competentieontwikkeling van de assistent. Van belang is dat een zekere consensus tot stand komt bij de opleiders over de interpretatie van de toetsresultaten en de bijsturing als assistenten consistent onvoldoende scores.

Ook Concilium en Onderwijscommissie kunnen beleid ontwikkelen, waarbij in eerste instantie de positieve stimulans de voorkeur verdient. Er wordt bijvoorbeeld overwogen om een diploma in te stellen, eventueel aangevuld met een cum laude-kwalificatie voor zeer goed presterende assistenten. Maar naar het zich nu laat aanzien, zal het behalen van het diploma niet noodzakelijk zijn voor de afronding van de opleiding radiologie.

Het instellen van een harde zakslaagrens is in de vervolgoopleidingen waarschijnlijk geen haalbare optie, mede

SAMENVATTING

- Toetsing is een belangrijk onderdeel van de modernisering van de medische vervolgoopleidingen.
- In de opleiding radiologie vindt sinds enkele jaren een halfjaarlijkse voortgangstoets plaats.
- Daarbij is onder meer gebleken dat een duidelijke en inzichtelijke rapportage van de toetsresultaten aan aios en opleiders van belang is.
- De opgedane ervaringen zijn mogelijk ook bruikbaar voor andere vervolgoopleidingen.

gezien de mogelijke juridische consequenties. Voor het vervolg van dit traject is het ook belangrijk welke positie de kennistoetsing inneemt in de landelijke herziening van de medische vervolgoopleidingen en in het beleid van het College voor de Beroepen en Opleidingen in de Gezondheidszorg.

dr. J.P.J. van Schaik,
radioloog, opleider UMC Utrecht

Dr. F.J.A. Beek, radioloog, lid examencommissie Nederlandse Vereniging voor Radiologie UMC Utrecht; dr. J.B.C.M. Puylaert, radioloog, voorzitter examencommissie Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag; prof. dr. F. Barkhof, radioloog, voorzitter onderwijscommissie Nederlandse Vereniging voor Radiologie, VUm; C. Haaring, databasemanagement bureau radiologie, UMC Utrecht; prof. dr. Th.J. ten Cate, medisch onderwijskundige, UMC Utrecht.

Correspondentieadres: j.p.j.vanschaik@umcutrecht.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

De literatuurlijst vindt u onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl/dezeweek.

Een voorbeeld van de voortgangstoets voor radiologen vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.



Vraag 1: B; vraag 2: A; vraag 3: B; vraag 4: B.
Antwoorden:

JAARKALENDER NVvR 2007/2008

2007

ALGEMENE VERGADERINGEN

(donderdag in aansluiting op SW-cursus)

15 november

BESTUURSVERGADERINGEN

1 oktober

5 november

10 december

VOORTGANGSTOETS

12 oktober

RADIOLOGENDAGEN

27-28 september, Rotterdam

SANDWICHCURSUS

13 t/m 16 november: Mammografie

SLUITINGSDATUM

INLEVEREN KOPIJ MEMORAD

15 oktober

CVB-VERGADERINGEN

19 september

21 november

2008

ALGEMENE VERGADERINGEN

(donderdag in aansluiting op SW-cursus)

24 januari, 19 juni, 20 november

VOORTGANGSTOETS

11 april

31 oktober

RADIOLOGENDAGEN

nog onbekend

SANDWICHCURSUS

22 t/m 25 januari Abdomen I

17 t/m 20 juni Cardio CT (Ede)

18 t/m 21 november Kinderradiologie

SLUITINGSDATUM

INLEVEREN KOPIJ MEMORAD

15 januari, 15 april, 15 juli en 15 oktober

Congressen en Cursussen

2007

19 september

Symposium SEH-arts: een vak apart.

www.sosg.nl

Ede

20 t/m 21 september

Workshop Cardiac CT. CardiacCT@lumc.nl

Leiden

20 t/m 23 september

32nd Annual Meeting ESNR.

www.aimgroup.it/2007/esnr/info

Genua

21 t/m 24 september

MRI in Practice.

www.aaedpro-edu.com/events.htm

Antwerpen

27 t/m 28 september

Nederlandse Radiologendagen.

nvr@radiologen.nl

Rotterdam

28 september t/m 3 oktober

Erasmus Course Central Nervous System II.

www.emricourse.org

Aken

4 t/m 5 oktober

Erasmus Course Cardiovascular MRI.

www.emricourse.org

Leiden

1 t/m 3 oktober

Annual Teaching Course International Cancer

Imaging Society. www.icimagingociety.org.uk

Brugge

2 oktober

Bestuur zoekt: ondernemende specialisten (m/v).

www.medilex.nl

Utrecht

4 oktober

Dag van de zorginkoop. www.medilex.nl

Soestduinen

4 t/m 6 oktober

16th Course on Paediatric Radiology. www.espr.org

Mainz

4 t/m 9 oktober

35th Annual Meeting NASCI (North American

Society for Cardiac Imaging). www.nasci.org

Washington

9 oktober

One size fits all? Werken met nieuwe BV's en andere rechtsvormen in Cure & Care.

www.medilex.nl

Zeist

11 oktober

KNMG-congres Opleiden voor Kwaliteit.

www.knmgcongres.nl

Utrecht

15 t/m 19 oktober

Erasmus Course Basic MRI Physics.

www.emricourse.org

Brussel

18 t/m 20 oktober

Borstkankerscreening: van analoog naar digitaal.

www.lrcb.nl/symposium

Nijmegen

18 t/m 20 oktober

ESCR Annual Scientific Meeting. www.escr.org

Rome

24 t/m 26 oktober

Introductory Course Coronary CT Angiography.

http://cme.hms.harvard.edu

Boston

13 t/m 16 november

Sandwichcursus Mammografie.

nvr@radiologen.nl

Utrecht

25 t/m 30 november

93rd Meeting RSNA. adrew@rsna.org

Chicago

13 t/m 14 december

Workshop Cardiac CT. CardiacCT@lumc.nl

Leiden

17 t/m 18 december

Praktische neuroanatomie en moderne brain imaging technieken (MRI, CT en PET).

www.paog.info

Amsterdam

2008

22 t/m 25 januari

Sandwichcursus Abdomen I. nvr@radiologen.nl

Utrecht

11 t/m 15 februari

Erasmus Course on Head & Neck MRI.

www.erasmus2008.com.pt

Lissabon

21 t/m 25 april

Entabeni Legend Lodges,

Zuid-Afrika

Workshop Hands-on Muskuloskeletal Ultrasound.

www.medipoint.be

Van de Sectie Juniorleden

Beste assistenten,

Hopelijk hebben jullie een goede en zonnige vakantieperiode achter de rug, hier of in het buitenland. Bij publicatie van deze MemoRad hebben we net (op 15 september jl.) de 5e Toshiba Golfdag achter de rug; daarover meer de volgende keer.

De **CenE Zeildag**, gehouden afgelopen 23 juni, was ook dit jaar weer geslaagd. Het is de sponsor zelfs gelukt om ook de weergoden gunstig te stemmen; van de voorspelde regen ontbrak ieder spoor, zie bijgaande foto's. Hopelijk was de te verwachten nattigheid niet de reden voor het bovengemiddeld hoge aantal no-shows... Voortaan in ieder geval graag van tevoren berichten over afwezigheid, want anders worden sponsorgelden onnodig verkwest!

Door de aanwezigen werd in de zonnestrallen genomen van het zeilen, de prachtige sloepen en het waterskiën, nadat menigeen wijzer van de lunch was weggegaan door een erg nuttige presentatie van CenE en onze ALV. Helaas moesten we afscheid nemen van Steven Kerssemakers als onze secretaris, maar gelukkig vonden we in Peter Kornaat (LUMC) een goede opvolger. Steven, nogmaals dank voor je inzet!

De borrels na afloop van de VGT's worden steeds drukker, een trend die we van harte toejuichen. Om de behoefte aan gezamenlijk vertier na een toch wel zware inspanning luister bij te zetten, zijn we, na vele positieve reacties op het plan, van zins om aansluitend op de VGT van **11 april 2008** een **feest** te houden voor alle assistenten.

Voor de organisatie hiervan hebben we zes enthousiastelingen bereid gevonden: Paulien van Dijk (Westeinde/AZM), Caroline Janssen (JBZ/UMCN), Jet Quarles van Ufford (Meander/UMCU), Leonard van Boven (AMC), Joris van Duijnhoven (MCA) en uit



Cool dudes. V.l.n.r.: Peter Kornaat, IJsbrand Zijlstra, Giorgos Karas, Maarten van der Wal, Rob van der Gaag.

het bestuur Bob Looij. Schroom niet om suggesties met hun of met ons te delen. Blokkeer in ieder geval ook de avond van **11/4/2008** maar vast in de agenda.

Natuurlijk zijn deze ontspannende activiteiten alleen maar mogelijk door wat ons bindt, de opleiding tot radioloog. We zullen ons als bestuur blijven inzetten om waar nodig die opleiding verder te verbeteren. Dat jullie input daarbij van het grootste belang is, mag duidelijk zijn. We willen jullie dan ook dringend verzoeken de **Elektronische Enquête** in te vullen die jullie recent ontvingen. Voor anonimiteit hebben we ons uiterste best gedaan, deze is gewaarborgd. Bovendien is dit een initiatief van het juniorenbestuur, er komt geen opleider aan te pas.

Voor vragen, suggesties en problemen kun je ons altijd op onderstaand adres mailen. ■

Collegiale en hartelijke groeten,

Het bestuur van de Sectie Juniorleden
juniornvr@gmail.com



Op naar avontuur. Voorin 2 instructeurs, achterin v.l.n.r. IJsbrand Zijlstra, Maarten van der Wal, Marijke Zuidwijk.

Nieuw werkveld - Spoedeisende Hulp Arts (SEH-arts)

De opleidingseisen, erkende opleidingsklinieken, juridische inbedding en andere contouren van het in Nederland nog vrij nieuwe specialisme SEH-arts worden steeds duidelijker zichtbaar voor de buitenwereld. Ook radiologen verzorgen in een aantal opleidingsklinieken een deel van hun opleiding. Waarschijnlijk zullen de meeste radiologen meer en meer met deze specialisten te maken krijgen. Voor verdere informatie kunt u terecht op www.sosg.nl, of op het door de Nederlandse Vereniging Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA) op 19 september in Ede georganiseerde symposium.

Mammacare

De mammapoli van het NKI-AvL heeft van het tijdschrift Libelle het gouden borstbeeld als 'beste mammapoli' van Nederland ontvangen. Het AvL is de eerste, Leiderdorp de tweede en het MC Alkmaar de derde wat de mammacare betreft, volgens de lezeressen van Libelle.

Verschillende weefsels met één scan in beeld



Veelzijdige CT SOMATOM Definition

Voor het eerst kan een CT automatisch onderscheid maken tussen verschillende soorten weefsels in één scan. Dat kan omdat de SOMATOM Definition uitgerust is met twee röntgenbronnen die parallel, met verschillende energielevels werken. Dankzij de syngo Dual Energy software kunnen botten en weefsels in één keer duidelijk en contrastrijk in beeld gebracht worden. Tot nu toe was dat alleen mogelijk met twee verschillende scans. Met deze doorbraak zijn diagnoses sneller en nauwkeuriger vast te stellen.

www.siemens.nl/medical

SIEMENS

Lucas Kingma, redacteur MemoRad 2000-2007 – uomo universale en gentleman



Van de vele gezichten van Lucas Kingma, radioloog, opleider, voorzitter NVvR, actief lid, manager, organisator (sandwich/AFIP) cursussen in binnen- en buitenland (Bali), en man achter de schermen, wil ik namens de redactie stilstaan bij zijn grote inzet voor MemoRad. Lucas Kingma wordt het eerst gemeld als redactielid in het nummer 2001/4. In dat jaar en de tijd daaraan voorgaand, bestond de redactie slechts uit twee man, te weten Roel van Dijk en Bernd Haberland. Met de komst van Lucas samen met Louis Meiss breidde de redactie zich geleidelijk uit tot uiteindelijk het huidige aantal van 8-9 leden.

Het is ondoenlijk een complete opsomming van de vele Ten Geleides, case reports en ingezonden stukken van de hand van Lucas te geven, maar enkele hoogtepunten mogen niet onvermeld blijven.

Met de komst van collega Kingma leerden we kennismaken met het verschijnen van themanummers. De eerste was meteen de vetste – 2004/1: een themanummer over onderwijs telde in katern 44 pagina's! Dat staat gelijk aan een gemiddeld MemoRad-nummer. Het themanummer Molecular Imaging staat ook op zijn naam; dit keer verdeeld over twee nummers, te weten 2007/3 en 2007/4.

De onderwerpen van zijn overige bijdragen behelzen o.a. de organisatie van de NVvR, interviews met belangrijke leden (Hans de Valois, Floris Sanders, Eduard Mooyaart, Arthur de Schepper, Albert Smeets – just to name a few).

De redactieraad herinnert zich ook de tomeloze inzet van Lucas en zijn ongelimiteerde bereidheid iedereen met raad en daad ter zijde te staan. Of het nu adviezen waren, welgemeende waarschuwingen of lap-

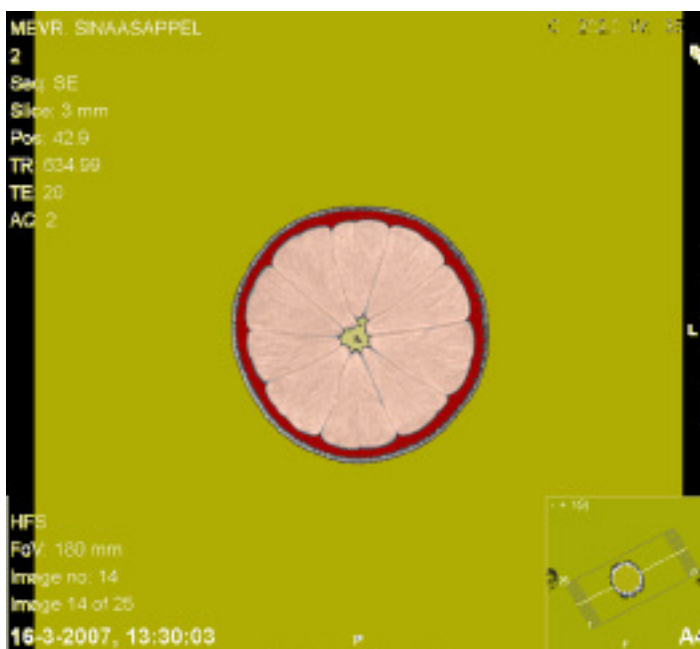
pen tekst; Lucas stond voor iedereen altijd klaar. Zeer decent trok hij zich als mederedacteur terug in het themanummer Commercie. Zelfs de schijn van belangenverstrengeling wilde hij voorkomen. Ook kijkt de redactieraad met genoeg terug op de levendige redactieraadvergaderingen waar Lucas opviel vanwege zijn vele creatieve ideeën.

Zeven jaren redacteurschap zijn een mooie periode om op terug te zien. Het bestuur van de NVvR wil namens de leden van de vereniging Lucas Kingma hierbij van harte danken voor zijn grote inzet!

Lucas zal wat MemoRad betreft gelukkig niet helemaal uit beeld verdwijnen: hij heeft toegezegd als redactieadviseur aan de zijlijn te blijven staan. ■

Paul R. Algra
namens bestuur NVvR

Uit het kookboek van het Catharina:



STELLINGEN

Carola van Pul, 2004 (TU Eindhoven)

Diffusion tensor imaging for the detection of hypoxic-ischemic injury in newborns

Promoveren is een wetenschappelijke ontgroening.

Lilian Meijboom, 2005 (Amsterdam, UvA)

Cardiovascular complications in patients with the Marfan syndrome

De hoeveelheid koffievlekken in een proefschrift bepaalt de werkelijke wetenschappelijke waarde ervan.



Fujifilm Digital Mammography System

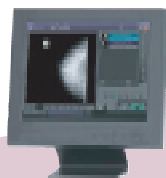
Digital breast imaging with superior quality and reliability.



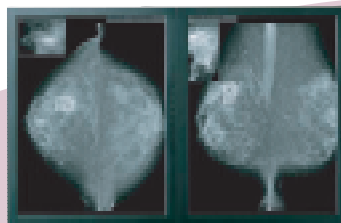
FCR Protect One



FCR Protect CS



CR Console



Synapse PACS Workstation



Drypix 4000



Drypix 7000

*FCRm is FDA approved
EUREF compliant*

*More information ?
Visit our website and discover all system specifications
FUJIFILM MEDICAL SYSTEMS BENELUX
TEL : +31 167-542542 • www.fujimsb.nl*

Harm van Tinteren

Assessing the value of ^{18}F FDG-PET in lung cancer: from theory to practice

Positronemissietomografie (PET) is een betrekkelijk nieuwe nucleair-geneeskundige beeldvormende techniek die het mogelijk maakt biochemische processen in weefsels zichtbaar te maken. Om die reden kan PET een complementaire rol spelen bij traditionele beeldvormende technieken zoals CT en MRI, die anatomische informatie opleveren.

Toen het VU medisch centrum in 1996 overging tot de aanschaf van een PET-scanner, werd besloten de klinisch-wetenschappelijke aandacht te richten op het identificeren van kosteneffectieve toepassingen in de klinische praktijk. Dit proefschrift biedt de theoretische ondersteuning voor dit proces en beschrijft de toepassing bij niet-kleincellige longkanker.

In *hoofdstuk 1* wordt een inleiding gegeven over de complexiteit van diagnosticeren en stadiëren in het algemeen en bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) in het bijzonder. In een recent cohortonderzoek, uitgevoerd in twee ziekenhuizen in de relevante geografische regio, werden tekortkomingen gevonden in de routinematige diagnostiek bij longkanker [1]. Bij bijna 50% van de geopereerde patiënten bleek de chirurgische interventie niet geslaagd vanwege niet verwijderbaar tumorweefsel, goedaardige aandoeningen of omdat de ziekte binnen een jaar terugkwam of de patiënt overleed in die periode. Tegelijkertijd lieten PET-studies ^{18}F -fluorodeoxyglucose als 'tracer' (FDG-PET) veelbelovende resultaten zien wat de accuratesse voor verschillende aspecten van NSCLC-stadiëring betreft [2]. Echter, betere

accuratesse betekent niet automatisch dat het klinisch bruikbaar is, dat wil zeggen dat het leidt tot betere diagnostiek en behandeling van patiënten en uiteindelijk tot betere uitkomsten [3].

Het evalueren van de waarde van een diagnostische test kan over het algemeen het best geschieden volgens een gefaseerd hiërarchisch proces, zoals in de literatuur beschreven door Fryback en anderen [4].

Een dergelijk proces omvat een vijftal niveaus: technische aspecten, zoals kwaliteit van de beelden en reproduceerbaarheid, meerwaarde op het diagnostisch inzicht, invloed op behandelingsbeslissingen, uitkomsten voor patiënten, en als hoogste niveau geldt een kosten-batenanalyse bij introductie van de nieuwe test. Het aantonen van effectiviteit op een bepaald niveau is een voorwaarde, maar is op zichzelf geen garantie voor effectiviteit op een hoger niveau.

Gegeven de veelbelovende resultaten van de accuratessestudies en geleid door het resultaat van een modelmatige studie naar de kosteneffectieve toepassing van de nieuwe test [5], waren wij van mening dat de toegevoegde waarde van FDG-PET het best kon worden bestudeerd door gelijktijdig het huidige diagnostische beleid te vergelijken met hetzelfde beleid, maar waar dan FDG-PET aan toegevoegd zou zijn. Om mogelijke verstoringen door verschillen in patiënt- of tumorkarakteristieken zo klein mogelijk te maken, leek een gerandomiseerde studie (RCT) de meest geschikte studieopzet.

Om het begrip ten aanzien van de potentiële invloed van PET op diagnostisch handelen en op behandelingsbeleid in de preoperatieve situatie van NSCLC te vergroten, hebben we eerst een 'clinical value'- of 'voor-na'-studie uitgevoerd (*hoofdstuk 2*) [6]. Met behulp van vragenlijsten werden artsen – gaande het diagnostisch proces – verzocht aan te geven wat hun diagnostische begrip was en welke behandelingsstrategie ze zouden volgen net voor, meteen na en drie maanden na het verkrijgen van de resultaten van de PET-scan. Patiënten, verdacht van NSCLC, werden naar het PET-centrum verwezen indien niet-invasieve testen een bepaald diagnostisch probleem, meestal van radiologische aard, niet hadden kunnen oplossen. Op basis van 164 patiënten liet de studie zien dat PET

een gunstige invloed had op het diagnostische begrip bij 84% van de patiënten en dat, volgens de klinici, PET het behandelingsbeleid in 50% in positieve zin had bepaald. Afstel van chirurgie op basis van PET werd het meest frequent gerapporteerd. PET bleek een sleutelrol te hebben gespeeld bij één op de vier patiënten in de studie.

Ten behoeve van het ontwerp van de diagnostische RCT voerden we een literatuuranalyse uit (in 1996 en herhaald in 2005) om andere diagnostische RCT's te vinden. In *hoofdstuk 3* worden de resultaten van die zoekactie gepresenteerd. We ontwikkelden een taxonomie van diagnostische RCT's op basis van de vergelijking binnen studies en de uitkomstmaten. De taxonomie maakte het mogelijk om eventuele veranderingen in de tijd, in uitkomstmaten in relatie tot de beeldvormende testen, te onderzoeken. De eerste zoekactie omvatte drie verschillende jaren over een tijdspanne van 1990 tot 2002. De tweede zoekactie was volledig gericht op studies waarbij MRI als diagnostisch instrument onderwerp van studie was, en omvatte de gehele periode van 1990 tot en met 2005. MRI kan worden beschouwd als de meest recente tomografische beeldvormende techniek vóór de komst van PET, en we verwachtten overeenkomsten in de evaluatiemethoden. Uit de specifieke zoekactie bleek dat het grootste deel van de gevonden studies betrekking had op het vergelijken van 'tracers' of technische uitvoeringskenmerken behorende bij een enkel diagnostisch instrument. Uiteindelijk konden we slechts 15 RCT's vinden waarin patiëntuitkomsten werden bestudeerd. De ziekte-indicaties varieerden van cardiovasculaire en gewrichts- en spierproblemen tot kanker. In de tweede zoekactie, die in totaal 16 jaar omvatte, vonden we 13 unieke RCT's waarin de waarde van MRI werd onderzocht. Vier van deze studies werden gepubliceerd in 2005 en vier in de periode van 2000 tot 2005. In drie van de 13 studies werden twee onderzoekstechnieken bij dezelfde patiënt toegepast. In de overige tien studies werden de patiënten willekeurig ver- ►

| | |
|-------|--|
| CT | computertomografie |
| CWU | conventional workup |
| D-RCT | diagnostic randomised controlled trial |
| FDG | fluorodeoxyglucose |
| IKA | Integraal Kankercentrum Amsterdam |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| NSCLC | non-small cell lung cancer |
| PET | positronemissietomografie |
| PLUS | PET in LUng cancer Staging |
| RCT | randomised controlled trial |

deeld over de beide strategieën. Op basis van de resultaten concluderen we onder andere dat, hoewel in veel literatuur aangehaald als optimale methode voor de evaluatie van diagnostische technieken, RCT's niet met regelmaat worden uitgevoerd. Daardoor ontbreekt in het algemeen het bewijs voor een (kosten)effectieve toepassing van beeldvormende technieken.

Omdat het literatuuronderzoek liet zien dat D-RCT's schaars zijn en zeker op het gebied van PET nog niet waren uitgevoerd, achtten we het van belang om het ontwerp en de logistiek van de studie te publiceren (*hoofdstuk 4*) [7]. De studie kreeg als acroniem de naam PLUS mee (PET in Lung cancer Staging). Om aan de studie deel te nemen moesten de patiënten aan een aantal criteria voldoen: zo moest onder andere sprake zijn van een verdenking op, of bewezen NSCLC op basis van klinische stadiëring (klinisch stadium I-III), en de patiënten moesten medisch opeelbaar en potentieel resectabel zijn naar het oordeel van de plaatselijk behandelend longarts. Net voordat een invasieve ingreep (diagnostisch of therapeutisch) aan de orde kwam, werden de patiënten willekeurig ingedeeld in de groep 'conventionele strategie' of 'conventionele strategie met PET-scan'. Veel aandacht werd besteed aan de definitie van het eindpunt. Als primair eindpunt werd gekozen voor het verschil in aantal 'onnodige of onterechte' chirurgische ingrepen (thoracotomieën) tussen beide groepen. Een thoracotomie werd onnodig of onterecht geacht indien er sprake was van: goedaardige aandoeningen, pathologisch bewezen mediastinale lymfeklieren (stadium IIIA-N2), stadium IIIB of hoger, exploratieve chirurgie of terugkerende ziekte of sterfte binnen één jaar na randomisatie. Het protocol vereiste pathologische bevestiging van beleidsbepalende PET-positieve verdachte laesies. Naast secundaire eindpunten als morbiditeit en duur van het diagnostisch proces werd een kostenanalyse gepland. De studie werd zodanig ontworpen dat met 95% zekerheid een absoluut verschil van 25% in het aantal thoracotomieën zou kunnen worden vastgesteld (met onderscheidend vermogen van 90%), uitgaande van 45% onterechte thoracotomieën in de huidige situatie (zoals uit het vooronderzoek was gebleken). Analyses zouden worden uitgevoerd volgens het 'intention-to-diagnose' principe (patiënten worden in de analyses meegenomen bij de groep waar ze volgens randomisatie aan toebehoren).

In één enkel jaar werden 188 patiënten uit negen verschillende ziekenhuizen in de studie opgeno-

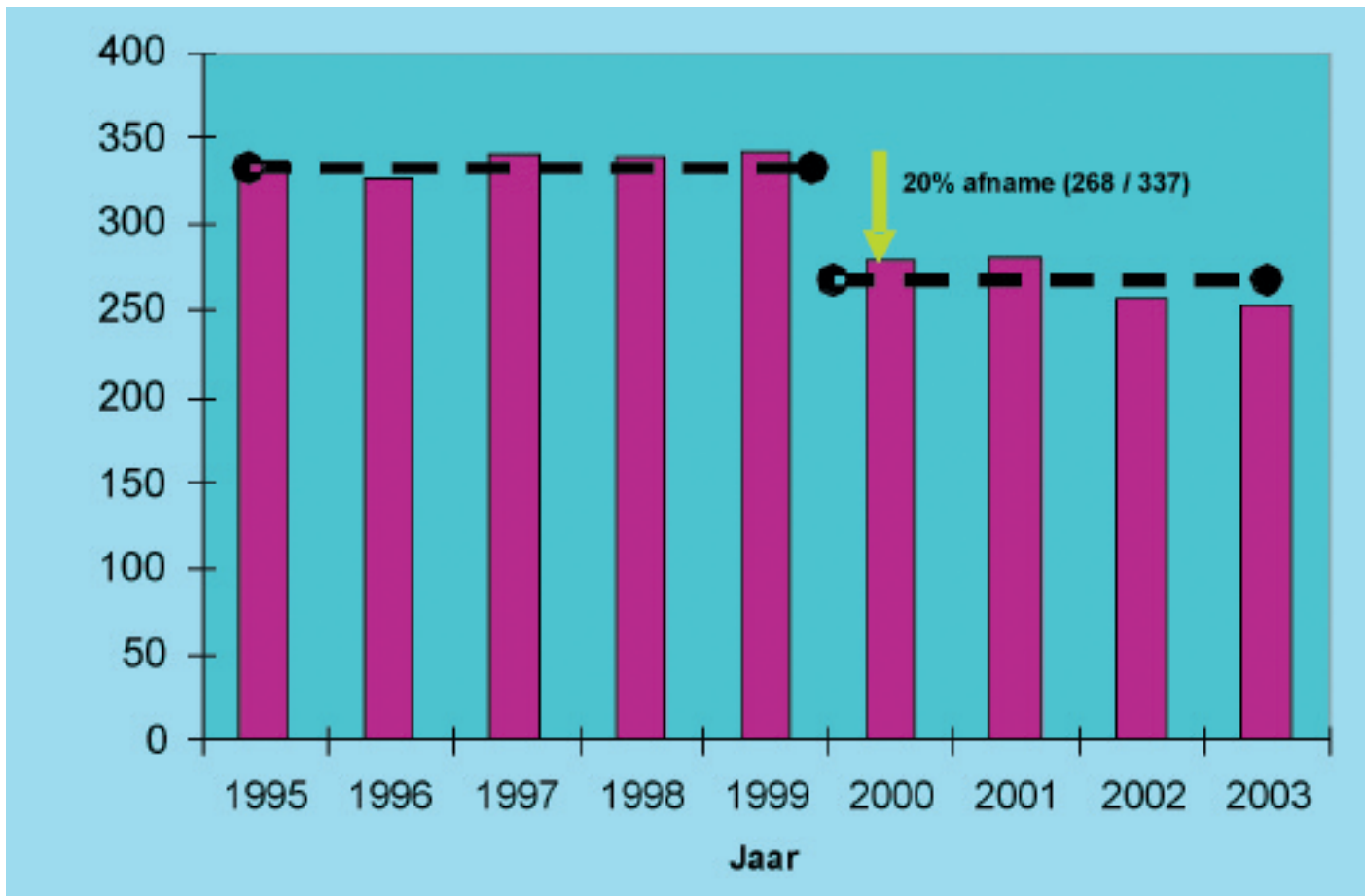
men [8]. Gegevens uit de kankerregistratie van de IKA-regio suggereren dat dit aantal overeenkomt met 65% van de potentieel beschikbare populatie in dat jaar. 96 patiënten werden ingedeeld in de 'conventionele strategie'-groep (CWU) en 92 in de 'conventionele + PET'-groep (*hoofdstuk 5*). In beide groepen had 70% van de patiënten een stadium I- of II-ziekte. Een significant kleiner deel van de patiënten in de CWU+PET-groep onderging een onterechte thoracotomie in vergelijking met de CWU-groep. De relatieve afname bedroeg 51% ($p=0,003$) en de absolute afname 20% (41% van de thoracotomieën in de CWU-groep bleek onterecht). Dit resultaat betekent dat op elke vijf patiënten die een PET-scan ondergaan één onterechte thoracotomie wordt voorkomen. In 81% van de gevallen suggereerde PET terecht het doen van een thoracotomie en in 71% om er terecht van af te zien. Het belangrijkste effect van PET was het tonen van meer ziekte, ofwel een hoger stadium.

Tegelijkertijd met de medische gegevens werden gegevens over kosten verzameld. Onder kosten werden gerekend alle invasieve en niet-invasieve testen (inclusief PET), longoperaties en het aantal dagen ziekenhuisverblijf. De kosten werden berekend op individuele basis en op ziekenhuisniveau. De kosten met betrekking tot PET omvatten personele kosten, afschrijvings- en onderhoudskosten, materiaal (FDG) en overhead. De kostprijs van een PET-scan varieerde van 736 tot 1588 euro, afhankelijk van het type ziekenhuis en de FDG-beschikbaarheid (*hoofdstuk 6*) [9]. In de 'CWU'-groep bedroegen de gemiddelde kosten per patiënt 9573 euro en in de CWU+PET-groep 8284 euro. De belangrijkste kostenpost bleek het aantal hersteldagen in het ziekenhuis na chirurgie. Uit sensitiviteitsanalyses, op basis van variaties in de effectiviteit van PET (betrouwbaarheidsintervallen uit de PLUS-studie), bleek dat de resultaten van de kostenanalyse robuust zijn in het voordeel van PET. In aanvulling op de kostenanalyse van de PLUS-studie onderzochten we drie scenario's waarbij verschillende parameters van PET en de ziekenhuissituatie werden gevarieerd. In een 'dure' variant werd uitgegaan van PET in een universitaire setting, met FDG-productie ter plekke en PET-scans voor zowel klinische als onderzoeksdoeleinden. Als een 'goedkope' variant werd de situatie gekozen van een algemeen ziekenhuis waar twaalf klinische PET-scans per dag kunnen worden gemaakt en de FDG van elders wordt betrokken. De 'tussen-in'-variant vertegenwoordigde een groot regionaal ziekenhuis waar FDG ter plekke beschikbaar is, acht PET-scans per dag worden gemaakt en slechts beperkt onderzoek wordt verricht. Alle scenario's, uitgaande van de puntschatting van de effectiviteit van PET, vielen gunstig uit voor PET. Alleen bij de minste effectiviteit van PET (één onterechte operatie voorkomen tegen 14 PET-scans) in de

duurste variant (universiteit) bleek de conventionele aanpak goedkoper (namelijk 542 euro).

Niet alle experts onderschrijven de noodzaak voor randomisatie bij diagnostische studies [10]. Onnodig gebruik van middelen en ethische bezwaren worden zelfs gebruikt als argumenten tegen het doen van RCT's. Dit zette ons ertoe aan om onze ideeën over het nut en de noodzaak van gerandomiseerd diagnostisch onderzoek uiteen te zetten (*hoofdstuk 7*) [11]. Samenvattend stellen wij dat de mate waarin een patiënt uiteindelijk voordeel heeft bij het toepassen van een diagnostisch instrument (in termen van iatrogene toxiciteit of verbetering in overleving) het best kan worden onderzocht door gelijktijdige vergelijking met de bestaande klinische praktijk zonder dat daar onrealistische of niet-verifieerbare aannames voor hoeven te worden gemaakt. De meest efficiënte strategie daartoe is, om de patiënten willekeurig te verdelen over de conventionele strategie met of zonder de nieuwe diagnostiek, waardoor bekende en deels onbekende maar bepalende factoren evenwichtig worden verdeeld en de test als enige variabele overblijft. Daarnaast is het van belang om voldoende patiënten in de studie op te nemen. Het opzetten van gerandomiseerde studies brengt bovendien andere voordelen met zich mee die niet zozeer met het randomiseren zelf te maken hebben, maar met intrinsieke factoren als transparantie, doordat een duidelijk protocol aan de studie ten grondslag ligt, en het opstellen van hypothesen met bijbehorende berekeningen voor de steekproefgrootte. De twee gerandomiseerde studies met FDG-PET bij longkanker laten zien dat dergelijke pragmatische RCT's uitvoerbaar zijn. In de PLUS-studie werden 188 patiënten, met stadium I-III, in één jaar geïncludeerd. In de POORT-studie, waarbij de rol van FDG-PET vroeg in het diagnostische traject werd gepositioneerd ter mogelijke vervanging van andere testen, werden in minder dan twee jaar tijd 465 patiënten aangemeld [12]. Het feit dat FDG-PET in die tijd nog weinig beschikbaar was heeft mogelijk wel bijgedragen aan dit succes.

Hoofdstuk 8 is een totaaloverzicht van onze ervaringen aanzien van de evaluatie van de kosteneffectiviteit van FDG-PET voor verschillende indicaties. Het vormt een raamwerk dat in grote lijnen de hiërarchische aanpak volgt voor de waardebeoordeling van diagnostische studies, zoals eerder hierboven beschreven. Het startpunt van onze studies was de geconstateerde inefficiëntie bij conventionele diagnostiek, waarbij de betere accuratesse van FDG-PET, zoals gesuggereerd, winst zou kunnen opleveren. Het retrospectieve cohortonderzoek toonde de aard van de problematiek en betekende een belangrijke motivering voor de klinici om aan verder onderzoek mee



Figuur 1: Aantal longsecties voor en na implementatie van richtlijnen met betrekking tot het gebruik van PET bij NSCLC in 2000. De IKA-regio, waar de richtlijn werd geïntroduceerd, bestrijkt 2,6 miljoen inwoners (Bron: Kankerregistratie IKA, Visser O. Aantal longsecties in de IKA regio, maart 2005).

te werken. De 'aanloop'-studie naar de klinische waarde van PET vormde de leercurve voor diagnostici en behandelaars. Uiteindelijk droegen de opeenvolging en samenhang van de studies bij aan een vruchtbare samenwerking, wat naar onze mening de RCT's en het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen in de regio ten goede kwam. Uit gegevens van de IKA-regio blijkt dat met de komst van de PET-scanner in de regio het absolute aantal longsecties met 20% is afgenomen (Figuur 1)[13]. Dit is geheel in overeenkomst met de resultaten uit de PLUS-studie. ■

Amsterdam, 13 december 2006

Dr. H. van Tinteren, biostatisticus

Nederlands Kanker Instituut en IKA, Amsterdam

Promotoren:

prof.dr. M. Boers, klinisch epidemioloog

prof.dr. G.J.J. Teule, nucleair-geneeskundige

Copromotor:

prof.dr. O.S. Hoekstra, nucleair-geneeskundige

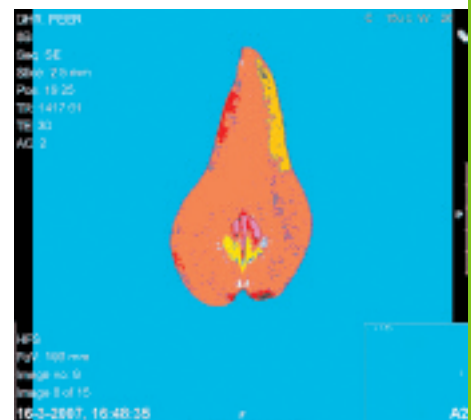
Literatuur

1. Herder GJ, Verboom P, Smit EF, et al. Practice, efficacy and cost of staging suspected non-small cell lung cancer: a retrospective study in two Dutch hospitals. *Thorax* 2002;57:11-4.
2. Flynn K, Adams E. Technology assessment: positron emission tomography. *Original Report*, 1996.

3. Freedman LS. Evaluating and comparing imaging techniques: a review and classification of study designs. *Br J Radiol* 1987;60:1071-81.
4. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11:88-94.
5. Verboom P, Herder GJ, Hoekstra OS, et al. Staging of non-small-cell lung cancer and application of FDG-PET. A cost modeling approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:576-85.
6. Herder GJ, Tinteren H van, Comans EF, et al. Prospective use of serial questionnaires to evaluate the therapeutic efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in suspected lung cancer. *Thorax* 2003;58:47-51.
7. Tinteren H van, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Toward less futile surgery in non-small cell lung cancer? A randomized clinical trial to evaluate the cost-effectiveness of positron emission tomography. *Control Clin Trials* 2001;22:89-98.
8. Tinteren H van, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388-93.
9. Verboom P, Tinteren H van, Hoekstra OS, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET in staging non-small cell lung cancer: the PLUS study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1444-9.
10. Valk PE. Do we need randomised trials to evaluate diagnostic procedures? *Against*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:132-5.

11. Tinteren H van, Hoekstra OS, Boers M. Do we need randomised trials to evaluate diagnostic procedures? *For*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:129-31.
12. Herder GJ, Kramer H, Hoekstra OS, et al. Traditional versus up-front [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol* 2006;24:1800-6.
13. Tinteren H van, Hoekstra OS, Smit EF, Boers M. The implementation of PET in non-small-cell lung cancer in the Netherlands. *Clin Oncol* 2006;18:156-7.

Uit het kookboek van het Catharina:



MRI van atherosclerose

Identificatie en kwantificatie van plaquecomponenten in de halsslagader



VINCENT CAPPENDIJK

Onderzoek doen is ontzettend leuk, dat is zeker. Dat dit proefschrift niet afgerond is zonder bloed (van de netjes geopereerde patiënten), zweet en tranen (van de promovendus en wellicht de promotoren en copromotoren), dat is ook zeker.

Ergens in november 2002 was ik ervan overtuigd de chirurgie vaarwel te zeggen voor een mij passender vak, de radiologie. Na een korte zomervakantie in Brazilië ben ik in het hele land gaan solliciteren. Tot mijn schrik kreeg ik binnen een week zes keer het bericht dat ik 'in portefeuille' terecht was gekomen. Hiertoe besloot ik deze klinieken, waaronder Maastricht, te bellen. In Maastricht zou er pas over zes maanden een vacature zijn. Een dag later werd ik gebeld dat er wel op korte termijn plaats was voor een onderzoeker met uitzicht op de opleiding. Ik ben vertrokken naar Maastricht om te praten, en tot op heden niet meer teruggekeerd (edoch niet vermist).

| | |
|-------|--|
| CARIM | Cardiovascular Research Institute Maastricht |
| MRI | magnetic resonance imaging |
| TFE | turbo field echo |
| USPIO | ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide |

ATHEROSCLEROSE

Atherosclerose is een aandoening aan de arteriële vaatwanden die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit. De vaatwandveranderingen beginnen al op jeugdige leeftijd en nemen toe met de jaren. Deze vaatwandveranderingen kunnen zich ontwikkelen tot gevorderde atherosclerotische plaques, die meestal eerst excentrisch groeien zonder vaatvernauwing te veroorzaken. Dit is een belangrijk gegeven, omdat uit eerdere publicaties over dit onderwerp is gebleken dat een hoog percentage van de cardiovasculaire syndromen, zoals herseninfarct en hartinfarct, ontstaat in slagaders met geen of milde vaatvernauwing. Daarnaast zijn er in de laatste vijftien jaar steeds meer pathologische studies verschenen die aantoonden dat bepaalde plaquekenmerken in grote mate geassocieerd zijn met cardiovasculaire syndromen.

In vergevorderde atherosclerotische plaque is de intima veranderd; ze bestaat uit vetrijke substanties, bloed en ontstekingscellen (macrofagen), samen het atheroom genoemd ('lipid-rich necrotic core'). Het atheroom is bedekt door een dikkere structuur, de fibreuze kap, bestaande uit onder andere fibroblasten, myofibroblasten en lagen collageen, en is uiteindelijk weer bedekt door een laag endotheel. Het scheuren van de fibreuze kap wordt beschouwd als een van de meest cruciale stappen in het ontstaan van acute cardiovasculaire syndromen.

Op dit moment wordt de indicatie voor operatief of interventieradiologisch ingrijpen bij vaatpatiënten met een plaque in de halsslagader bepaald door de symptomatologie van de patiënt en de mate van vaatvernauwing. De beeldvormende technieken, zoals nu gebruikt in de klinische praktijk, zijn gericht op het vaststellen van de mate van vernauwing van de slagader. Er zijn momenteel geen goede reproduceerbare en non-invasieve testen om atherosclerotische plaquecomponenten te identificeren en kwantificeren. Het afbeelden van plaque kan mogelijk leiden tot een betere selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij invasieve dan wel preventieve therapie.

MRI is bij uitstek een interessante beeldvormende modaliteit waarmee kennis over de plaquemorpho-

gie kan worden verworven. MRI bezit de eigenschappen die nodig zijn voor adequate afbeelding van atherosclerotische plaque, zoals een hoge contrast-resolutie, een hoge spatiale resolutie en tevens goede reproduceerbaarheid. In dit proefschrift is onderzocht of bij mensen met MRI belangrijke plaquekenmerken kunnen worden geïdentificeerd en gekwantificeerd. Hiervoor zijn meer dan honderd patiënten met een vernauwing van de halsslagader van meer dan 70% onderzocht.

IDENTIFICATIE VAN BLOED IN DE PLAQUE

In hoofdstuk 2 is een onderzoek beschreven over de mogelijkheid om met MRI bloedingen in een plaque af te beelden. Een plaquebloeding moet immers beschouwd worden als risicovol, omdat bloed in de plaque de atheromateuze kern kan stimuleren tot groei. Voor aanvang van onze studies werd in alle publicaties over dit onderwerp beschreven dat MRI de plaquebloeding niet goed kon identificeren. In deze publicaties werd gebruikgemaakt van zogenaamde spin-echo-technieken. Eén publicatie van Moody en collega's beschreef dat dit wel lukte met een T1-gewogen (T1w) turbo field echo (TFE) MRI-techniek. De spatiale resolutie in de studie van Moody was beperkt, en bovendien werd geen één-op-één-vergelijking gemaakt van de MRI-beelden met de gouden standaard, de histologie. De TFE MRI-techniek is een gradiënt-echotechniek, waarbij een beter contrast ontstaat tussen de plaquebloeding en de directe omgeving. In onze studie werd de spatiale resolutie verhoogd naar 0,39x0,49 mm, waarmee kleinere gebiedjes met bloed gedetecteerd kunnen worden. De belangrijkste resultaten van de studie waren dat de bevindingen van twee beoordelaars van de MRI-beelden goed overeenkwamen en dat deze beoordelaars meer dan 80% van de histologisch bewezen plaquebloedingen detecteerden. Deze T1w TFE-techniek heeft daarmee potentie om risicovolle atherosclerotische plaques te detecteren.

ONTWIKKELING VAN GESTANDAARDISEERDE MRI-BEOORDELING VAN PLAQUECOMPONENTEN

In hoofdstuk 3 wordt een onderzoek beschreven over de identificatie van diverse plaquecomponenten door

middel van een systematische analyse van verschillende MR-beelden. Elke MR-weging geeft beelden met specifieke contrasteigenschappen, wat in belangrijke mate kan helpen om de diverse plaquecomponenten te differentiëren. Een nadeel is dat hierdoor een overvloed aan data ontstaat (vijf beelden van elk niveau van de plaque), wat snel tot verwarring kan leiden. Hoewel verschillende andere onderzoeksgroepen de waarde van *ex vivo* en *in vivo* 'multisequence' MRI hebben beschreven voor de identificatie van plaquecomponenten, geven deze publicaties geen duidelijkheid over welke combinaties van MR-wegingen het beste gebruikt kunnen worden voor specifieke plaquecomponenten. Daarom hebben wij zelf een algoritme ontwikkeld voor de identificatie van de verschillende plaquecomponenten (kalk, lipide kern, plaquebloeding, fibreus weefsel en het atheroom (lipid-rich necrotic core, gedefinieerd als de som van lipide kern en bloeding) met een logistisch regressiemodel. Het algoritme differentieert kalk, lipide kern, plaquebloeding en fibreus weefsel in drie vaste stappen, waarbij elke stap de optimale MR-wegingscombinatie weergeeft voor een specifieke component. Tevens werd voor elke combinatie van MR-wegingen het bijbehorende afkappunt bepaald (signaalintensiteit). De analyse werd bovendien zowel kwantitatief als kwalitatief uitgevoerd, waarbij gefocust is op het atheroom. Het atheroom wordt beschouwd als een indicator van de risicovolle plaque en kan met ons algoritme worden geïdentificeerd met hoge sensitiviteit en specificiteit (93% en 96% respectievelijk 76% en 100% voor de kwalitatieve en kwantitatieve analyse). De kwalitatieve analyse was zeker zo goed als de kwantitatieve analyse, terwijl de kwantitatieve analyse veel tijdrunder was. Daarom wordt de kwalitatieve analyse aanbevolen voor nieuwe studies.

KWANTIFICATIE VAN DE GROOTTE VAN HET PLAQUEATHEROOM (LIPID-RICH NECROTIC CORE)

In hoofdstuk 4 wordt een studie beschreven waarin onderzocht is hoe nauwkeurig MRI de grootte van het plaqueatheroom kan kwantificeren. In deze studie werd gebruikgemaakt van het multisequentie-algoritme uit hoofdstuk 3. Omdat andere onderzoekers reeds een hoge sensitiviteit en specificiteit (beide 84%) hadden aangetoond voor de *identificatie* van atheroom met alleen T1w TFE-beelden, werd in deze studie ook onderzocht hoe nauwkeurig de atheroomgrootte kan worden *gekwantificeerd* met alleen T1w TFE (Figuur 1). De huidige opinie is dat een groter atheroom een hoger risico geeft van trombo-embolische complicaties. De precieze hoeveelheid atheroom geassocieerd met een verhoogd risico is echter onbekend.

In deze studie kwantificeerden twee onafhankelijke MR-beoordeelaars de atheroomgrootte in plaque in de halsslagader, geblindeerd voor de gouden standaard, de histologie. Zij waren het in hun beoordeling in hoge mate met elkaar eens, alsook met zichzelf bij een tweede onafhankelijke beoordeling een aantal maanden later. Dit gold zowel voor de multisequentiebeoordeling alsook voor de T1w TFE-beoordeling. Er was een hoge correlatie tussen MRI en histologie voor atheroomgrootte. De sensitiviteit en specificiteit voor atheroomgrootte waren op zijn minst 70% voor een uiteenlopende reeks van histologische afkappunten.

Een belangrijk gegeven is dat de T1w TFE-beelden veel sneller gemaakt zijn (minder dan vier minuten) dan de vijf MR-wegingen van het multisequence protocol (25 minuten). Verder is niet alleen de scantijd voor T1w TFE korter, maar ook de beoordeeltijd aanzienlijk korter en eenvoudiger. Kwantificatie van atheroomgrootte met T1w TFE-beelden zal dus makkelijker in de dagelijkse praktijk te implementeren zijn. Toekomstige studies die alleen geïnteresseerd zijn in de kwantificatie van atheroomgrootte, kunnen hun MR-protocol beperken tot alleen T1w TFE-beelden, omdat dit een techniek is die hiervoor zowel nauwkeurig, betrouwbaar als snel is.

VERGELIJKING VAN SYMPTOMATISCHE EN ASYMPTOMATISCHE PATIËNTEN MET MRI

In hoofdstuk 5 is een studie beschreven waarin werd onderzocht of de atheroomgrootte gemiddeld hoger is in plaques van symptomatische patiënten dan in plaques van asymptomatische patiënten.

Uit grote gerandomiseerde klinische onderzoeken is gebleken dat patiënten met een hooggradige vernauwing in de halsslagader én symptomen hiervan, een verminderd risico van een herseninfarct hebben als

ze zich laten opereren aan de vernauwing (endarteriëctomie). Echter, het is ook uitgezocht dat een groot aantal van deze patiënten (80% van de symptomatische patiënten met een hooggradige vernauwing) de eerste drie jaar sowieso geen groot herseninfarct krijgt met alleen conservatieve therapie.

Deze studie was een initiële studie om uit te zoeken of de kwantificatie van atheroomgrootte met T1w TFE-beelden geschikt is om de relatie te bestuderen tussen atheroomgrootte en het herseninfarct. Hiervoor moet T1w TFE verschil tussen de groepen kunnen aantonen.

Drie MR-beoordeelaars, geblindeerd voor alle klinische informatie, hebben onafhankelijk van elkaar een grote hoeveelheid plaques van symptomatische en asymptomatische patiënten beoordeeld en vonden zeer consistente resultaten (hoge intra- en interreader-correlaties). Zij scoorden significant grotere atheroomgrootte in plaques van symptomatische patiënten vergeleken met asymptomatische patiënten.

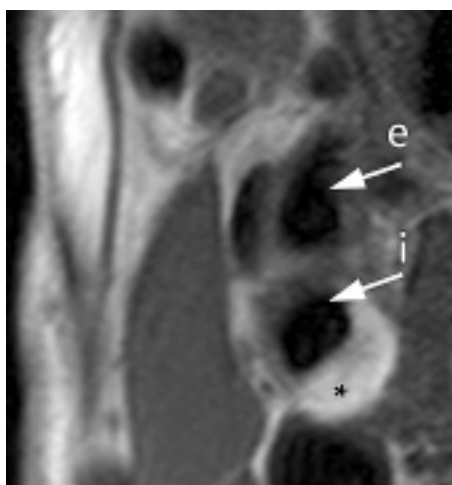
Vervolgstudies zijn gerechtvaardigd en moeten onderzoeken of de atheroomgrootte zoals wij die kwantificeren, daadwerkelijk geschikt is als extra parameter voor de inschatting van de kans op het herseninfarct. Ook heeft onze methode potentie om atheroomgrootte te onderzoeken in relatie tot de tijd en in relatie tot therapie met behulp van seriële MRI.

ONTSTEKING IN DE PLAQUE

In hoofdstuk 6 is een studie beschreven waarin onderzocht is of ultrakleine superparamagnetische deeltjes van ijzeroxide (ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide, USPIO) opgenomen worden in plaques in de halsslagader van mensen. Ook is onderzocht of de MR-signaalintensiteit verandert na toediening van USPIO.

Het is erg belangrijk om ontsteking in de plaque te bestuderen, omdat atherosclerose wordt beschouwd als een ontstekingsziekte. Eén van de kenmerken van een risicovolle plaque is de overvloed van macrofagen (macrofagen zijn de opruimcellen van het afweersysteem). MRI van macrofaag-rijke plaques betekent beeldvorming op cellulair niveau en is, met de op dit moment beschikbare klinische MRI-scanners, een enorme uitdaging.

In onze studie werd aangetoond dat USPIO's hoofdzakelijk opgenomen werden in macrofagen van zogenaamde geruptureerde plaque (dat



Figuur 1. Transversale MR-afbeelding (T1w TFE) van de a. carotis-bifurcatie. i=interna, e=externa. Het gebied met hoge signaalintensiteit (*) in de interna correspondeert met atheroom (lipid-rich necrotic core).



Figuur 2 (niet uit mijn proefschrift). CT-snede van een patiënt die geopereerd werd voor een longtumor (tumor niet op deze snede). Peroperatief kreeg (tot op heden asymptomatische) patiënt cardiale ischemie waardoor de operatie vroegtijdig afgebroken werd. Op deze preoperatieve CT-snede is duidelijk kalk (pijl) in de coronairarterie zichtbaar; mogelijk had dit een reden kunnen zijn voor een preoperatief consult cardioloog.

wil zeggen: ruptuur van de fibreuze kap) of bijna geruptureerde plaque. De opname van USPIO's zorgde voor een significante MR-signaaldaling in de vaatwand op zogenaamde T2*-gewogen MR-beelden, gemaakt 24 uur na intraveneuze toediening van de USPIO's. Onze studie is wereldwijd de eerste studie die resultaten publiceerde over de opname van USPIO in plaque in de halsslagader van mensen.

CONCLUSIES

Uit de verschillende studies beschreven in dit proefschrift wordt geconcludeerd dat MR-beeldvorming met alleen T1w TFE-beelden een accurate, reproduceerbare en snelle manier biedt om het risicovolle atheroom te kwantificeren in plaque gelegen in de halsslagader.

Tevens wordt geconcludeerd dat MRI de potentie heeft de relatie te bestuderen tussen de grootte van het atheroom en de kans op het herseninfarct, omdat met T1w TFE-beelden gemiddeld een significant groter atheroom gevonden werd in plaque van symptomatische patiënten vergeleken met plaque van asymptomatische patiënten.

Ons multisequence MR-algoritme bevatte vijf MR pulse sequences (T1w TFE, PDw TSE, T2w TSE, T1w TSE en partieel T2w TSE) waarmee een nauwkeurige kwantificatie mogelijk was voor de hoeveelheid fibreuze weefsel, echter niet voor de hoeveelheid kalk. Ons algoritme was niet in staat de lipide kern te differentiëren van plaquebloeding. De kwantificatie van de atheroomgrootte was met multisequence MRI even goed als met T1w TFE alleen.



t = 0



t = 6 maanden



t = 12 maanden

Figuur 3 (niet uit mijn proefschrift). Driemaal een CT-snede door het abdomen op hetzelfde niveau van dezelfde patiënt, maar steeds met zes maanden tussenpoos. De atherosclerotische plaque in de abdominale aorta ondergaat evidente verandering in de tijd. De reden hiervan is niet bekend.

Een overvloed aan macrofagen in een plaque (plaqueontsteking) is een ander kenmerk van een risicovolle plaque. Uit onze studie met USPIO blijkt dat macrofagen zich hoofdzakelijk ophopen in geruptureerde of bijna geruptureerde plaque in de halsslagader. Wij toonden aan dat USPIO's opgenomen worden in deze macrofagen en dat dit leidde tot focaal signaalverlies op de T2* MR-beelden van de plaque.

De resultaten van de studies in dit proefschrift kunnen belangrijk zijn voor de klinische praktijk,

omdat MRI een niet-invasieve techniek is die de risicovolle kenmerken van atherosclerotische plaque kan identificeren en kwantificeren.

Toekomstige studies worden aanbevolen om de relatie tussen deze risicovolle kenmerken van plaque in de halsslagader, zoals het atheroom en plaqueontsteking, en het optreden van een herseninfarct te onderzoeken en ook de effecten van therapie op plaqueprogressie en regressie.

Uiteindelijk moet onderzocht worden of onze MRI-technieken leiden tot een betere patiëntenselectie, dat wil zeggen: een nauwkeurigere inschatting of een patiënt baat heeft bij operatie of stenting van de atherosclerotische halsslagader.

PLAQUE-FETISJISME

Mijn MRI-onderzoek heeft nu nog geen toepassing in de dagelijkse praktijk, maar ik ben ervan overtuigd dat het afbeelden van plaque belangrijk gaat worden in de cardiovasculaire geneeskunde.

Niet in mijn proefschrift, maar wel in MemoRad... Atherosclerotische plaques zijn zeker al zichtbaar in de dagelijkse praktijk en kunnen mogelijk reeds het klinisch beleid beïnvloeden (Figuur 2; *niet in mijn proefschrift!*). Tevens toon ik u een voorbeeld van imponerende atherosclerotische vaatwandveranderingen, die u reeds in de dagelijkse praktijk kunt waarnemen (Figuur 3; *niet in mijn proefschrift!*).

DANK

Dit werk was onmogelijk geweest zonder mijn promotoren professor Jos van Engelshoven en professor Mat Daemen, mijn copromotoren dr. Eline Kooi en dr. Sylvia Heeneman.

CORRESPONDENTIE

vince2hawaii@hotmail.com

Maastricht, 23 maart 2007

Dr. V.C. Cappendijk

academisch ziekenhuis Maastricht

Promotoren:

Prof.dr. J.M.A. van Engelshoven, radioloog (azM)

Prof.dr. M.J.A.P. Daemen, patholoog (CARIM, Maastricht)

Copromotoren:

Mw. dr. M.E. Kooi

Mw. dr. S. Heeneman

Cerebral perfusion territories

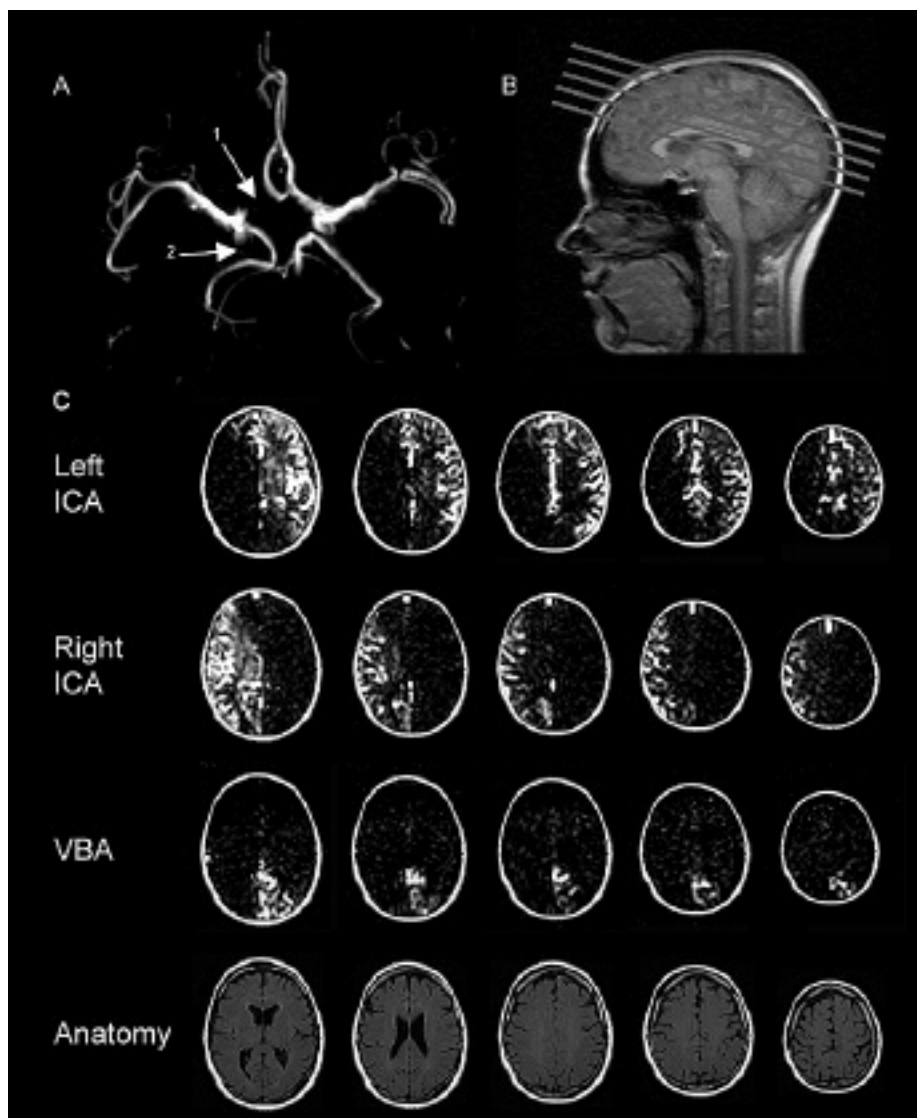


PETER JAN VAN LAAR

De mogelijkheid om de stroomgebieden van de hersenvaten af te beelden is voor veel klinische toepassingen van belang. In het geval van acute ischemie kan de weergave van de individuele stroomgebieden de collaterale bijdrage aan de penumbra laten zien en helpen om te differentiëren tussen een trombo-embolische en hemodynamische oorzaak van de ischemie. Daarnaast kan een schets van de territoria met een duidelijke afbeelding van de individuele stroomgebieden van de hersenvaten ook gebruikt worden om de afkomst van een embolie te bepalen.

Bij chronische cerebrovasculaire ziekten kan de identificatie van de stroomgebieden helpen om de bijdrage van de individuele collaterale vaten te evalueren, in het bijzonder bij patiënten met extracraniale vernauwing of afsluiting van de halsvaten. Meer kennis van de cerebrale stroomgebieden zou verschillen in klinische uitkomsten tussen patiënten kunnen verklaren en de behandelingsopties voor zowel acute ischemie als chronische cerebrovasculaire ziekten kunnen uitbreiden. In dit proefschrift brengen wij de mogelijkheden van selectieve arteriële spin labeling (ASL) MRI aan het licht voor het afbeelden van de stroom-

gebieden van de hersenvaten (Figuur 1). Het optimaliseren van selectieve ASL MRI-technieken voor het afbeelden van de cerebrale stroomgebieden heeft de afgelopen decennia geresulteerd in verscheidene methoden en een groeiend aantal klinische toepassingen. Wij beschrijven de mogelijkheden van ASL MRI en laten het belang zien van informatie over de stroomgebieden in het bestuderen van de cerebrale circulatie bij zowel patiënten met als zonder vernauwing of afsluiting van de halsvaten. ▶

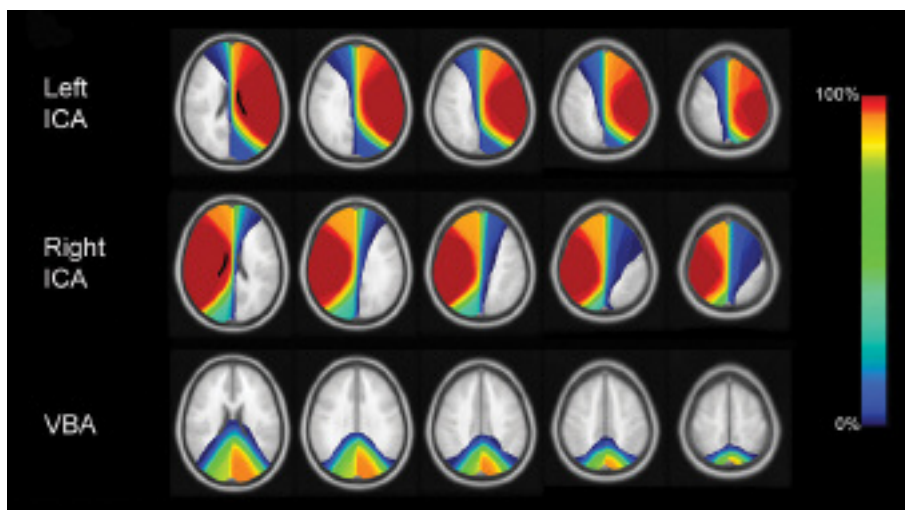


Figuur 1. Voorbeeld van ASL MRI-afbeeldingen bij een gezonde vrijwilliger. (a) TOF MRA van de cirkel van Willis met afwezig A1-segment van de rechter a. cerebri anterior en met foetale variant van de rechter a. cerebri posterior. (b) Locatie van de vijf ASL MR imaging slices. (c) ASL MRI-stroomgebieden van de a. carotis interna links, a. carotis interna rechts en de a. basilaris.

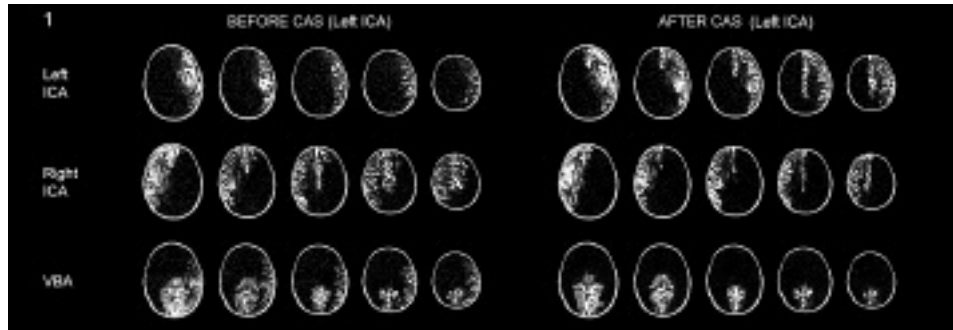
- ASL arteriële spin labeling
- CT computertomografie
- DSA digitale subtractieangiografie
- DWI diffusion weighted imaging
- MRI magnetic resonance imaging
- TOF time-of-flight

CEREBRALE STROOMGEBIEDEN

In een grote populatie zonder vernauwing of afsluiting van de halsvaten laten wij zien dat er grote interindividuele variabiliteit in stroomgebieden is (Figuur 2), en dat deze variatie vooral veroorzaakt wordt door anatomische varianten van de cirkel van Willis. De bevinding dat de configuratie van de cirkel van Willis de omvang van de cerebrale stroomgebieden sterk beïnvloedt lijkt van belang, omdat ongeveer de helft van alle gezonde controles een anatomische variant, zoals de afwezigheid van het A1-segment van de arteria (a.) cerebri anterior of een foetale a. cerebri posterior. Bovendien bestaan er vele intermediaire varianten van de cirkel van Willis, waarbij selectieve ASL de bijdrage van elk vat aan de regionale hersendoorbloeding laat zien. De anatomische variabiliteit van de cerebrale vasculatuur veroorzaakt interindividuele verschillen in stroomgebieden van de hersenvaten en kan de mogelijkheden van de cerebrale circulatie om te compenseren voor vernauwing of afsluiting van de halsvaten beperken. Behalve de grote variabiliteit op het niveau van de cirkel van Willis, bestaat er grote variatie op het niveau van de vaten in de nek (bijvoorbeeld 30% prevalentie van hypoplasie van de a. vertebralis). In geval van een ernstige stenose of occlusie zullen de interindividuele verschillen in de morfologie van de vaten in de nek (niveau 1) en de cirkel van Willis (niveau 2) direct invloed hebben op de stroomgebieden van de hersenvaten (niveau 3). De combinatie van de ernst van de stenose en de vasculaire anatomie zal bepalen in welke mate de cerebrale vasculatuur de mogelijkheid heeft effectieve collateralen te ontwikkelen om te compenseren voor ernstige vernauwing of afsluiting van de halsvaten.



Figuur 2. De ASL MRI-stroomgebieden van de linker a. carotis interna, rechter a. carotis interna en a. basilaris van een grote populatie zonder cerebrovasculaire ziekten (n = 115) laten zien dat er grote interindividuele variabiliteit in stroomgebieden bestaat. Rood = 100% van alle personen laten perfusie zien in dit hersengebied; groen = 50% van alle personen laten perfusie zien in dit hersengebied.



Figuur 3. Veranderingen in stroomgebieden van de linker a. carotis interna, rechter a. carotis interna en a. basilaris bij een 56-jarige man met een symptomatische stenose in de linker a. carotis interna na stentplaatsing in de linker a. carotis interna.

CEREBRALE STROOMGEBIEDEN BIJ PATIËNTEN MET CEREBROVASCULAIRE ZIEKTEN

Wanneer selectieve ASL MRI wordt toegevoegd aan bestaande MRI-protocollen, kan dit waardevolle hemodynamische informatie opleveren in specifieke patiëntpopulaties met cerebrovasculaire ziekten, zoals patiënten met een vernauwing of afsluiting van de a. carotis interna. Wij vonden bij patiënten met een symptomatische afsluiting van een a. carotis interna, dat het stroomgebied van de a. cerebri media aan de kant van de afsluiting vooral wordt voorzien door de a. basilaris, terwijl de contralaterale a. carotis interna belangrijk is voor het stroomgebied van de a. cerebri anterior. Daarnaast is selectieve ASL MRI geschikt voor niet-invasieve follow-up van patiënten na vasculaire interventies, zoals een carotis-stentplaatsing en een carotis-desobstructieoperatie (Figuur 3). Wij laten zien dat bij patiënten met een symptomatische ernstige vernauwing van de a. carotis interna een stentplaatsing op dezelfde wijze resulteert in een normalisatie van de territoriale verdeling als een operatie.

Momenteel is intra-arteriële digitale subtractieangiografie (DSA) de standaard voor het visualiseren van de vaatboom in de hersenen en voor het afbeelden

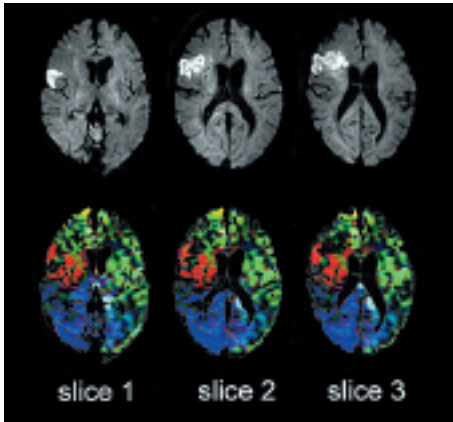
van de collaterale bloedstroom in de cirkel van Willis en de leptomenigeale collateralen aan het breinoppervlak. Intra-arteriële DSA levert voortreffelijke informatie op over de aanwezigheid van collateralen en laat tegelijkertijd de meest distale arteriae van een collateraal zien. Intra-arteriële DSA verschaft echter geen informatie over de weefseldoorbloeding, en om alle collateralen af te beelden is een invasieve selectieve katheterisatie van drie vaten nodig.

In de toekomst is selectieve ASL MRI mogelijk in staat om diagnostische intra-arteriële DSA in bepaalde patiëntpopulaties te vervangen. Bij patiënten met een symptomatische afsluiting van de a. carotis interna en een ernstige vernauwing in de a. carotis externa aan de zijde van de afsluiting bijvoorbeeld, kan kennis over de actuele bijdrage van de a. carotis externa, verkregen met ASL MRI, helpen bij de selectie van patiënten die het meeste baat hebben bij een desobstructie van de ipsilaterale a. carotis externa. Wij vonden dat bij patiënten met een symptomatische afsluiting van de a. carotis interna, focale hersengebieden sterk afhankelijk zijn van de bijdrage van de a. carotis externa aan de weefseldoorbloeding, zelfs bij patiënten met beperkte aanwezigheid van a. carotis externa-collateralen op intra-arteriële DSA.

ALGEMENE DISCUSSIE

De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift zijn tweeledig. Ten eerste laten wij zien dat de stroomgebieden van de hersenvaten aanzienlijk variabel zijn. Ten tweede blijkt dat de variatie in stroomgebieden vooral wordt veroorzaakt door anatomische varianten van de cirkel van Willis, door vernauwing of afsluiting van de halsvaten, of door een combinatie van beide.

De cerebrale stroomgebieden worden in het algemeen als invariabel beschreven. Vele standaardatlassen en tekstboeken laten schematische tekeningen zien van de 'normale' territoriale verdeling [1-8]. De meeste van deze tekeningen zijn gebaseerd op combinaties van onderzoek post mortem en veronderstellen een symmetrische en een te verwaarlozen



Figuur 4. Patiënt met acute cerebrale ischemie en een a. carotis interna-occlusie aan de rechterzijde. Bovenste rij: DWI MRI laat ischemisch infarct zien in de rechter temporale hemisfeer. Onderste rij: De afbeeldingen van de stroomgebieden gemaakt met ASL MRI laten de bijdrage zien van de individuele collaterale vaten (rechter a. carotis externa en linker a. carotis interna) aan het gebied rondom het infarct.

Rood = stroomgebied van de rechter a. carotis externa; groen = stroomgebied van de linker a. carotis interna; blauw = stroomgebied van de a. basilaris.

variabele territoriale verdeling. Recent lieten Van der Zwan en collegae een grote variatie in de cerebrale vasculaire territoria zien [9,10]. De grote variatie in stroomgebieden van de grote hersenvaten in dit proefschrift lijkt in overeenstemming te zijn met de resultaten van Van der Zwan. Echter, Van der Zwan onderzocht de territoria van de a. cerebri anterior, a. cerebri media en a. cerebri posterior boven het niveau van de cirkel van Willis. In tegenstelling tot Van der Zwan tonen de in-vivo stroomgebieden in dit proefschrift aan dat de variabiliteit van de stroomgebieden van de halsvaten vooral wordt bepaald door de anatomische variatie op het niveau van de vaten in de nek en op het niveau van de cirkel van Willis. Wij vonden dat de variatie in de stroomgebieden relatief klein is voor personen met eenzelfde morfologie van de cirkel van Willis en vaten in de nek. Hoewel Van der Zwan bijzondere aandacht heeft besteed aan de onderzoekstechniek (o.a. gelijktijdig opspuiten van vaten) onder gestandaardiseerde omstandigheden, zou de niet-fysiologische hersendoorbloedingverdeling in deze post-mortem studies de verschillen in stroomgebieden mogelijk kunnen verklaren.

De bevinding dat de configuratie van de cirkel van Willis een sterke invloed heeft op de verdeling van de cerebrale stroomgebieden lijkt van belang, omdat 65% van de algemene populatie een anatomische variant van de cirkel heeft [11]. Behalve grote variatie op het niveau van de cirkel van Willis laten onze resultaten zien dat de aanwezigheid van een ernstige vernauwing of afsluiting op het niveau van de slagaders in de hals, verstrekkingse consequenties heeft voor de verdeling van de cerebrale stroomgebieden. Ernstige verstopping van de halsslagaders wordt van 8% in de algemene populatie [12] tot 30% bij patiën-

ten met symptomatische hersenischemie gevonden [13]. Bij patiënten met vernauwing of afsluiting van de halsvaten zullen de interindividuele verschillen in vasculaire anatomie op het niveau van de cirkel van Willis direct de verdeling van de stroomgebieden van de grote hersenvaten bepalen.

CONCLUSIES

De grote variabiliteit van de cerebrale territoriale verdeling die dit proefschrift laat zien heeft belangrijke implicaties voor de klinische diagnostiek en behandeling van ischemie (Figuur 4).

Artsen die acute ischemie overwegen te behandelen gebruiken bijvoorbeeld vaak anatomische CT- of MR-beelden om te bepalen of de infarctering is ontstaan door een embolie of door hypoperfusie [14,15]. De resultaten van dit proefschrift tonen echter aan dat noch de aangedane territoria, noch de aard van de ischemie nauwkeurig kunnen worden gediagnosticeerd op basis van dergelijke anatomische beelden.

Schematische tekeningen van de cerebrale stroomgebieden die momenteel gebruikt worden zijn gebaseerd op standaardatlassen en geven daarom geen zekerheid over de verdeling van de territoria bij de individuele patiënt. Om de locatie van een stroomgebied nauwkeuriger te weten moet men haar visualiseren. We concluderen dat de wisselwerking tussen ernst van vernauwing, meervoudig vaatlijden en vasculaire anatomie de locatie en de uitbreiding van de cerebrale stroomgebieden bepaalt. Om bij individuele patiënten focale hersenlaesies te relateren aan cerebrale stroomgebieden is kennis van de territoriale verdeling essentieel. ■

Utrecht, 4 september 2007

Dr. P.J. van Laar,

Afdeling Radiologie UMCU

Promotor:

Prof.dr. W.P.Th.M. Mali, afdeling Radiologie UMCU

Copromotoren:

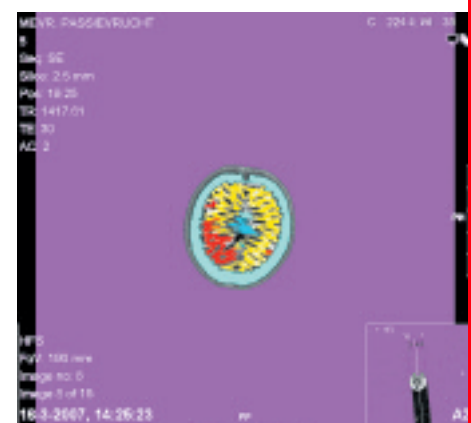
Dr. J. van der Grond, afdeling Radiologie LUMC

Dr. J. Hendrikse, afdeling Radiologie UMCU

Literatuur

- 1 Duret H. Recherches anatomiques sur la circulation de l'encephale. Arch Physiol Norm Pathol 1874;60-90:316-53.
- 2 Beevor CE. The cerebral arterial supply. Brain 1908;30:403-25.
- 3 Salamon G. Atlas of arteries of the human brain. Paris: Sandoz editions, 1971.
- 4 Berman SA, Hayman LA, Hinck VC. Correlation of CT cerebral vascular territories with function: 3. Middle cerebral artery. AJR Am J Roentgenol 1984;142:1035-40.
- 5 Hayman LA, Berman SA, Hinck VC. Correlation of CT cerebral vascular territories with function: II. Posterior cerebral artery. AJR Am J Roentgenol 1981;137:13-9.
- 6 Berman SA, Hayman LA, Hinck VC. Correlation of CT cerebral vascular territories with function: I. Anterior cerebral artery. AJR Am J Roentgenol 1980;135:253-7.
- 7 Damasio H. A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories. Arch Neurol 1983;40:138-42.
- 8 Kretschmann HJ, Weinrich W. Neuroanatomy and cranial computed tomography. Stuttgart: George Thieme, 1986.
- 9 Van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CAF, Dujovny M, Dragovic L. Variability of the territories of the major cerebral arteries. J Neurosurg 1992;77:927-40.
- 10 Van der Zwan A, Hillen B, Tulleken CAF, Dujovny M. A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories. Stroke 1993;24:1951-9.
- 11 Krabbe Hartkamp MJ, Grond J van der, Leeuw FE de, et al. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. Radiology 1998;207:103-11.
- 12 Fine Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. Neurology 1994;44:1046-50.
- 13 Zhu CZ, Norris JW. Role of carotid stenosis in ischemic stroke. Stroke 1990;21:1131-4.
- 14 Liebeskind DS. Collateral circulation. Stroke 2003; 34:2279-84.
- 15 Provenzale JM, Jahan R, Naidich TP, Fox AJ. Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy. Radiology 2003;229:347-59.

Uit het kookboek van het Catharina:



Zitten de nieuwe schoenen goed?

Deze foto werd gemaakt door de heer Lars van Nigtevegt te Huissen in het museum te Wismar (Duitsland).

Tot in de jaren vijftig hadden veel schoenwinkels een fluoroscoop, een eenvoudig röntgenapparaat waarmee vooral jeugdige klanten graag hun schoenen lieten aanmeten (bron: Mieke van Baarsel, LUMC).

Ingezonden door dr. R. van Dijk Azn.



GEZOCHT

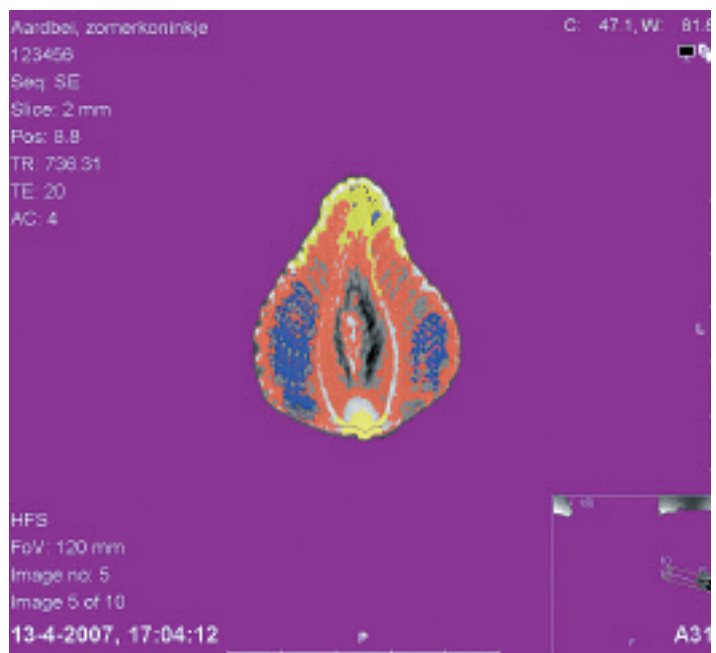
Tips & Trucs van lezers via e-mail memorad@radiologen.nl

Dubbele registratie

Word radioloog in Nederland, volg dan een jaar stage Nucleaire Geneeskunde in Duitsland, laat u daar als radioloog-nucleair-geneeskundige registreren en laat dit erkennen in Nederland, zodat u ook in Nederland uw dubbele registratie binnen hebt (uiteraard géén garantie dat alle ambtelijke molens dit daadwerkelijk toelaten).

Ingezonden door Rob Maes

Uit het kookboek van het Catharina:



LRCB opfrisscreening

Komt u binnenkort op de RSNA in Chicago, het mammasymposium in San Antonio of de volgende ECR in Wenen, boek dan snel een ticket voor de populaire sessies van het Nijmeegs Landelijk Referentie Centrum Borstkanker (LRCB) over screeningsmammografie, voordat ze volgeboekt zijn. Dan kunt u met een collega een serie screeningsfoto's bekijken en over de eventueel gemaakte fouten discussiëren met prof.dr. Roland Holland, patholoog, en Hennie Rijken, directeur LRCB.

Leerzaam voor beginners, maar ook prima als korte opfriscursus voor patroonherkenning. Aangezien ik in mijn assistententijd samen met wijlen Jan Hendriks en de inmiddels gepensioneerde Daan Dronkers een kort onderzoek deed, kreeg ik de gelegenheid het studiemateriaal in Nijmegen nog eens door te nemen.

Radiologen die het LRCB bezoeken voor de cursus tot screeningsradioloog kunnen onder meer de 120 screeningscasus en hun score na afloop bekijken en uitleg krijgen over het aantal fout-positieven en fout-negatieven. Ook kunnen zij 500 casus van de 'optimalisatiestudie' bekijken, sets mammografieën van twee screeningsrondes, waarna men zijn eigen mening vormt, en daarna na doorklikken bij de volgende foto al dan niet ziet of men met een niet-maligniteit, occulte tumor of een al dan niet retrospectief eerder zichtbare tumor van doen had. Gezien de relatief hoge frequentie van tumoren in deze sessie moet je uitkijken niet te veel als verdacht te gaan benoemen. Sommige zijn gemakkelijk, maar na een aantal bijna-instinkers ga je steeds beter op de rand van de foto letten. Gemiddeld bekijkt een radioloog er 250-300 op een dag, waarbij je in de bijliggende map de documentatie over de

casus kunt bekijken. Maar als je het doet als opfriscursus, zoals ondergetekende, kun je er puur voor het trainen van patroonherkenning ook in een sneltreinvaart doorheen, met alleen nalezing als je de tumor niet gezien hebt, die dan gelukkig bijna altijd occult blijkt te zijn. Waarschijnlijk vanwege de lage resolutie van deze 500 ingescande casus, die de beoordeling van microkalk veel minder accuraat maakt, ligt het accent in de serie op densiteiten. Maar desondanks is tien jaar na de mij toen gegunde drie weken mammografie in het LRCB een dagje patroonherkennings-opfrissing met retrospectoscoop weer zeer leerzaam!

Gezien het programma valt alleen daarom al het LRCB-symposium in Nijmegen (18-20 oktober; zie Congressen, p. 26) aan te bevelen.

Rob Maes

Tips & Trucs

Literatuur

Onder meer vanwege de rol van de radioloog bij complicaties interessant:

Letselschadeclaims als gevolg van galwegletsel bij een (laparoscopische) cholecystectomie.

P.R. de Reuver, E.A.J. Rauws, J.S. Laméris, et al. Ned Tijdschr Geneesk 4 aug. 2007;1732-6.

Hetzelfde NTvG-nummer bevat hierover nog artikelen over bijkomende juridische verzekeringstechnische kanttekeningen (blz. 1709-15).

Volgens onderzoek uit het Catharina Eindhoven worden door double-reading door radioloog en laborant samen 7% meer tumoren in de mammascreening gevonden, zodat men dit volgens persberichten daar gaat invoeren.

Additional double reading during mammographic screening by radiological technicians: impact on screening performance parameters.

Duijm LE Groenewoud JH Fracheboud et al. J Natl Canc Inst 2007 jul 24.

Heet van de naald

Reliable high-speed coronary computed tomography in symptomatic patients.

Weustink AC, Meijboom WB, Mollet NR, et al. J Am Coll Cardiol 2007;50:786-94.

Treatment of hypertension from renal artery entrapment by percutaneous CT-guided botulinum toxin injection into diaphragmatic crus as alternative to surgery and stenting.

Bilici A, Karcaaltincaba M, Ilica AT, et al. AJR 2007;189:W143-5.

MRI follow-up of posttraumatic bone bruises of the knee in general practice.

Boks SS, Vroegindewij D, Koes BW, et al. AJR 2007;189:556-62.

Internet

Gratis software voor nucleaire geneeskunde PACS:

http://bidmc.harvard.edu/default.asp?leaf_id=13580

Gratis software voor analyse/display fMRI:

<http://afni.nimh.nih.gov/>

MRI-Basics gepresenteerd door Walter Kucharczyk e.a. tijdens RSNA/ISMRM:

http://www.sunnybrook.ca/files/RESH_DBP_Spin_gymnastics.pdf

The free medical imaging resource:

<http://www.radiologywiki.org/wiki>

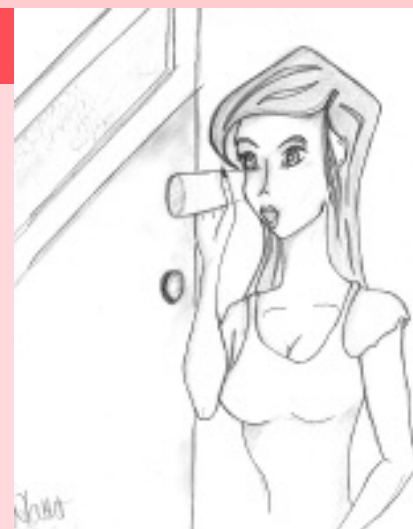
Rapport Gezondheidsraad: Risico's van blootstelling aan ioniserende straling:

Zie NetRad

White paper of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Society of Radiology (ESR) on multimodality imaging:

www.myesr.org/cms/website.php?id=/en/media/MultimodalityImaging.htm

Tante Bep



Illustratie: Walter Pierre Du Toit Vroegop

2007

| Per | Wie | Van | Naar |
|-------|----------------------------|------------------------|--|
| Jan | Cor van der Meiden | Diaconessen Meppel | Pensioen |
| april | Cees Versteeg | Atrium Heerlen | Pensioen |
| april | Roy Vliegen | AZ Maastricht | Atrium Heerlen |
| april | Hidde Hora Adema | Waterland Purmerend | Pensioen |
| april | F.M. Boon | Waterland Purmerend | Pensioen |
| april | J. Fooij | Waterland Purmerend | Pensioen |
| mei | Hans Mink | MC Alkmaar | Pensioen |
| mei | Joost Govaert | Twenteborg Almelo | Bethesda Hoogeveen |
| juni | Stephanie Meens | | |
| | -Koreman | Atrium Heerlen (aios) | Atrium Heerlen (staf) |
| juni | Ruud Aarts | Den Bosch | MC Rijnmond-Zuid |
| juni | Erik Stassen | Perth Australië | Isala Zwolle CDC |
| juni | Cornelia Schaefer-Prokop | AMC Amsterdam | 30% Meander A'foort 60% AMC Amsterdam |
| juli | Otto Schade | Rode Kruis Beverwijk | Pensioen |
| juli | Frits Bisschoff | Drachten | Pensioen |
| aug | Jeroen Affourtit | AZ Maastricht | Drachten |
| aug | Shahrokh Eshgi | VUmc | UMCGroningen |
| sept | Teun Hoek | Amphia Breda | Pensioen |
| sept | Caroline Henkelman | Erasmus | Rijnland Leiderdorp |
| sept | Diane Mouwen | MC Rijnmond Zuid | Fellow Nieuwegein |
| sept | Nina Klemetsö | MC Alkmaar | Rode Kruis Beverwijk |
| sept | Paulien van Dijk | MCH Den Haag | azM Maastricht |
| okt | Rob de Vries | Dordrecht | * |
| okt | Klaas Staal | VUmc Amsterdam | Zelfst. Diagn. Centrum |
| okt | George Ziedses des Plantes | Deventer | UMCN St Radboud |
| nov | Tjeerd Zwaga | Kennemer Haarlem | Antonius Sneek |
| dec | Erik Tetteroo | Jeroen Bosch Den Bosch | Amphia Breda |

2008

| | | | |
|-------|------------------|---------------------|-----------------------|
| jan | Roy de Jong | UMC Groningen | Diaconessen Meppel |
| jan | Ben Zuidema | Bethesda Hoogeveen | Pensioen |
| jan | Allard Olthof | UMC Groningen | Bethesda Hoogeveen |
| jan | Ton van der Klis | MC Alkmaar | Pensioen |
| jan | Rob van der Rijt | Catharina Eindhoven | Franciscus Roosendaal |
| jan | Berith Kemps | UMC Utrecht | VUmc |
| maart | Maarten Braat | Delft | Curaçao |
| maart | Vanessa Williams | AZ Nijmegen | Horacio Oduer Aruba |

* Interview met Rob de Vries in MemoRad 2007-4

Wenken voor auteurs

MemoRad is een van de uitgaven van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie, naast NetRad (www.radiologen.nl, www.nvvr.net), het Jaarboek met de ledenlijst en EduRad (met samenvattingen van de Sandwichcursussen).

MemoRad dient om de doelstellingen van de NVvR te verwezenlijken, namelijk het bevorderen van de Radiologie en de belangen van de leden. MemoRad moet dan ook een podium zijn voor nieuwe ontwikkelingen, discussies en verder voor alles wat er leeft binnen de NVvR. Hoewel het accent ligt op het verenigingsleven, de leden en maatschappelijke ontwikkelingen, zijn ook wetenschappelijke artikelen welkom.

Daarnaast wordt aandacht geschonken aan inaugurele redes, afscheidscolleges, recent verschenen proefschriften, congresagenda etc.

Eindverantwoordelijk voor de inhoud is de secretaris van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie.

AANKLEDING VAN ARTIKELEN

Om van MemoRad een aantrekkelijk blad te maken en tevens het verenigingsleven te stimuleren, vragen wij aan de auteurs om op de volgende wijze mee te werken aan de artikelen.

1. Verzin een pakkende, uitdagende titel
2. Stuur een (pas)foto mee
3. Vermeld onder de titel roepnaam en achternaam
4. Geef zelf een aanzet voor tussenkopjes om de structuur van het artikel te accentueren
5. Vermijd lange zinnen en onnodig gebruik van niet-Nederlandse terminologie
6. Vermeld onder het artikel:
 - 6.1. titel(s), alle voorletters en achternaam
 - 6.2. belangrijkste (beroepsmatige) bezigheid, bijvoorbeeld radioloog, neuroradioloog, emeritus-radioloog, etc.
 - 6.3. voor het artikel relevante functies, bijvoorbeeld voorzitter CvB
 - 6.4. instituut waar auteur werkzaam is: naam en plaatsnaam
 - 6.5. correspondentieadres

Belangrijk: **GEEN ACCENTUEREN** aanbrengen in de tekst zoals vet, onderstreept en cursief, en maak uitsluitend gebruik van **ÉÉN LETTERTYPE** en **LETTERGROOTTE**.

INZENDEN VAN KOPIJ

Kopij dient digitaal te worden aangeleverd, bij voorkeur per e-mail naar memorad@radiologen.nl. Het alternatief is het opsturen van een diskette naar het bureau van de NVvR (Postbus 1988, 5200 BZ 's-Hertogenbosch).

ILLUSTRATIES

Illustraties en foto's kunnen per post worden opgestuurd indien geen gedigitaliseerde versie voorhanden is. Illustraties dienen te zijn genummerd en voorzien van naam van de auteur en indicatie van de bovenzijde. Foto's mogen niet beschadigd worden door bijvoorbeeld paperclips.

Onderschriften worden op een aparte pagina vermeld in de tekst.

Waar nodig dient de auteur bij de eigenaar van het auteursrecht om toestemming te vragen voor reproductie van de figuren.

LITERATUURVERWIJZINGEN

In de tekst worden verwijzingen aangegeven met arabische cijfers tussen vierkante haken: [1]. Deze nummers corresponderen met de opgave in de literatuurlijst. Deze lijst wordt onder het kopje 'Literatuur' geplaatst aan het eind van de tekst.

De literatuurlijst is opgesteld volgens de Vancouver-methode. Na het cijfer volgen namen en voorletters. Indien er meer dan zeven auteurs zijn worden alleen de eerste zes genoemd en vervolgens et al. Vervolgens de volledige titel van de publicatie, naam van het tijdschrift volgens de Index Medicus met het jaartal, jaargangnummer, gevolgd door de eerste en laatste bladzijde. Bij handboeken volgen na de naam van de redacteur de titel, plaats, uitgever en jaar van publicatie.

VOORBEELDEN:

1. Wit J de, Hein P. Nieuwe ontwikkelingen in radiologie op Nederlandse zeeschepen. Ned Tijdschr Geneeskd 2000;126:13-8.
2. Ruyter MA de. Kosmische straling. In: Nelson B, red. Handboek stralingshygiëne. Rotterdam: Hulst, 2001.

Colofon

MemoRad is een uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie en verschijnt viermaal per jaar in een oplage van 1600 exemplaren. Het tijdschrift wordt toegezonden aan alle leden van de vereniging alsmede aan een selecte groep geïnteresseerden.

MemoRad staat onder redactionele verantwoordelijkheid van de secretaris van de NVvR.

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm, of op welke andere wijze ook, zonder voorafgaande toestemming van de Vereniging.

ISSN 1384-5462

De redactie is niet aansprakelijk voor de inhoud van onder auteursnaam opgenomen artikelen en van de advertenties.

REDACTIE MEMORAD/NETRAD

Aan deze uitgave hebben meegewerkt:

Dr. P.R. Algra, Heiloo (hoofdredactie)

F.W.H. Brouwer, Wassenaar (NetRad)

R.H. Cohen, Amsterdam

B.W. Haberland, Naarden (eindredactie)

Dr. L.M. Kingma, 's-Gravenhage

R.M. Maes, Schagerbrug (coördinatie)

REDACTIEADVISEUR

Dr. R. van Dijk Azn, Arnhem

REDACTIE EN BUREAU VAN DE NVvR

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Postbus 1988, 5200 BZ 's-Hertogenbosch

tel.: (0800) 023 15 36 of (073) 614 14 78, fax: (073) 614 20 45

e-mail: memorad@radiologen.nl – nvvr@radiologen.nl

internet via www.radiologen.nl of www.nvvr.net

Advertentietarieven op aanvraag bij de NVvR.

BASISONTWERP

Misteli Belevingscommunicatie, Amsterdam

VORMGEVING EN DRUK

Los GMP, Naarden

EURAD CONSULT

EUROPEAN
TELERADIOLOGY
CENTER

In verband met een sterk toegenomen vraag naar beeldvormende diagnostiek zijn wij op korte termijn op zoek naar

Radiologen(m/v)

Part time betrekking

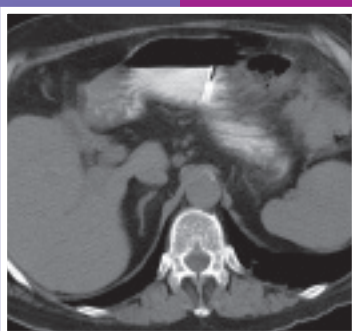
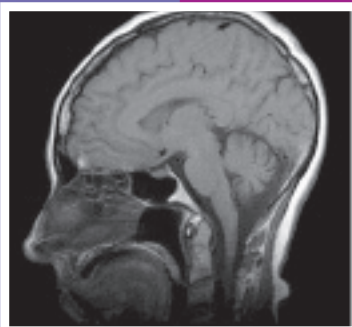
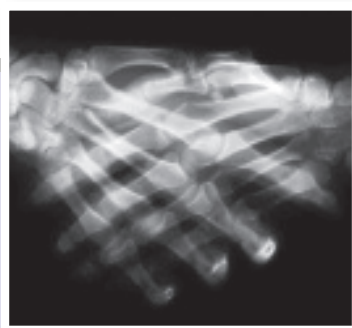
De standplaats van Eurad Consult in Nederland is ons kantoor in Tilburg. Daarnaast leveren we ook radiologie-ondersteuning op locatie in het gehele land.

Wie zijn wij:

Eurad Consult is een medische dienstverlener die zich profileert op de Europese markt met het aanbieden van radiologische diensten. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de mogelijkheden die breedbandtechnologie biedt.

Eurad Consult is al meer dan vijf jaar actief in dit werkveld waarbij radiologische beelden in digitale vorm naar het Teleradiologie Centrum in Mechelen worden gestuurd. Daar worden deze onderzoeken verslagen door een internationaal team van radiologen. Het accent ligt op hoge kwaliteit van de dienstverlening die bijvoorbeeld tot uiting komt door double reading en 24 uren verslaglegging.

Dankzij een uitgebreid netwerk van internationale contacten met toonaangevende radiologische experts in de wereld kunnen complexe onderzoeken naar deze experts verzonden worden voor specialistische consultatie. Recente ontwikkelingen zijn het openen van kantoren in Tilburg, Rome en Budapest.



Wat zoeken wij:

Een in Nederland geregistreerde radioloog die vertrouwd is met het verslaan van digitale onderzoeken van diverse modaliteiten zoals MRI, CT, Rx en het uitvoeren van echo's. De nadruk bij de onderzoeken ligt op de gebieden musculoskeletaal, neuro, abdominaal en KNO. Gezien het internationale karakter van onze activiteiten wordt enige flexibiliteit en openheid naar andere culturen op prijs gesteld. Het goed beheersen van de Engelse taal naast de Nederlandse is een vanzelfsprekendheid.

Wat bieden wij:

Wij bieden een prettige werksfeer en de gelegenheid om tegen een goede beloning actief te kunnen zijn in de frontlinie van de medische technische ontwikkelingen en mogelijkheden van het radiologisch vakgebied. U wordt ondersteund door een team van academische radiologen en kunt bijgeschoold worden op één van de academische centra waar Eurad Consult een relatie mee heeft.

Aquisities naar aanleiding van deze advertentie worden niet op prijs gesteld.

Heeft u interesse?

Stuur uw reactie naar:

Eurad Consult bvba Telefoon: 00.32.15.209.261

T.a.v. Leon van der Valk
Generaal de Wittelaan 9 b 10
2800 Mechelen (B)

Mail: leon.vandervalk@euradconsult.net.

POWERED BY
AGFA 

Verkorte productinformatie **Vasovist**[®]

Samenstelling 1 ml Vasovist oplossing voor injectie bevat 244 mg (0,25 mmol) gadofosveset-trinatrium als werkzaam bestanddeel. **Hulpstoffen:** Fosveset, natriumhydroxide, zoutzuur en water voor injecties. **Indicaties** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Vasovist is geïndiceerd voor contrast-versterkte MRA voor het zichtbaar maken van bloedvaten van het abdomen of van de ledematen bij patiënten met verdenking op of bekende vasculaire aandoeningen.

Contra-indicaties Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Waarschuwing voor overgevoeligheid

Men dient immer rekening te houden met de mogelijkheid van een reactie, waaronder ernstige, levensbedreigende, dodelijke, anafylactische of cardiovasculaire reacties, of andere idiosyncratische reacties, in het bijzonder bij patiënten met een bekende klinische overgevoeligheid, een eerdere reactie op contrastmiddelen, astma of andere allergische aandoeningen in de voorgeschiedenis. **Overgevoeligheidsreacties** Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient toediening van het contrastmiddel onmiddellijk te worden gestaakt en - indien nodig - specifieke veneuze behandeling te worden ingesteld.

Nierfunctiestoornissen Omdat gadofosveset door het lichaam via de urine wordt uitgescheiden, dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie Rubriek 5.2). Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornissen is niet noodzakelijk. Bij patiënten met ernstiger gestoorde nierfunctie (klaring <20 ml/min) die geen routine dialyse ondergaan, dienen de voordelen en de risico's zeer zorgvuldig te worden afgewogen.

Veranderingen op het ECG Verhoogde spiegels van gadofosveset (bijvoorbeeld bij herhaald gebruik gedurende een korte periode (binnen 6-8 uur), of accidentele overdosering van > 0,05 mmol/kg kan in verband gebracht worden met een geringe QT prolongatie (8,5 msec bij Fridericia correctie). In het geval van verhoogde gadofosveset-spiegels of onderliggende QT-verlenging, moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd met inbegrip van hartbewaking. **Vaatstents** In gepubliceerde studies is beschreven dat de aanwezigheid van metaalstents artefacten veroorzaakt bij MRA. De betrouwbaarheid van het met VASOVIST zichtbaar maken van het lumen van vaten waarin een stent is geplaatst, is niet onderzocht. **Bijwerkingen** De meest voorkomende bijwerkingen waren pruritus, paresthesiën, hoofdpijn, misselijkheid, vasodilatatie, brandend gevoel en dysgeusie. De meeste ongewenste bijwerkingen waren van lichte tot matige intensiteit en traden binnen 2 uur op. Vertraagde reacties kunnen optreden (na uren tot dagen). Zie verder de SmPC-tekst. **Handelsvorm** 10 flacons à 10 ml **Registratienummer** EU/1/05/313/003 **Naam en adres van de registratiehouder** Bayer Healthcare, in Nederland vertegenwoordigd door Bayer Schering Pharma, Postbus 80, 3640 AB Mijdrecht – tel. (0297) 28 03 78. **Afleveringsstatus** UR. **Datum van goedkeuring/herziening van de SmPC** 3 oktober 2005. **Stand van informatie** maart 2006. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag verkrijgbaar.

U-11118-NL03-2006



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Vasovist[®] - First Pass and Beyond

- Nieuwe generatie MRI contrastmiddel - Blood Pool Agent (BPA)
- Hoogste relaxiviteit, hoogste resolutie
- First pass en steady state imaging

**Vasovist**[®]

The First Blood Pool Agent