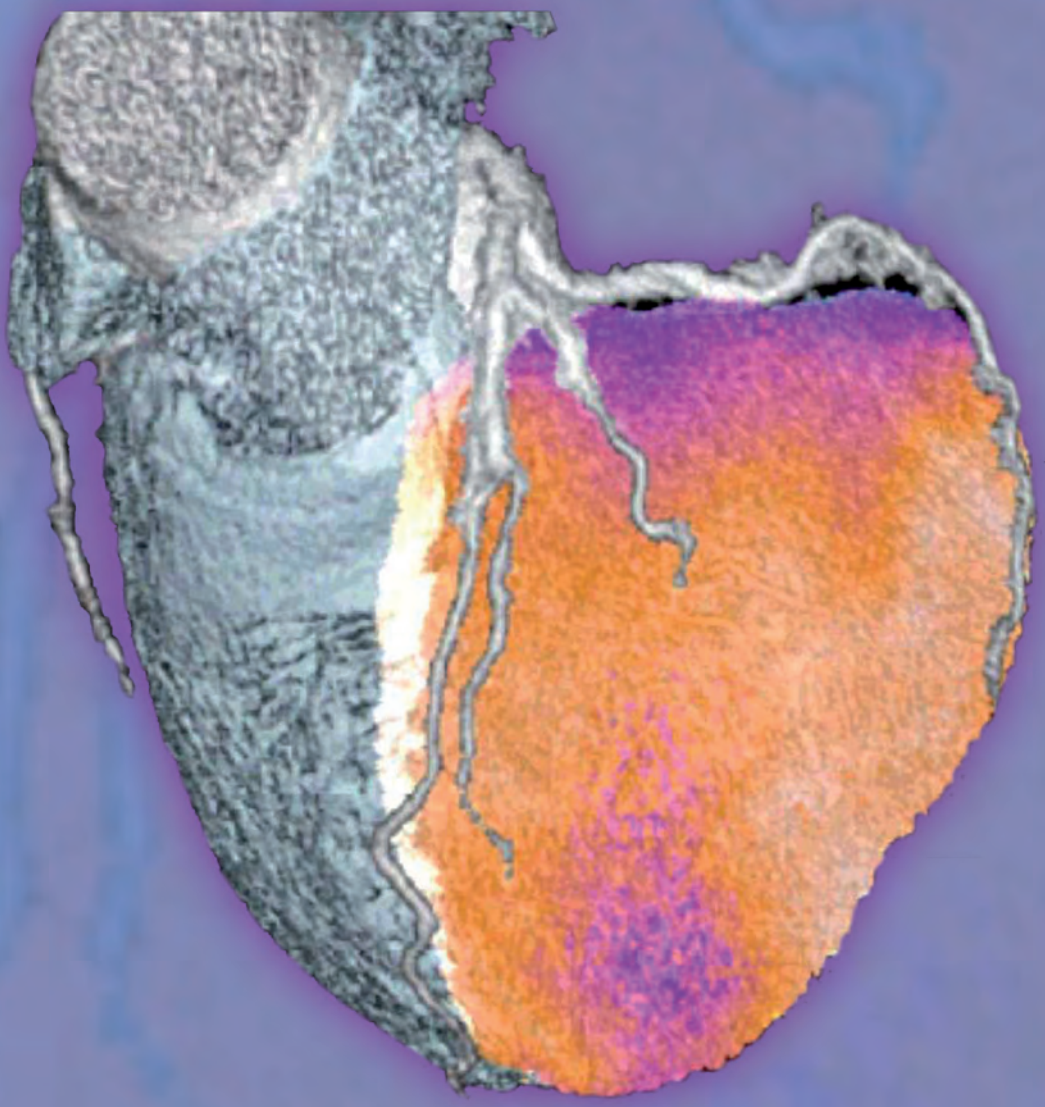
29e jaargang 2007 nummer 4 issn 1381-4842

TIJDSCHRIFT VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE



Themanummer: **Nucleaire cardiologie**

COVIDIEN

Formerly Tyco Healthcare/Mallinckrodt

Octreoscan™

Your reliable diagnostic tool for diagnosis and staging of Neuro Endocrine Tumours

Experience the high impact on your clinical patient management

- When a primary has been resected, SSRS may be indicated for follow up (grade D)[1]
- For assessing secondaries, SSRS is the most sensitive modality (grade B)[1]

1) Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours, J.K. Ramage et al, UKNET work for neuroendocrine tumours, GUT 2005, 54 (Suppl IV):iv1-iv16

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

MALLINCKRODT MEDICAL BV

a Covidien company

Westerduinweg 3

1755 ZG Petten, The Netherlands

Telephone +31(0) 224 567890

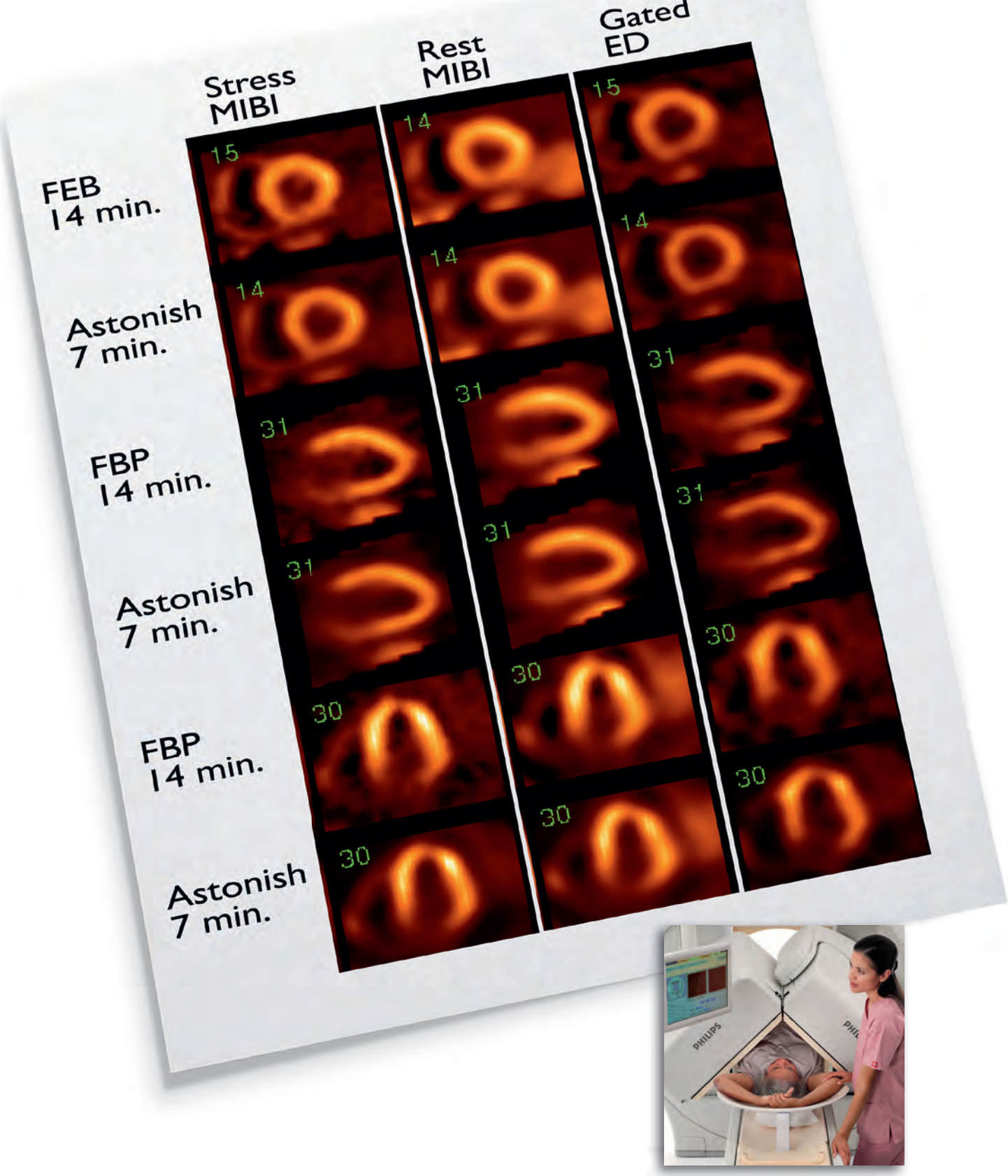
Fax +31(0) 224 567008

E-mail info.nuclear@covidien.com

Trade name of the medicinal product: OctreoScan™ | **Qualitative and quantitative composition:** OctreoScan™ is supplied as two vials which cannot be used separately. 1 vial 4920/A with 1.1 ml solution contains at activity reference time: (^{111}In) Indium(III)chloride 122 MBq 1 vial 4920/B contains: Pentetreotide 10 µg. | **Indications:** ^{111}In pentetreotide specifically binds to receptors for somatostatin. OctreoScan™ is indicated for use as adjunct in the diagnosis and management of receptor bearing gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (GEP) tumours and carcinoid tumours, by aiding in their localisation. Tumours which do not bear receptors will not be visualised. | **Posology and method of administration:** The dose for planar scintigraphy is 110 MBq in one single intravenous injection. Careful administration is necessary to avoid paravasal deposition of activity. For single photon emission tomography the dose depends on the available equipment. In general, an activity dose of 110 to 220 MBq in one single intravenous injection should be sufficient. No special dosage regimen for elderly patients is required.There is limited experience on administrations in paediatric patients, but the activity to be administered in a child should be a fraction of the adult activity calculated from the bodyweight. | **Contraindications:** No specific contraindications have been identified. | **Special warnings and special precautions for use:** Because of the potential hazard of the ionizing radiation ^{111}In-pentetreotide should not be used in children under 18 years of age, unless the value of the expected clinical information is considered to outweigh the possible damage from radiation. Administration of a laxative is necessary in patients not suffering from diarrhoea, to differentiate stationary activity accumulations in lesions in, or adjacent to, the intestinal tract from moving accumulations in the bowel contents. In patients with significant renal failure administration of ^{111}In-pentetreotide is not advisable because the reduced or absent function of the principal route of excretion will lead to delivery of an increased radiation dose. Positive scintigraphy with ^{111}In-pentetreotide reflects the presence of an increased density of tissue somatostatin receptors rather than a malignant disease. Furthermore positive uptake is not specific for GEP- and carcinoid- tumours. Positive scintigraphic results require evaluation of the possibility that another disease, characterised by high local somatostatin receptor concentrations, may be present. An increase in somatostatin receptor density can also occur in the following pathological conditions: tumours arising from tissue embryologically derived from the neural crest, (paragangliomas, medullary thyroid carcinomas, neuroblastomas, pheochromocytomas), tumours of the pituitary gland, endocrine neoplasms of the lungs (small-cell carcinoma), meningiomas, mamma-carcinomas, lympho-proliferative disease (Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphomas), and the possibility of uptake in areas of lymphocyte concentrations (subacute inflammations) must be considered. Radiopharmaceutical agents should only be used by qualified personnel with the appropriate government authorization for the use and manipulation of radionuclides. | **Interaction with other medicaments and other forms of interaction:** No drug interactions have been reported to date. | **Effects on the ability to drive and use machines:** ^{111}In-pentetreotide does not affect the ability to drive or to use machines. | **Undesirable effects:** Adverse effects attributable to the administration of OctreoScan™ are uncommon. Specific effects have not been observed. The symptoms reported are suggestive of vasovagal reactions or of anaphylactoid drug effects. **MANUFACTURED AND RELEASED BY:** Mallinckrodt Medical B.V., Westerduinweg 3, 1755 LE Petten, The Netherlands

COVIDIEN and COVIDIEN with Logo are trademarks of Covidien AG. ©2007 Covidien AG or its affiliate. All rights reserved. G-NM-P-OctreoscanDT2/Int • 12/2007

The product licence situation and approved indications may vary from country to country.



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

PHILIPS
sense and simplicity

www.medical.philips.com/nl

Inhoud

Nucleaire Cardiologie; meer dan 30 jaar oud! 140
Prof. dr. E.E. van der Wall

Myocard perfusiescintigrafie: SPECT 143
Prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit

Frans Corstens verlaat de Nucleaire Geneeskunde 145

Gated single photon emission computed tomography and positron emission tomography; an important imaging tool for optimal patient management in cardiology 147
Dr. C.D.L. Bavelaar-Croon

Mag bloodpool tomografie in de dagelijkse praktijk van de nucleaire geneeskunde worden gebruikt? 154
Dr. P. De Bondt

Cardiac Positron Emission Tomography 158
Dr. P. Knaapen, MD, PhD

Coronary Calcium Scoring and Non-Invasive Coronary Angiography in the Evaluation of Coronary Artery Disease 162
Dr. J. D. Schuijf

Het afbeelden van de vulnerabele plaque bij vaataandoeningen 166
Dr. C.J. Zeebregts

^{123}I-MIBG en cardiale sympathische activiteit: noodzaak voor standaardisatie 169
Dr. H.J. Verberne

De werkgroep Nucleaire Cardiologie, MRI en MSCT van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie 173
Dr. M.J.M. Cramer, Dr. R.J.J.A. Slart

Nucleaire cardiologie: een stralende toekomst 174
Dr. R.A. Tio, Prof. Dr. B.L. van Eck-Smit

PROEFSCHRIFT
^{123}I-MIBG scintigraphy for the assessment of cardiac sympathetic activity 176
Dr. H.J. Verberne

Multimodality imaging of anatomy and function in coronary artery disease 182
Dr. J.D. Schuijf

DIENST IN DE KIJKER
Het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) 186
Dr. L. Carp

MEDEDELINGEN UIT DE VERENIGING
Bureau NVNG, NVMBR 188

BOEKBESPREKING
Nuclear Medicine Therapy 189
Janet F. Eary, Winfried Brenner

IN MEMORIAM
Hielke N. Roosjen 189

Cursus- en congresagenda 190

Van de redactie

Nucleair geneeskundige beeldvorming van het hart: stand van zaken nu en een blik in de toekomst

Dit nummer van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde heeft als thema "Nucleair geneeskundige beeldvorming van het hart: stand van zaken nu en een blik in de toekomst". Binnen de nucleaire geneeskunde speelt beeldvormend onderzoek van het hart een belangrijke rol. Naast de bekende nucleair geneeskundige onderzoeken van het hart zijn er nieuwe technieken in opkomst. Ook beperkt het onderzoek zich niet alleen meer tot het hart. Vaatwandafbeelding kan mogelijk ook een plaats krijgen binnen de nucleaire geneeskunde.
In dit nummer vindt u een overzicht van de bestaande technieken en tevens beschrijvingen van de nieuwe ontwikkelingen binnen ons vakgebied.

Halverwege de jaren zeventig van de vorige eeuw werd voor het eerst planaire myocardperfusiescintigrafie verricht met Thallium-201. Ondertussen is op diverse nucleair geneeskundige afdelingen Thallium-201 vervangen door 99mTc-sestamibi of 99mTc-tetrofosmin, vanwege optimalere beeldkwaliteit en een lagere stralingsbelasting. De SPECT techniek deed daarna zijn intrede, waardoor het mogelijk was tomografie te verrichten van het hart. Gated-SPECT biedt daarnaast de mogelijkheid van linkerventrikelfunctie bepaling. LVEF bepaling was ondertussen al langer tijd mogelijk met de MUGA scan. Een recentere tomografische techniek, gated bloodpool SPECT, kan tevens de ventrikelvolumes bepalen.

Voor een nauwkeurige kwantificatie van de myocardperfusie en het aantonen van vitaliteit van het myocard kan de PET techniek ingezet worden. Er zijn echter weinig centra in Nederland die over een cyclotron beschikken om PET perfusietracers zoals 13N-ammonia en 15O-water te produceren. Voor het bepalen van cardiale vitaliteit is FDG wel algemeen beschikbaar. Ondertussen wordt er in Nederland aan gewerkt om generator geproduceerd Rubidium-82 beschikbaar te krijgen. Hierdoor is het mogelijk om op elke afdeling met een PET camera myocardperfusiescintigrafie te verrichten. Bijkomend voordeel is de 24-uurs beschikbaarheid van het Rubidium-82.

Nieuwe gecombineerde technieken zoals PET-CT en SPECT-CT maken het mogelijk om hart- en vaatonderzoeken te combineren op 1 camera. Dit is fraai geïllustreerd op het voorblad van deze uitgave. De multislice CT biedt de mogelijkheid van een nauwkeurige verzwakkingscorrectie, het bepalen van de kalkscore en het afbeelden van de kransslagaderen. Hoe de gecombineerde uitvoering straks in de praktijk zal gaan is nog niet duidelijk, maar de mogelijkheden zijn volop aanwezig.

Naast de nieuwe technische ontwikkelingen is er ook aandacht voor het ontwikkelen van nieuwe radiofarmaca en nieuwe klinische toepassingen van bestaande radiofarmaca. Vooral het aantonen van de vulnerabele plaque met behulp van radiofarmaca staat erg in belangstelling, evenals de afbeelding van het cardiale sympatische zenuwsysteem met 123I-MIBG. Dit laatste komt vooral door nieuwe klinische indicaties.

Nucleair geneeskundige beeldvorming van het hart zal een belangrijke rol blijven spelen in de bepaling van de myocardiale perfusie, vitaliteit, plaque detectie, ventrikelfunctie en sympatische innervatie. Combinatie met radiologische technieken biedt nieuwe mogelijkheden voor de nucleaire geneeskunde om de kwaliteit van het onderzoek verder te optimaliseren.

Ik wens u veel leesplezier toe en hoop dat de artikelen in dit nummer een goed overzicht geven van de mogelijkheden en toekomstige ontwikkelingen binnen ons vakgebied.

Dr. Riemer H.J.A. Slart,
Gastredacteur

Nucleaire Cardiologie; meer dan 30 jaar oud!

Prof. dr. E.E. van der Wall

Correspondentieadres:
Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Hartziekten C5 P28
E-mail: e.e.van_der_wall@lumc.nl

E.E. van der Wall

Hart- en vaatziekten zijn de meest voorkomende oorzaken van morbiditeit en mortaliteit in westerse landen. Vroege opsporing van hart- en vaatlijden leidt tot afname van cardiovasculaire ziekten Een betrouwbare diagnostische test voor het opsporen van coronarialijden is van vitaal belang. Het inspannings-electrocardiogram heeft evenwel een sensitiviteit van 50-70% en een specificiteit van 60-80%, en is daarom niet volledig betrouwbaar voor opsporing van coronarialijden.[1] Men heeft daarom naarstig gezocht naar technieken met een grotere betrouwbaarheid en die tevens in staat bleken tot directe afbeelding van de coronaire circulatie dan wel de hemodynamische consequenties van belangrijke coronaire afwijkingen te visualiseren.

Nucleaire Cardiologie: Geschiedenis

In 1975 verschenen de eerste abstracts in de literatuur over scintigrafie als een beeldvormende techniek om de doorbloeding van de hartspier af te beelden. De eerste klinische toepassingen van nucleaire cardiologie werden door Wackers et al in 1976 gerapporteerd, destijds werkzaam in het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam.[2] Myocardperfusiescintigrafie bleek een nieuwe methode om myocardischemie op te sporen bij patienten met een acuut myocardinfarct en bij patienten met 'chronische coronaire insufficientie'.[3,4]

In het begin van de tachtiger jaren zijn de grondbeginselen van de nucleaire cardiologie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde beschreven[5,6] Er werd destijds geconstateerd dat het toen gebruikte radioisotoop thallium^{-201} niet het ideale was en dat men zich in de toekomst zou men zich moeten richten op kortlevende radioisotopen en verfijning van tomografische methoden met een beter oplossend vermogen. De laatste 30 jaar heeft de nucleaire cardiologie een aantal belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt waardoor nucleair cardiologisch onderzoek hedentendage van vitaal belang is geworden in de besluitvorming tot een optimale behandelingsstrategie van patienten met coronarialijden.

Nucleaire Cardiologie: Ontwikkeling

De belangrijkste ontwikkelingen binnen de nucleaire cardiologie bestaan uit 1) ontwikkeling van radiofarmaca, 2) de introductie van tomografische technieken waarbij men laagsgewijs informatie krijgt over de regionale doorbloeding van de hartspier zowel in rust als bij inspanning (SPECT), 3) gelijktijdige afbeelding van doorbloeding van de hartspier en functie van de linker ventrikel (gated SPECT), en 4) de komst van hybride technieken zoals SPECT/CT en PET/CT.

Radiofarmaca

Eind zeventiger jaren van de vorige eeuw was thallium^{-201}-chloride (^{201}Tl) het meest gebruikte radiofarmacon om de doorbloeding van de hartspier af te beelden.[7] Thallium^{-201} is een kaliumanalogon waarvan de initiële opname in de hartspiercel direct verband houdt met de regionale doorstroming van de hartspier. Na intraveneuze injectie volgt een hoge concentratie van ^{201}Tl in vitale hartspiercellen. Thallium^{-201} heeft evenwel het nadeel van een lage stralingsenergie (80 KeV) die leidt tot verminderde beeldkwaliteit door tussenliggende weke delen zoals borstweefsel. Dit kan resulteren in een schijn-perfusiedect in de hartspier met als gevolg een grotere kans op een foutpositief onderzoek. Dit is vooral een probleem bij adipeuze patiënten en vrouwen met grote mammae. Daarnaast heeft ^{201}Tl een lange halfwaardetijd (73 uur) hetgeen leidt tot een relatief hoge stralingsbelasting.

Technetium-99m (^{99m}Tc) gemerkte farmaca zoals ^{99m}Tc–sestamibi (MIBI) (Cardiolite®) en ^{99m}Tc–tetrofosmin (Myoview®) deden hun intrede in de negentiger jaren.[8] Het radiofarmacon ^{99m}Tc heeft een gunstige stralingsenergie (140 KeV) en een korte halfwaardetijd (6 uur) waardoor de beeldkwaliteit van het onderzoek toeneemt en de stralingsbelasting aanzienlijk afneemt. Er kan een hogere dosis ^{99m}Tc worden toegediend hetgeen leidt tot een betere beeldkwaliteit.

Om myocardischemie op te sporen dient het radiofarmacon intraveneus te worden toegediend zowel in rust als tijdens maximale inspanning. Er bestaan hiervoor eendaags- en tweedaagsprotocollen.[9] Bij voorkeur wordt het scintigrafisch onderzoek in combinatie met conventionele inspanning verricht. Wanneer de patiënt niet in staat is om te fietsen of onvoldoende maximale belasting bereikt, wordt gebruik gemaakt van farmacologische inspanning

met behulp van adenosine, dipyridamol of dobutamine.
Indien tijdens inspanning op het myocardperfusiescintigram een lokaal perfusiedefect ontstaat bij dat normaliseert in rust, dan spreekt men van reversibele ischemie; dit berust meestal op een belangrijke hemodynamische vernauwing in een of meer kransslagaderen. Wanneer het lokale perfusiedefect zowel bij inspanning als in rust zichtbaar is (persisterend defect) dan kan dit berusten op een doorgemaakt infarct dan wel verminderde beeldkwaliteit tengevolge van tussenliggende weke delen.
Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat de diagnostische betrouwbaarheid voor het opsporen van coronarialijden van ^{99m}Tc gemerkte farmaca beter is dan van ^{201}Tl.[10-12]. Daarnaast hebben ook radiofarmaca zoals radioactief gelabeld MIBG voor het opsporen van neuronale stoornissen in het hart een weg gevonden naar de klinische praktijk.

Tomografische technieken

De introductie van single photon emission computed tomography (SPECT) als ook positron emisssie tomografie (PET) in de jaren 1980 heeft de nucleaire cardiologie een extra dimensie gegeven. Mede tengevolge van de snelle ontwikkeling van hardware en software in de jaren 1990 kan het myocardperfusiescintigram driedimensionaal worden afgebeeld. De PET techniek heeft in Nederland grote furore gemaakt in het UMCG en VUmc maar deze techniek heeft helaas nog onvoldoende toepassing in de algemene klinische cardiologische praktijk. Mogelijk kan PET/CT hierin verandering brengen door het verschaffen van geintegreerde informatie via 'image fusion'. Myocardperfusiescintigrafie met SPECT heeft een gemiddelde sensitiviteit van 85-90% en een specificiteit van 70-75%; hierbij werd coronaire arteriografie als gouden standaard gebruikt.[13] In een onderzoek bij 19 (95%) van de 20 patiënten met een 'foutpositief' myocardperfusiescintigram werd ondanks angiografisch 'normale' coronaire vaten occult coronairsclerose ontdekt.[14] Met intracoronaire echocardiografie ('intravascular ultrasound') werd een relatieve plaque-oppervlakte van >40% bij 80% van de patiënten aangetoond. Intracoronaire metingen van de coronaire doorbloeding ('Doppler flow') toonden bij farmacologische inspanning een abnormale doorbloedingsreserve bij 70% van de patiënten. Dit suggereert dat myocardperfusiescintigrafie met SPECT mogelijk een hogere betrouwbaarheid heeft voor opsporing van ischemisch coronarialijden dan de klassieke contrastangiografie.

Gated SPECT

Door de introductie van ^{99m}Tc-gemerkte radiofarmaca en de snelle ontwikkeling in software zijn er in de jaren 1990 diverse programma's ontwikkeld waarmee gedurende één onderzoek zowel de doorbloeding als functie van de linker ventrikel kunnen worden bepaald.[15] Dit wordt bereikt door de verzamelde uitgezonden radioactiviteit tijdens de SPECT-acquisitie te koppelen aan het electrocardiogram (gated SPECT). Het R-R interval wordt hierbij in 8 of 16 hokjes ('frames'of 'gates') verdeeld, vandaar de naam gated SPECT. De hoeveel uitgezonden radioactiviteit wordt continu binnen hetzelfde 'frame' of 'gate' gedurende een groot aantal hartslagen (300-400) bij elkaar opgeteld. Na bewerking beeldt men de hartcyclus af als een doorlopende film ('continuous loop movie'). Daar ^{99m}Tc gemerkte radiofarmaca meer radioactiviteit per tijdseenheid uitzenden dan ^{201}Tl, zijn de beelden verkregen met ^{99m}Tc gated SPECT beter te interpreteren en de resultaten betrouwbaarder. Eind jaren 1990 is een geheel automatisch functionerend kwantitatief gated SPECT programma ontwikkeld, waarbij afbeeldingen worden verkregen van wandbewegingen en wandverdikking van de linker ventrikel en waarbij automatisch de linker-ventrikelvolumina (eind-diastolisch en eind-systolisch) en linker-ventrikelejectiefractie worden berekend.[16] De linker-ventrikelejectiefractie wordt berekend aan de hand van het eind-diastolisch en eind-systolisch volume. De wandbeweging en wandverdikking kunnen worden beoordeeld op het scherm waar een bewegende linker ventrikel wordt afgebeeld.
Zoals reeds beschreven kan een persisterend perfusiedefect worden veroorzaakt door een doorgemaakt myocardinfarct of door een artefact ten gevolge van verminderde beeldkwaliteit door tussenliggend borstweefsel. Met behulp van gated SPECT kan onderscheid worden gemaakt tussen een echt perfusiedefect en een artefact. Indien met gated SPECT normale wandverdikking wordt gezien dan is er waarschijnlijk sprake van een artefact; bij verminderde of afwezige wandverdikking is er waarschijnlijk sprake van een doorbloedingssstoornis op basis van coronarialijden.
Deze toegevoegde functionele informatie verkregen met gated SPECT is belangrijk voor optimale behandelingsstrategie. Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat het gebruik van gated SPECT leidt tot een betrouwbaardere diagnose dan SPECT; de diagnostische betrouwbaarheid nam toe tot meer dan 90%.[10, 17-20]
Linker-ventrikelvolumina, linker-ventrikelejectiefractie, wandbewegingen en wandverdikking verkregen met gated SPECT zijn in diverse onderzoeken vergeleken met cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR), contrast angiografie, en echocardiografie.[21-23] In deze onderzoeken werd een goede correlatie gevonden tussen bovengenoemde diagnostische onderzoeksmethoden en gated SPECT. Gated SPECT is tegenwoordig de standaardprocedure binnen het nucleair cardiologisch onderzoek.

Conclusie

De Nucleaire Cardiologie heeft de afgelopen 30 jaar belangrijke ontwikkelingen doorgemaakt. Dit beeldvormend onderzoek is uitgegroeid tot een betrouwbaar diagnostisch en prognostische procedure voor opsporing en evaluatie van patiënten met coronarialijden. Gated SPECT myocardperfusiescintigrafie biedt de mogelijkheid om gegevens van zowel doorbloeding als functie van de linker ventrikel tijdens dezelfde opnameprocedure te verkrijgen. Dit heeft geleid tot een aanzienlijke verbetering van de diagnostische betrouwbaarheid van het myocardperfusiescintigram. Informatie over doorbloeding en functie heeft belangrijke prognostische waarde. Tevens speelt de gecombineerde informatie van doorbloeding en functie van de linker ventrikel een rol in de risicostratificatie van patienten zowel voorafgaande als na het ondergaan van revascularizatieprocedures. Gated SPECT myocardperfusiescintigrafie verschaft derhalve klinische informatie met belangrijke consequenties voor optimale behandeling van patiënten bekend met en verdacht van coronarialijden. De toekomst zal uitwijzen of 'image fusion' aan de hand van SPECT/CT of PET/CT een duidelijke stap voorwaarts zal zijn in de klinische cardiologische praktijk.

Literatuur

1 Koide Y, Masayuki Y, Yoshino H. A new coronary artery disease index of treadmill exercise electrocardiograms based on the step-up diagnostic method. Am J Cardiol 2001;87:142-7.
2 Wackers FJ. Myocardscintigrafie. Commentaar. Ned Tijdschr Geneesk 1976;120:620-1.
3 Wackers FJ, Sokole-Busemann E, Samson G, van der Schoot JP, Lie KI, Liem KL, et al.Value and limitations of thallium-201 scintigraphy in the acute phase of myocardial infarction. N Engl J Med 1976;295:1-5.
4 Wackers FJ, Sokole-Busemann E, Samson G, van der Schoot JP, Lie KI, Liem KL, et al . Myocardscintigrafie bij patienten met acute en chronische coronaire insufficientie. Ned Tijdschr Geneesk 1976;120:2151-6.
5 Van der Wall EE. Nucleaire Cardiologie I. Caput Selectum. Ned Tijdschr Geneesk 1984;128:1519-24
6 Van der Wall EE. Nucleaire cardiologie II. Caput Selectum. Ned Tijdschr Geneesk 1984;128:1563-7
7 Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. Circulation 1977;55:294-302.
8 Kelly JD, Forster AM, Higley B, Archer CM, Booker FS, Canning RL, et al. Technetium-99m-tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 1993;34:222-7.
9 Eck-Smit van BLF, Poots S, Zwinderman AH, Bruschke AV, Pauwels EKJ, van der Wall EE. Myocardial SPECT imaging with 99TCm-tetrofosmin in clinical practice: comparison of a 1 day and 2 day imaging protocol. Nucl Med Commun 1997;18: 24-30.
10 Taillefer, R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. J Am Coll Cardiol 1997;29:69-77.
11 Hendel RC, Parker MA, Wackers FJ, Rigo P, Lahiri A, Zaret BL. Reduced variability of interpretation and improved image quality with a technetium 99m myocardial perfusion agent: comparison of thallium 201 and technetium 99m-labeled tetrofosmin. J Nucl Cardiol 1994;1:509-14.
12 Zaret BL, Rigo P, Wackers FJ, Hendel RC, Braat SH, Iskandrian AS, et al. Myocardial perfusion imaging with 99mTc tetrofosmin. Comparison to 201Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. Tetrofosmin International Trial Study Group. Circulation 1995; 91: 313-9.
13 Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31: 261-91.
14 Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. J Nucl Med 2000;41:1935-40.
15 DePuey EG, Nichols K, Dobrinsky C. Left ventricular ejection fraction assessed from gated technetium-99m-sestamibi SPECT. J Nucl Med 1993;34:1871-6.
16 Germano G, Erel J, Lewin H, Kavanagh PB, Berman DS. Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 1997;30:1360-7.
17 DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. J Nucl Med 1995;36: 952-5.
18 Smanio PEP, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. J Am Coll Cardiol 1997;30: 1687-92.
19 Miles KA. How does gated SPET alter reporting of myocardial perfusion studies? Nucl Med Commun 1997;18: 915-21.
20 Bavelaar-Croon CD, Atsma DE, van der Wall EE, Dibbets-Schneider P, Zwinderman AH, Pauwels EK. The additive value of gated SPET myocardial perfusion imaging in patients with known and suspected coronary artery disease. Nucl Med Commun 2001;22:45-55.
21 Tadamura E, Kudoh T, Motooka M, Inubushi M, Shirakawa S, Hattori N, et al. Assessment of regional and global left ventricular function by reinjection T1-201 and rest Tc-99m sestamibi ECG-gated SPECT: comparison with three-dimensional magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 1999;33:991-7.
22 Bavelaar-Croon CD, Kayser HW, van der Wall EE, de Roos A, Dibbets-Schneider P, Pauwels EK, et al. Good correlation between quantitative gated SPECT and MR imaging over a wide range of left ventricular function. Radiology 2000;208:572-5.
23 Atsma DE, Bavelaar-Croon CD, Dibbets-Schneider P, van Eck-Smit BL, Pauwels EK, van der Wall EE. Good correlation between gated single photon emission computed myocardial tomography and contrast ventriculography in the assessment of global and regional left ventricular function. Int J Card Imaging 2000;16:447-53.

Titel: **Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007**

Eindredactie: Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk
ISBN: 978-90-78876-01-4
Uitgever: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Omvang 480 pagina's
Uitvoering garengenaaid
Prijs € 53,– (leden NVNG exclusief verzendkosten)
€ 74,20 (exclusief verzendkosten)

Stuur uw aanvraag naar **info@kloosterhof .nl**

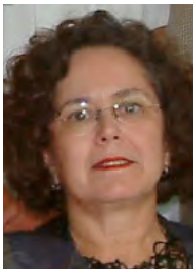
Deze Aanbevelingen beschrijven vrijwel alle gangbare patiëntonderzoeken en therapieën die op een afdeling Nucleaire Geneeskunde kunnen worden uitgevoerd. De nadruk ligt op de kwaliteit van de procedures en de daarvoor noodzakelijke apparatuur en radiofarmaca.
Het merendeel van de patiëntonderzoeken betreft diagnostische verrichtingen, maar ook therapeutische handelingen met behulp van radioactieve stoffen worden besproken. Verder komen in de Aanbevelingen fysische en farmaceutische aspecten aan de orde.
Het boek is vooral bedoeld als handboek en naslagwerk op een afdeling Nucleaire Geneeskunde en voor degenen die nog in opleiding zijn. Het is echter geen leerboek en het is niet gebaseerd op evidence based medicine methodiek omdat daarvoor te weinig tijd en onderzoek beschikbaar was.
De in deze Aanbevelingen opgenomen protocollen zijn onder regie van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) opgesteld door leden van de NVNG met medewerking van de NVKF (Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica) en NVZA (Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers).
De Aanbevelingen werden vastgesteld op een algemene ledenvergadering van de NVNG. Met deze publicatie worden de huidige inzichten binnen de Nucleaire Geneeskunde met betrekking tot kwalitatief goede patiëntenzorg vastgelegd.

Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007

Myocard perfusiescintigrafie: SPECT

Prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit

Correspondentieadres:
Academisch Medisch Centrum
Afd. Nucleaire Geneeskunde F2N
E-mail: b.l.vaneck-smit@amc.uva.nl



B.L.F. van Eck-Smit

Myocardperfusiescintigrafie heeft zich als niet-invasieve beeldvormende techniek een vaste plaats weten te verwerven bij de behandeling van patiënten met ischemische hartziekten. Maar hoe vast is die plaats? Hoe waardevol is de methodiek en geldt die waarde voor de hele populatie van patiënten verdacht voor of bekend met ischemische hartziekten? Wat brengen we in beeld en is dat voldoende voor de clinicus om een behandelplan op te stellen? En als laatste; hoe beelden we de perfusie af en interpreteren we de beelden? Allemaal vragen die we ons zo nu en dan moeten stellen om het perfusiescintigram op zinvolle wijze te kunnen inzetten in de patiëntenzorg.

De waarde van myocardperfusie SPECT (MPS).

De aanwijzingen, of sterker nog het bewijs dat MPS grote waarde heeft bij de evaluatie van patiënten met ischemische hartziekten is overvloedig. In begin 2004 publiceerde Underwood et al (1) een fraai overzicht van de bewezen rol van MPS voor de patiënt verdacht voor of met bewezen ischemische hartziekten. De meest genoemde rol van MPS is het stellen van de diagnose ischemische- of coronaire hartziekte (engels: coronary artery disease, CAD). De sensitiviteit van stress-MPS voor de detectie van significante coronairstenosen ligt tussen de 90-95%, onafhankelijk van de gekozen stressmodaliteit. Het coronairangiogram (CAG) is hierbij de gouden standaard. De gerapporteerde specificiteit ligt aanzienlijk lager en varieert tussen 35-100%, met een gemiddelde rond de 75%. Het vaststellen van de specificiteit met het CAG als gouden standaard heeft echter het nadeel dat er sprake is van een selectie bias. Mensen met een normaal MPS zullen minder vaak een CAG ondergaan dan mensen met een afwijkende MPS. Het percentage fout-positieve MPS is daardoor kunstmatig hoog ten gevolge van het lage aantal juist-negatieve MPS. De normalcy rate, het percentage normale MPS bij mensen met een lage waarschijnlijkheid op CAD, ligt in de orde van 85-95%. Behalve het stellen van de diagnose CAD, is het toekennen van een perfusiestoornis aan een bepaald stroomgebied een veelgestelde vraag. Mede door de variabiliteit in de loop van de coronairvaten is inschatting van het stroomgebied op basis van MPS alléén helaas niet erg betrouwbaar.

Een volgende belangrijke waarde van MPS is de voorspellende waarde of risico-inschatting. De combinatie van de ernst en de uitbreiding van de op MPS zichtbare perfusiestoornissen is een van de sterkste, onafhankelijke parameters voor het voorspellen van een myocardinfarct of plotse hartdood (2). Het gaat hierbij zowel om reversibele perfusiestoornissen als persisterende afwijkingen passend bij infarct. Met de informatie over de aanwezigheid, reversibiliteit, lokalisatie, ernst en uitbreiding van stressgebonden perfusiestoornissen kan de clinicus geholpen worden de optimale therapeutische strategie uit te zetten. Bovendien kan door de goede reproduceerbaarheid de therapie zonodig met MPS geëvalueerd worden. Het is aangetoond dat de prognose van een patiënt met forse reversibele perfusiestoornissen aanzienlijk beter is als er voor revascularisatie wordt gekozen. Bij minder uitgesproken perfusiestoornissen is het over het algemeen beter om de patiënt medicamenteus te behandelen.

Aan de andere kant van het scala is er de voorspellende waarde van de normale stress MPS. De kans op ischemische cardiale complicaties is bij een normale MPS uitgevoerd onder adequate stress buitengewoon laag, ook als er afwijkingen te zien zijn op het ECG of niet-significante afwijkingen op het CAG. Een recent verschenen systematische review (totaal ruim 8000 patiënten) laat zien dat de negatief voorspellende waarde van het MPS uitgevoerd met fysieke inspanning 98,8% (CI 95,5-99%) is. De jaarlijkse event rate bedroeg 0,45% (3). Een eerdere meta-analyse door Shaw et al, liet al soortgelijke getallen zien, waarbij ook naar de resultaten van farmacologische stress werd gekeken (4).

Is de waarde van MPS even hoog voor alle patiënten verdacht voor of bekend met ischemische hartziekten?

Vrouwen:

Ischemische hartziekten hebben bij vrouwen een ander beloop dan bij mannen. De prevalentie bij premenopauzale vrouwen is aanzienlijk lager dan bij mannen in de zelfde leeftijdsgroep, maar postmenopauzaal komen de getallen heel dicht bij elkaar te liggen. Ook zijn er bij de postmenopauzale vrouw in vergelijking met de man vaak meer risicofactoren, m.n. HDL-cholesterol, overgewicht en diabetes komen vaker voor. Ook zijn er verschillen in klinische presentatie. Bij vrouwen is er vaker sprake van vermoeidheid en bovenbuikklachten, waardoor het herkennen van het beeld als cardiaal gerelateerd bemoeilijkt wordt. Bovendien is de diagnostische waarde van het inspan-

nings-ECG bij vrouwen lager dan bij mannen waardoor prevalentie van CAD bij de vrouwen die voor MPS worden verwezen anders kan zijn dan bij de manlijke populatie. Vooropgesteld dat de stresstest even adequaat wordt uitgevoerd, is de waarde van MPS voor het stellen van de diagnose en het vaststellen van de ernst & uitbreiding van perfusiestoornissen voor mannen en vrouwen gelijk. Ook de prognostische waarde van MPS is voor vrouwen even hoog als voor mannen.

Obese patiënt:

Voor bijna iedere beeldvormende techniek geldt dat obese patiënten moeilijker te onderzoeken zijn dan niet-obese patiënten. Dit geld ook voor MPS. Scatter en attenuatie zorgt voor suboptimale beeldkwaliteit. Kleinere perfusiestoornissen kunnen daardoor onzichtbaar worden of artificiële defecten geïntroduceerd. Suboptimale beeldkwaliteit beïnvloedt de sensitiviteit en specificiteit van het onderzoek nadelig. Er moet dan ook alles aan gedaan worden om de beeldkwaliteit te optimaliseren, bv hogere toegediende dosis en het gebruik van ^{99m}Tc in plaats van ^{201}Tl. Ook kan de informatie van bv ECG-gating een goed hulpmiddel zijn bij het onderscheid tussen artefact en perfusiedefect. Bij een geoptimaliseerd protocol kan een sensitiviteit van 85-90% en een specificiteit van >95% gehaald worden ook bij patiënten met een BMI >30 kg/m^2. (5)

Ondanks de technische onvolmaaktheden van het MPS bij deze patiëntengroep geldt ook voor de obese patiënt dat een normaal MPS de kans op een cardiale complicatie (ischemisch) klein maakt, < 1% en dat er een sterke relatie is tussen de ernst & uitbreiding van het perfusiedefect en de kans op een cardiale complicatie (6).

Diabetici:

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is er sprake van een hoge prevalentie van atherosclerotisch lijden, ook als er geen symptomen zijn. De prevalentie van CAD bij niet-symptomatische diabetes patiënten wordt geschat op 20-50%. Uit studies naar de waarde van MPS voor de het stellen van de diagnose CAD is bekend dat bij diabetici er een forse discrepantie kan bestaan tussen de soms milde afwijkingen die gevonden worden op het CAG (epicardiale vaten) en de vaak uitgebreide en ernstige perfusiedefecten bij MPS. Dit fenomeen hangt samen met het uitgebreide microvasculair lijden waarvan sprake is bij diabetici. Het kan zelfs voorkomen dat het CAG als normaal wordt afgegeven en de MPS reversibele perfusieafwijkingen laat zien.(7) Deze bevindingen zouden ten onrechte als fout-positieve bevinding van het scintigram kunnen worden beschouwd.

De cardiovasculaire prognose van patiënten met diabetes mellitus is sterk afhankelijk van een de ernst van de metabole disfunctie. Patiënten bij wie er sprake is van een groot aantal risicofactoren voor een metabool syndroom (obesitas, hypertensie, hypertriglyceridemie, laag HDL, hoog nuchter glucose) hebben een veel hoger risico op cardiale complicaties dan patiënten met een gering aantal risicofactoren (8). Tevens is er een samenhang tussen het aantal risicofactoren en de uitgebreidheid & ernst van perfusiestoornissen op MPS. Er is samenhang, maar ook een additief effect van de aanwezigheid van risicofactoren en de uitgebreidheid & ernst van perfusieafwijkingen. Het relatieve risico voor het krijgen van een cardiale complicatie bij een diabetespatiënt met milde afwijkingen op het MPS en slechts 1 risicofactor is 2-2,7. Dit risico neemt toe tot 3,4 als er sprake is van 3 risicofactoren. Bij een normale MPS is het risico op het krijgen van cardiale complicaties ook hoger dan bij een populatie zonder diabetes.

Wat beeldt MPS af?

MPS beeld perfusiestoornissen af door opname van het radiofarmacon in de myocardcel (min of meer) evenredig met de doorbloeding van het myocard op het moment van toediening. De perfusiestoornissen kunnen inspanningsgebonden zijn, overeenkomstig een verminderde flow reserve, of persisterend, meestal een teken van verminderde hoeveelheid myocardcellen t.g.v. een infarct. De perfusiestoornis die op het MPS in beeld gebracht wordt is maar 1 aspect van het ziektebeeld ischemische hartziekte. Morfologie, plaquesamenstelling, biochemische parameters en risicofactoren etc bepalen mede de ernst van de ziekte en het te verwachten beloop. MPS alleen geeft dus incompleet beeld. Natuurlijk is er samenhang tussen de afwijkingen die er op het CAG zichtbaar zijn en hetgeen we met MPS visualiseren, maar de relatie is niet 1 op 1. Denk aan de stenose die heel aanzienlijk kan lijken op het CAG maar geen inspanningsgebonden perfusiestoornis geeft en de ernstige perfusiestoornissen bij diabetici met milde of zelfs afwezige stenosen van de epicardiale vaten. De diagnose CAD kan per definitie dan ook niet door MPS gesteld worden en het CAG kan in feite geen gouden standaard zijn voor het vaststellen van de diagnostische waarde van MPS. Bij de interpretatie van MPS en de communicatie met de aanvrager moeten we ons hiervan bewust zijn. Om de bevindingen van MPS optimaal te kunnen interpreteren zullen we op de hoogte moeten zijn van de aan- of afwezigheid van andere aspecten van ischemische hartziekten. ECG-gating levert waardevolle informatie die de beoordeling van de patiënt verbeteren. Multi modality beeldvorming zou wel eens een volgende nuttige stap kunnen zijn om de patiënt met ischemische hartziekte optimaal te kunnen evalueren.

De techniek

De waarde van een beeldvormende techniek hangt nauw samen met de kwaliteit van de beelden. Kwaliteit van radiofarmacon en meetapparatuur dient routinematig en nauwgezet getest en zonodig bijgesteld te worden. Vervolgens begint een adequate MPS met een optimale stresstest. De sensitiviteit van het onderzoek daalt aanzienlijk bij onvoldoende frequentierespons bij ergometrie of dobutamine stress of onvoldoende vasodilatatie bij adenosine stress. De keuze van het radiofarmacon en de toegediende dosis moeten afgestemd zijn op het postuur van de patiënt. Thallium scintigrafie wordt daarom bij obese patiënten afgeraden. De geacquireerde beelden dienen het hart duidelijk van de omgeving te kunnen onderscheiden en voldoende counts te bevatten voor een goede telstatistiek. Het valt buiten het bestek van dit artikel om meer gedetailleerd op de technische aspecten in te gaan. De aanbevelingen van de NVNG en de EANM spreken voor zich.

Samenvatting en conclusie:

MPS is een zeer waardevolle beeldvormende modaliteit voor het afbeelden van de myocardiale perfusie onder verschillende fysiologische omstandigheden. Het onderzoek heeft een belangrijke en bewezen diagnostische en prognostische waarde bij de evaluatie van patiënten verdacht voor of met bekend ischemisch hartlijden. Deze waarde van het onderzoek kan verschillen bij de verschillende patiëntengroepen en is ook afhankelijk van de kwaliteit van de uitvoering van de test. Omdat MPS uitsluitend de myocardiale perfusie in beeld brengt is het belangrijk bij de interpretatie van de beelden ook andere aspecten van ischemische hartziekten zoals morfologie, functie, plaquecompositie en risicofactoren te betrekken. Gated-MPS heeft al bewezen belangrijke aanvullende informatie te leveren, multi modality beeldvorming is veelbelovend, maar de waarde en de plaats ervan is nog onzeker.

Literatuur;

1. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, Kelion AD, Al-Mohammad A, Prvulovich EM, Shaw LJ, Tweddel AC. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. Eur J Nuc Med Mol Imaging 2004;31:261-291
2. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion SPECT for the prediction of cardiac death : differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. Circulation 1998;97:535-543
3. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography; a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2007;49:227-237
4. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine 99mTc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. J Nucl Med 2003;44:134-139
5. Berman DS, Kang X, Nishina H, Slomka PJ, Shaw LJ, Hayes SW, Cohen I, Friedman JD, Gerlach J, Germano G. Diagnostic accuracy of gated 99mTc sestamibi stress myocardial perfusion SPECT with combined supine and prone acquisitions to detect coronary artery disease in obese and non-obese patients. J Nucl Cardiol 2006;13:191-201
6. Elhendy A, Schinkel AFL, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Biagini E, Poldermans D. Prognostic stratification of obese patients by stress 99mTc-Tetrofosmin myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 2006;47:1302-1302
7. Di Carli M, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? J Am Coll Cardiol 2005;45:50-53
8. Shaw LJ, Berman DS, Hendel RC, Alazraki N, Krawczynska E, Borges-Noto S, Maddahi J, Cerqueira M. Cardiovascular disease risk stratification with stress SPECT technetium-99m tetrofosmin imaging in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. Am J Cardiol 2006;97:1538-1544

Frans Corstens verlaat de Nucleaire Geneeskunde

Belangrijk nieuws voor u deze maand is dat één van de aartsvaders van de nucleaire geneeskunde afscheid neemt van zijn vakgebied. Echter niet om na zoveel dienstjaren op zijn lauweren te gaan rusten.

F.H.M. Corstens

Voor een aantal mensen zal de benoeming van Frans Corstens tot vicevoorzitter/decaan van het UMC St Radboud als een complete verrassing zijn gekomen. Bij nadere beschouwing is dat toch niet zo verwonderlijk in het licht van de jongste geschiedenis van het Radboud.
Er is in de voorbije jaren in ons huis een aantal dingen niet zo goed gelopen en inmiddels is een ingrijpend programma van start gegaan om het UMC "beter te maken".
In dat programma van verbetering komt het erop aan dat de mensen in de organisatie weten dat de bestuurders zeggen wat ze doen en doen wat ze zeggen. Bij dat proces horen persoonlijkheden die dat bij wijze van spreken uitstralen en die erom bekend staan voor de duvel niet bang te zijn als het een beetje moeilijk wordt. Dan moet je durven zeggen waar je voor staat, ook als het controversiële onderwerpen betreft of over zaken gaat die men liever niet wil horen.
Zo'n persoon is Frans Corstens. Dat heeft hij in de voorbije jaren vanuit verschillende moeilijke verantwoordelijkheden in het Radboud laten zien en uitgedragen. Hij is duidelijk en daadkrachtig. Hij is open en transparant. Hij is zeer eloquent en daarenboven kent hij de geschiedenis van het Radboud en weet wat er leeft onder de mensen.

In dat licht bezien is de keuze voor Frans Corstens feitelijk een vanzelfsprekende. Hij zal zonder twijfel mede kleur geven aan de Raad van Bestuur en aan alle veranderingen die op til zijn in het Nijmeegse.
Dat velen het aan het eind van zijn loopbaan als praktiserend specialist ook zien als een erkenning voor al deze kwaliteiten zal hem goed doen. Hij hangt de witte doktersjas aan de kapstok, hij ruilt deze in voor een bestuurskostuum. Hij zal ook deze jas met verve dragen.

Emile A.R.J. Lohman,
Voorzitter van de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud

I.D.B. Holland B.V.
I.D.B. België B.V.B.A

Lu-177

P-32

Xe-133

Cr-51

I-131 HSA

I-125

I-124

I-131 Curicap

Schillingtest

I.D.B. Holland B.V. - Weverstraat 17 - 5111 Baarle -Nassau
Tel. +31(13) 507 9558 - info@idb-holland.com

I.D.B. België B.V.B.A. - Koningsstraat 35 - 2380 Weelde België
Tel. +32 (0)14 635 170 - info@idb-belgie.com

Gated single photon emission computed tomography and positron emission tomography; an important imaging tool for optimal patient management in cardiology

Dr. C.D.L. Bavelaar-Croon

Correspondentieadres:
Ziekenhuis Gelderse Valei
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
E-mail: bavelaarc@zgv.nl

C.D.L. Bavelaar-Croon

Summary

Myocardial perfusion scintigraphy has been proved to be an important diagnostic tool in patients with known and suspected coronary artery disease. In the 90's gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging was introduced which allows the analysis of left ventricular perfusion and function during the same acquisition. With the upcoming number of positron emission computed tomography (PET) scanners in this decade gated positron emission tomography has been introduced. This additional information on left ventricular function: regional wall motion, wall thickening, left ventricular ejection fraction and left ventricular volumes has major implications for patient management. Gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging improves test accuracy, gives important information on risk stratification and may be used for revascularization stratification. The aim of this review is to give an overview of the value of gated single photon emission computed tomography and gated positron emission computed tomography in cardiology.

Introduction

Coronary artery disease is a common cause of morbidity and mortality and is of major concern for society. Myocardial perfusion scintigraphy is a well established method for diagnosis and risk stratification of coronary artery disease. Myocardial perfusion imaging has traditionally been performed using thallium-201 (^{201}Tl) and static multiplanar acquisition techniques. However, the high count density achieved with the newer technetium-99m(^{99m}Tc) labeled agents for myocardial perfusion imaging (^{99m}Tc-tetrofosmin and ^{99m}Tc-sestamibi) leads to a higher quality of the myocardial perfusion images. The introduction of single photon emission computed tomography (SPECT) in the 80's and the continuously improving imaging hardware and reconstruction software in the 90's allowed the creation of three-dimensional images of the left ventricle (LV). These developments have led to a fast improvement of methods assessing LV perfusion and function during the same acquisition. With the introduction of gated single photon emission computed tomography (SPECT) we can now assess regional myocardial wall motion, wall thickening, LV cavity volumes, LV ejection fraction (EF), peak filling rate (PFR) and perfusion during one single acquisition. Gated SPECT myocardial perfusion imaging has rapidly gained widespread acceptance and is now used on a routine clinical basis in a growing number of laboratories.

Gated SPECT techniques

The introduction of single photon emission computed tomography (SPECT) in the 80's has several advantages over planar imaging for the analysis of perfusion and function. These advantages include: improved resolution, differentiation of overlapping myocardial regions, improved sensitivity and specificity of diagnosis, depiction in planes familiar to cardiologists and color images improving interpretation and presentation. These developments have led to a fast improvement of methods assessing LV perfusion and function simultaneously. Various techniques have been reported to derive information on LV function from gated myocardial perfusion studies. Measurements of LV function from gated SPECT are implemented by fully exploiting the three-dimensional nature of the tomographic datasets. The LV endocardial surface and valve planes are estimated in three-dimensional space, followed by summation of the volumes of the voxels bound by these structures. Techniques for the identification of the endocardial surface vary from threshold-based methods to gradient-based approaches or a combination of both. Regional LV wall motion is measured as the distance between a given point of the endocardial surface at end-diastole and end-systole. Regional LV wall thickening is judged by apparent increase in counts from end-diastole to end-systole due to the partial volume effect. The LVEF is calculated by dividing the difference between end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) by EDV.

In formula: LVEF (%)= (LVEDV-LVESV)/LVEDV x 100%

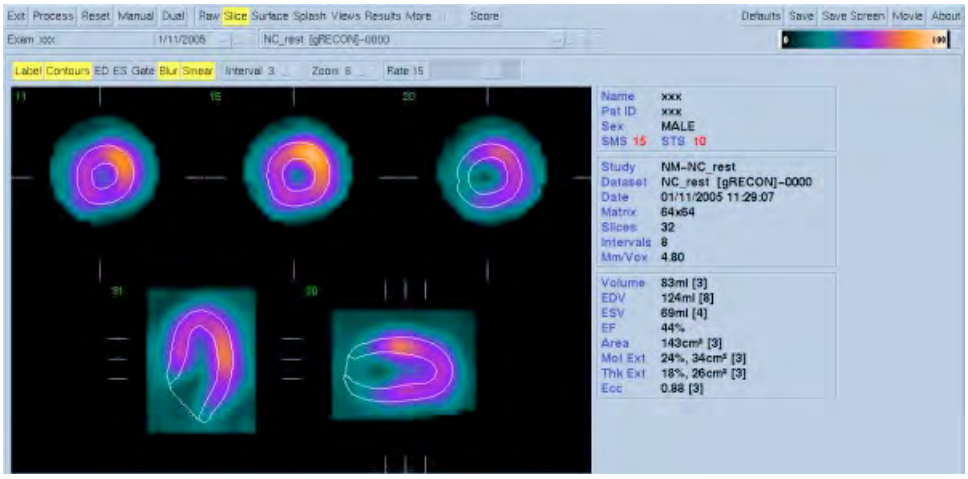


Figure 1. Quantitative gated SPECT (QGS) software programme. Short and long axis images displaying endocardial and epicardial contours. These images can be used for the assessment of left ventricular wall thickening. In addition, left ventricular volumes and ejection fraction are displayed.

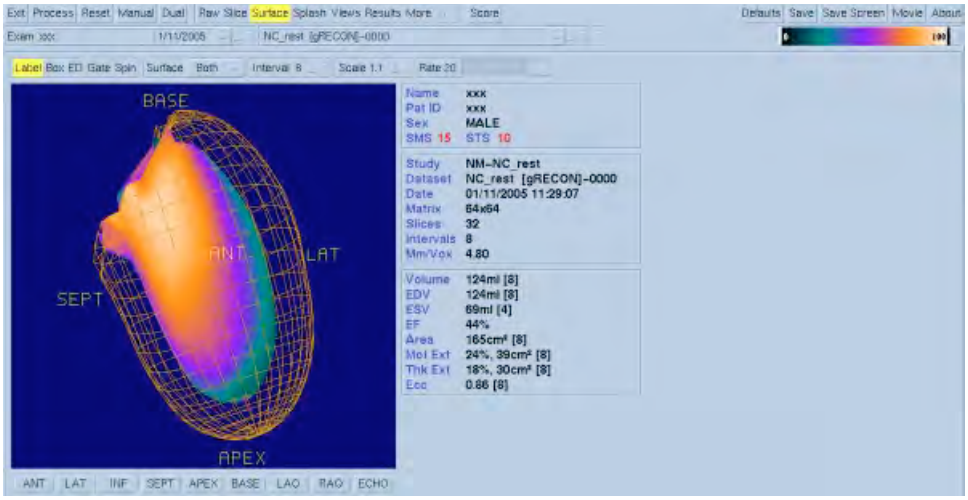


Figure 2. Quantitative gated SPECT (QGS) software programme. Four dimensional (three dimensional plus time) display of the assessment of regional and global myocardial wall motion. In addition, left ventricular volumes and ejection fraction are displayed.

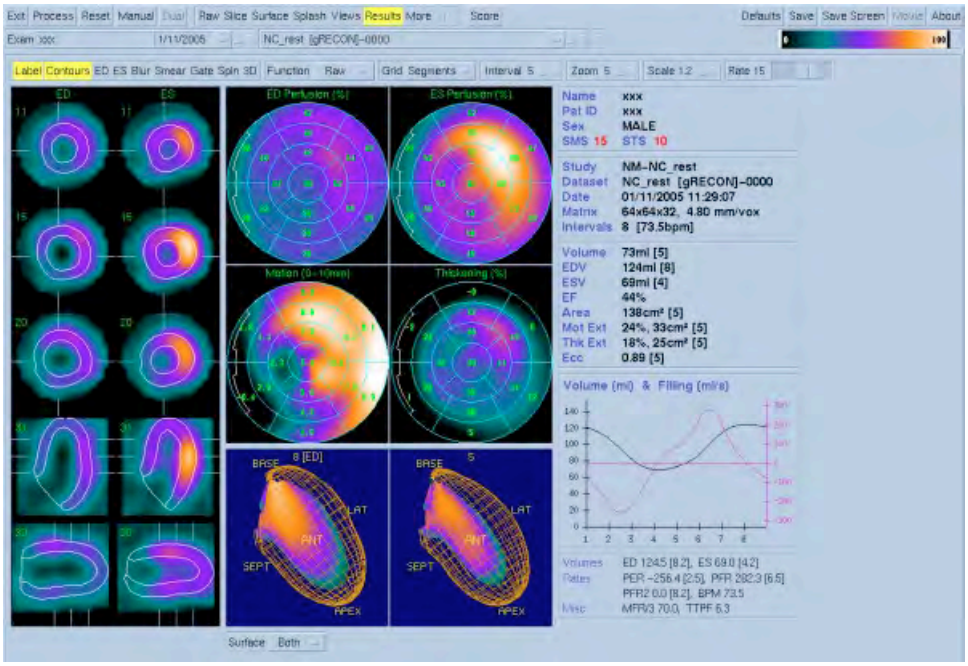


Figure 3. Summarized screen of functional information available from the Quantitative gated SPECT (QGS) software programme.

A disadvantage of most of the older developed methods to derive information on the LV function is the non-automatic delineation of the myocardial border and hence operator dependency [1-3]. However, beginning in the late 90's several algorithms were introduced which were completely automatic or less operator dependent [4-11]. The most widely used software program is the quantitative gated SPECT, (QGS) program developed by Germano et al. [4; 5; 8] (figuur 1,2,3).

A major strength of gated SPECT is its high reproducibility. Variability of global LV functional parameters obtained by gated cardiac SPECT in rest within the same patient is fairly small.

Validation

Several studies have been published comparing functional information on the LV between gated SPECT and other well-known imaging modalities such as magnetic resonance (MR) imaging, contrast angiography, echocardiography, gated blood pool imaging, and recently multislice CT [12-20]. These studies reported a good to excellent agreement between these imaging modalities and gated SPECT over a wide range of values.

Many gated SPECT algorithms have been compared with each other. Differences in EDV and ESV may be due to different ways in approximation of the basal extent of the LV cavity in different ways. In general the different modalities for the functional analysis of gated perfusion SPECT agree over a wide range of clinically relevant values. However, as compared to MR imaging the deviation in calculated EDV, ESV and LVEF differs for different algorithms in small sized hearts and in hearts with a large scar [21; 21-23]. For follow- up purposes the same algorithm should be used.

Normal limits for systolic and diastolic function

Normal limits of LVEF and volumes determined by Gated SPECT are significantly affected by gender. In addition, some studies have proven that age also tends to be an important determinant for LVEF en LV volumes.

Volumes and stroke volume are significantly lower in women than in men whereas LVEF tends to be significantly higher in women than in men. With increasing age LV volumes decrease and LVEF may increase. Sharir et al. determined gender-specific normal limits. The upper limit of the ESV index was 27mL/m^2 in women en 39mL/m^2 in men and the upper limit of the EDV index was 60mL/m^2 in women and 75mL/m^2 in men. The lower limit of LVEF was 51% in women and 43% in men (24). However, these limits may differ between different gated SPECT software packages and between different acquisition and reconstruction parameters. LVEF, EDV and ESV determined by gated SPECT need to be corrected for gender and probably also for age [25-29].

Issues of concern

Several studies have investigated whether gated SPECT using ^{201}Tl is feasible [30; 31]. ^{201}Tl gated SPECT was compared with images obtained with ^{99m}Tc-MIBI gated SPECT. Gated ^{201}Tl SPECT was inferior to gated MIBI SPECT because of poor image quality due to lower count statistics and poor interobserver agreement among experienced physicians. However, LVEF could be determined reliably from ^{201}Tl gated SPECT.

Variability of global LV functional parameters obtained by gated SPECT in rest within the same patient is fairly small. However, serial variability of LVEF is lower for images with high counts than for images with low counts. Especially in studies with abnormal images and low counts serial variability may be high. This should be taken into account when used for serial evaluation of LVEF [32-34]. Moreover, there may be a position dependent effect on EDV, stroke volume (SV) and heart rate. Hence, supine reference data for these parameters should not be used to classify the results of prone acquisition [35].

Arrhythmia's influence perfusion and function quantification derived with gated SPECT. Although ventricular volumes and LVEF are minimally affected by arrhythmias, both perfusion analysis and wall thickening are compromised due to rejected counts. The largest change is found for atrial fibrillation. Thickening and perfusion analysis are the parameters most prone to error in the presence of arrhythmias [36; 37].

Acquisition and reconstruction parameters influence the evaluation of left ventricular volume and ejection fraction.

Filtering and zooming influence EDV and ESV an LVEF measurements in gated SPECT studies [38; 39].

Moreover, due to partial volume effect and a relatively low resolution of the images, accuracy of LVEF and volumes is more limited in patients with a small heart. Filters with a higher cut-off frequency, or application of a Wiener filter, better system resolution and hardware zooming during acquisition improve quantitative accuracy in small hearts [23; 40]. Hambye et al. investigated the influence of matrix size and smoothness of the filter on LV volumes and ejection fractions with several software packages. It was concluded that in patients with a normal-sized heart (ESV>30ml) LVEF and volumes were only slightly sensitive to changes in matrix size. Smoothing by contrast was associated with significant changes in volumes but usually not in LVEF values. In contrast, in small hearts (ESV<30 ml) both the used software and the matrix size or smoothing significantly influence the results of LV volumes and LVEF [41].

In addition, Manrique et al. found a significant impact of photon energy recovery on image contrast and left ventricular volume measurements by use of perfusion SPECT. This technique could be used in patient studies with small ventricles [42].

Due to differences in zooming, matrix size and used filters between centers care should be taken to extrapolate published normal limits for LVEF and volumes to different centers [43].

The additional value of gated SPECT in myocardial perfusion SPECT reports.

Perfusion abnormalities

Gating may help in differentiating between coronary artery disease (CAD) and an attenuation artifact in patients with fixed perfusion abnormalities. An attenuation artifact will usually show a fixed perfusion defect with concomitant preserved wall thickening whereas a region with a fixed perfusion defect due to CAD will show absence of wall thickening. However, it has been shown that the combination of attenuation correction and gating provides the highest diagnostic accuracy. This is especially in patients with a BMI of 30 or greater [44; 45].

Of note, a stress gated SPECT study showing a perfusion defect without preserved wall thickening should always be followed by a rest study to differentiate between necrotic tissue and reversible ischemia showing post-ischemic stunning. In addition, summed images may obscure mild perfusion defects especially in patients with small hearts. With gated SPECT end-diastolic perfusion images are useful for improving the detection of mild perfusion defects [46].

Several authors proved that with the addition of functional information derived by gated SPECT studies a significant reduction in borderline abnormal and borderline normal studies can be achieved by differentiation of scar tissue from soft tissue attenuation. This improves the specificity of nuclear cardiology studies and in addition cost savings will be achieved by avoiding unnecessary coronary angiography [47-51].

Functional information

The strength of gated SPECT is the combination of perfusion and function information within the same acquisition. A normal LV perfusion does not always imply a normal LV function. In patients with 3-vessel coronary artery disease perfusion abnormalities may be missed due to globally reduced perfusion. In these patients functional assessment improves the detection of coronary artery disease. Lima et al. investigated the additional value of functional data to clinical, stress and perfusion data in 143 patients with angiographic 3-vessel disease (3VD) and a control group of 112 non-3VD patients. This study showed that in patients with 3VD, combined perfusion/function analysis yielded significantly greater numbers of abnormal segments/patients than perfusion alone. Specificity of combined perfusion/function analysis was not lower than perfusion analysis alone. It was concluded that the addition of functional data to clinical, stress, and perfusion yields a significant increase in the predictive value of 3VD (global chi-square: 131.7 vs. 89.8, $p < 0.00001$) [52]. Hida et al. showed that In 83 patients with multivessel disease the post-stress increase in ESV was significant larger (7.0+/-8.0mL vs-0.8+/-4.7 mL P<0.0001), and the post-stress increase in ejection fraction was less (-4.7% +/-5.4% vs. -0.4% +/-4.5% p<0.0001) than in the 92 patients with insignificant or single-vessel CAD. The addition of post-stress and

at-rest LV functional analysis by use of gated SPECT to conventional perfusion analysis helps to better identify patients with multivessel CAD [53].

Post-stress wall motion abnormalities detected by gated ^{99m}Tc-sestamibi or tetrofosmin SPECT or ^{201}Tl SPECT are a marker of severe and extensive CAD. Of note, LV regional dysfunction may be more sensitive than global dysfunction for the detection of stunning due to CAD [54-56].

In patients with significant CAD a deterioration in LV function may not only occur after exercise, it has also been detected after pharmacological stress [57; 58].

Functional information can also be helpful in predicting PTCA outcome. In a study by Kurihara et al. It was proved that single-injection gated SPECT with ^{99m}Tc- tetrofosmin early after PTCA can predict left LV functional recovery. The number of mismatched segments in patients with LV functional recovery was significantly greater than that in patients without. There was a significant correlation between delta LVEF and the number of mismatched segments [59].

Measuring LVEF or wall motion worsening is an easy method for defining stress-induced myocardial stunning. It provides incremental diagnostic value to perfusion images for detecting CAD not only in exercise stress but also with pharmacological stress. In patients with balanced multivessel CAD worsening of LVEF or wall motion score could be the only parameter to detect CAD in gated SPECT studies. Detection of stunning is probably more accurate in gated ^{201}Tl- SPECT studies as compared to gated ^{99m}Tc-tetrofosmin or sestamibi studies due to different time intervals between the stress-induced ischemic event and image acquisition.

In addition to systolic function parameters gated SPECT software programs derive information on diastolic function. Although the clinical application and normal limits of this information has not yet been routinely implemented the additional information on diastolic dysfunction is an important marker of CAD[60-63].

The value of gated SPECT for prognosis assessment

Cardiovascular disease is a major health problem with a growing number of patients. In order to minimize the annual expenditures for diagnosing and treating patients with cardiovascular disease an appropriate diagnostic and prognostic test is mandatory. It is important to identify high risk patients before onset of clinical cardiovascular disease. Low risk patients should be withheld from over treatment. Of the non-invasive imaging tests, gated SPECT is the most accurate method for risk stratification of CAD. Besides LV perfusion; LV transient ischemic dilatation, LV volumes and LV function are important prognostic parameters. LVEF and ESV index by gated myocardial perfusion SPECT provide comparable prognostic information over perfusion in women and men. However, due to different normal limits for EF and volumes this should be corrected for gender [64]. Several studies have proved that the amount of ischemia expressed is the best predictor of myocardial infarction and the functional parameters are important for the prediction of hard events like cardiac death. LVEF is related to cardiac survival. Integration of LVEF and summed difference score (SDS) (amount of ischemia) or summed rest score (SRS) (amount of perfusion abnormality in rest) yields effective stratification of patients into low-, intermediate –and high risk subgroups. Patients with a normal LVEF and a high SRS (greater perfusion abnormality) have a prognosis similar to those with a reduced LVEF. In patients with EF <30% the cardiac death rate is high irrespective of the amount of ischemia [65; 66]. Hachamovitch et al. followed 5366 patients for 2.8+/-1.2 years and proved that although LVEF predicts cardiac death, only inducible ischemia identifies which patients have a short-term benefit from revascularization [67]. In a large study involving 3207 patients who underwent a Gated SPECT study Travin et al. showed that patients with an abnormal ECG-gating wall motion score had a higher annual event rate of 6.1% compared with 1.6% for those with a normal score. In addition, an abnormal LVEF was associated with an event rate of 7.4% compared with 1.8% for normal patients. Abnormal ECG-gated SPECT results worsened outcome in both patients with normal perfusion images and those with abnormal perfusion images [68].

Recently it has been shown that also in patients with a left bundle branch block (LBBB) LV volumes an EF were a significant predictor of subsequent cardiac events whereas perfusion abnormalities were similar for patients with and without events [69].

As previously mentioned LVEF is an important prognostic parameter. However, studies have proven that end-systolic volume is even a more important parameter in risk stratification for cardiac death compared to post-stress LVEF. Patients with a post-stress LVEF of <45% and an ESV < or = 70 mL have lower cardiac death rate (1.7%/year) as compared to patients with a post-stress LVEF of <45% and an ESV >or =70mL (7.9%/year). In patients with depressed LVEF stress ESV is an independent predictor of long term outcome [70; 71].

In assessing prognosis subsets of patients should be kept in mind. In patients without previous CAD the level of risk is uniform with time, but in patients with known CAD risk increases with time. With a normal SPECT scan diabetic patients have a higher percentage of hard events and total events as compared to non-diabetics [72]. Patients with insulin dependent diabetes mellitus have higher risk of cardiac death for any myocardial perfusion (MPS) result than patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. Diabetic women have a significantly higher risk as compared to diabetic men [73; 74]. Different ethnicities have different prognosis for the same gated SPECT MPS outcome. Post stress LVEF <45% annualized risk adjusted death rates are higher among ethnic minority patients population. Differences range from 2.7% for Caucasian non-Hispanic patients versus 8.0% and 14% for African-American and Hispanic patients (75). In addition, patients referred to pharmacologic stress imaging have a higher annual cardiac event risk as compared to exercising patients [76].

In summary; LVEF and ESV determined by gated-SPECT have incremental prognostic value over prescan and myocardial perfusion information in predicting cardiac death and they provide clinically useful risk stratification.

Gated SPECT in viability assessment

The differentiation of viable myocardium from nonviable myocardium before surgical intervention is crucial. In patients with viability, revascularization is associated with a significant reduction in annual mortality compared with medical treatment. Absence of viability does not lead to a difference in outcome in patients

treated with medical therapy as compared to revascularization (77). A very sensitive test to assess viable myocardium is ^{18}F-FDG-PET or ^{18}F-FDG-SPECT. Preserved metabolism in an area of decreased perfusion is considered viable. However, gated SPECT has proven to be a reliable candidate in assessment of viability. Gated SPECT relies on demonstration of regional contractile function in a hypoperfused area as an indication of viability. Information on perfusion and wall motion combined significantly improves the sensitivity and overall accuracy for determination of viability in comparison with perfusion alone [78]. LV segments with reduced perfusion and detectable wall thickening have a higher likelihood of functional recovery than those with absent wall thickening [79]. Leoncini et al. investigated with gated SPECT the additional value of regional dysfunction assessment directly on perfusion images. They found that this permits the use of different activity thresholds with an improvement over single cut-off for all asynergetic segments in assessing residual viability [80]. Absence of function on gated SPECT images does not necessarily indicate absence of viability. This could be hibernating myocardium. In these areas viability can be detected with gated SPECT by using inotropic stimulation like dobutamine [81-83].

Gated PET

With the growing number of PET cameras gated SPECT software algorithms have been successfully used in cardiac gated-PET studies. Several studies have proven a good correlation between functional parameters; ESV, EDV, LVEF and regional wall motion, assessed with gated ^{18}F-FDG-PET and gated ^{99m}Tc-sestamibi and MR imaging. Small differences between imaging modalities may be attributable to difference in nature of the images and variances in operations of the algorithm [84-86].

^{13}N-NH_3 PET is an alternative to gated SPECT in evaluation myocardial perfusion and LV function. Khorsand et al. found no significant differences for LV volumes en EF between gated ^{18F}FDG-PET and gated cardiac ^{13}N-NH_3 PET. Therefore gated cardiac ^{13}N-NH_3 PET can be used for the simultaneous assessment of myocardial perfusion and function [87]. Gated ^{82}Rubidium is also an interesting option for the assessment of LV-function. ^{82}Rubidium is produced by a ^{82}Strontium-^{82}Rubidium generator. Rest and stress gated ^{82}Rubidium PET is a short procedure that allows the assessment of stunning due to ischemia. Recently the QGS algorithm has been modified specific for PET images [8]. However, there are no published studies comparing this new algorithm specially developed for PET studies and other functional imaging modalities.

Clinical implications for gated PET

The addition of information on wall thickening besides the information on metabolism with gated ^{18}F-FDG-PET may be used to assess myocardial viability. In as study by Slart et al. it was shown that segments with a ^{18}F-FDG uptake of 50% or greater or WT of 10% or greater have a high likelihood to improve function after revascularization. Preserved >50% ^{18}F -FDG uptake is slightly superior to preserved WT of >10% to predict outcome [88].

It is known that left ventricular function as assessed with gated SPECT has an incremental prognostic value in patients with coronary artery disease [24; 89]. LV functional parameters determined by gated ^{18}F-FDG-PET have incremental prognostic value over viability information in patients with ischemic cardiomyopathy and ^{18}F-FDG-PET mismatch. Patients with residual viability and advanced cardiac remodeling are at high clinical risk.

Conclusion

In the last decade the additional functional information derived with gated SPECT myocardial perfusion images has been proved to be of great value. Gating provides a valuable adjunct to SPECT in characterizing perfusion abnormalities and improving test accuracy. Information of global and regional LV function has improved the prognostic power of myocardial perfusion studies. In addition, gated SPECT plays an important role in viability assessment. With the fast increase in number of PET scanners gated PET will also become an important tool for decision making in patient management. For optimal patient management the use of gated SPECT and gated PET is essential in a majority of patients with coronary artery disease.

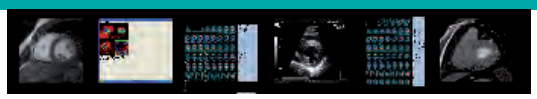
Reference List

1. DePuey EG, Nichols K, Dobrinsky C. Left ventricular ejection fraction assessed from gated technetium-99m-sestamibi SPECT. J Nucl Med 1993;34:1871-1876.
2. Marcassa C, Marzullo P, Parodi O, Sambuceti G, L'Abbate A. A new method for noninvasive quantitation of segmental myocardial wall thickening using technetium-99m 2-methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy--results in normal subjects. J Nucl Med 1990;31:173-177.
3. Faber TL, Akers MS, Peshock RM, Corbett JR. Three-dimensional motion and perfusion quantification in gated single-photon emission computed tomograms. J Nucl Med 1991;32:2311-2317.
4. Germano G, Erel J, Lewin H, Kavanagh PB, Berman DS. Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 1997;30:1360-1367.
5. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Med 1995;36:2138-2147.
6. Stegger L, Biedenstein S, Schafers KP, Schober O, Schafers MA. Elastic surface contour detection for the measurement of ejection fraction in myocardial perfusion SPET. Eur J Nucl Med 2001;28:48-55.
7. Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols KJ, DePuey EG et al. Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method. J Nucl Med 1999;40:650-659.
8. Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, Van Kriekinge SD, Pollard G, Berman DS. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. J Nucl Cardiol 2007;14:433-454.
9. Liu YH, Sinusas AJ, Khaimov D, Gebuza BI, Wackers FJ. New hybrid count- and geometry-based method for quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from ECG-gated SPECT: methodology and validation. J Nucl Cardiol 2005;12:55-65.
10. Ficaro EP, Lee BC, Kritzman JN, Corbett JR. Corridor4DM: the Michigan method for quantitative nuclear cardiology. J Nucl Cardiol 2007;14:455-465.
11. Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: the Emory approach. J Nucl Cardiol 2007;14:420-432.
12. Henneman MM, Bax JJ, Schuijf JD, Jukema JW, Holman ER, Stokkel MP et al. Global and regional left ventricular function: a comparison between gated SPECT, 2D echocardiography and multislice computed tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:1452-1460.
13. Wahba FF, Bavelaar-Croon CD, Baur LH, Zwinderman AH, van Roosmalen RP, Pauwels EK et al. Detection of residual wall motion after sustained myocardial infarction by gated 99Tcm-tetrofosmin SPECT: a comparison with echocardiography. Nucl Med Commun 2001;22:175-182.
14. Bavelaar-Croon CD, Kayser HW, van der Wall EE, de Roos A, Dibbets-Schneider P, Pauwels EK et al. Left ventricular function: correlation of quantitative gated SPECT and MR imaging over a wide range of values. Radiology 2000;217:572-575.
15. Atsma DE, Bavelaar-Croon CD, Germano G, Dibbets-Schneider P, Eck-Smit BL, Pauwels EK et al. Good correlation between gated single photon emission computed myocardial tomography and contrast ventriculography in the assessment of global and regional left ventricular function. Int J Card Imaging 2000;16:447-453.
16. Hambye AS, Dobbeleir A, Vervaet A, Chi-Chou H. Can we rely on 99Tcm-sestamibi gated tomographic myocardial perfusion imaging to quantify left ventricular function? A comparative study with classical isotopic techniques for the measurement of ejection fraction. Nucl Med Commun 1997;18:751-760.
17. Lipke CS, Kuhl HP, Nowak B, Kaiser HJ, Reinartz P, Koch KC et al. Validation of 4D-MSPECT and QGS for quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated 99mTc-MIBI SPET: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:482-490.
18. Kondo C, Fukushima K, Kusakabe K. Measurement of left ventricular volumes and ejection fraction by quantitative gated SPET, contrast ventriculography and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:851-858.
19. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Valenta I, Strobel K, Brunner A et al. Comparison of 64-slice CT with gated SPECT for evaluation of left ventricular function. J Nucl Med 2006;47:1288-1294.
20. Vourvouri EC, Poldermans D, Bax JJ, Sianos G, Sozzi FB, Schinkel AF et al. Evaluation of left ventricular function and volumes in patients with ischaemic cardiomyopathy: gated single-photon emission computed tomography versus two-dimensional echocardiography. Eur J Nucl Med 2001;28:1610-1615.
21. Stegger L, Lipke CS, Kies P, Nowak B, Schober O, Buell U et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated (99m)Tc-MIBI SPECT: validation of an elastic surface

model approach in comparison to cardiac magnetic resonance imaging, 4D-MSPECT and QGS. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:900-909.
22. Manrique A, Faraggi M, Vera P, Vilain D, Lebtahi R, Cribier A et al. 201Tl and 99mTc-MIBI gated SPECT in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: comparison with equilibrium radionuclide angiography. J Nucl Med 1999;40:805-809.
23. Nakajima K, Taki J, Higuchi T, Kawano M, Taniguchi M, Maruhashi K et al. Gated SPET quantification of small hearts: mathematical simulation and clinical application. Eur J Nucl Med 2000;27:1372-1379.
24. Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. J Nucl Cardiol 2006;13:495-506.
25. De Bondt P, Van De Wiele C, de Sutter J, De Winter F, De Backer G, Dierckx RA. Age- and gender-specific differences in left ventricular cardiac function and volumes determined by gated SPET. Eur J Nucl Med 2001;28:620-624.
26. Rozanski A, Nichols K, Yao SS, Malholtra S, Cohen R, DePuey EG. Development and application of normal limits for left ventricular ejection fraction and volume measurements from 99mTc-sestamibi myocardial perfusion gates SPECT. J Nucl Med 2000;41:1445-1450.
27. Ababneh AA, Sciacca RR, Kim B, Bergmann SR. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise test results: influence of tracer, gender, and acquisition camera. J Nucl Cardiol 2000;7:661-668.
28. Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM et al. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. Circulation 2006;113:1597-1604.
29. Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T. Normal limits of ejection fraction and volumes determined by gated SPECT in clinically normal patients without cardiac events: a study based on the J-ACCESS database. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1088-1096.
30. Tadamura E, Kudoh T, Motooka M, Inubushi M, Shirakawa S, Hattori N et al. Assessment of regional and global left ventricular function by reinjection T1-201 and rest Tc-99m sestamibi ECG-gated SPECT: comparison with three-dimensional magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 1999;33:991-997.
31. DePuey EG, Parmett S, Ghesani M, Rozanski A, Nichols K, Salensky H. Comparison of Tc-99m sestamibi and Tl-201 gated perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 1999;6:278-285.
32. De Winter O, De Bondt P, Van De Wiele C, De Backer G, Dierckx RA, de Sutter J. Day-to-day variability of global left ventricular functional and perfusional measurements by quantitative gated SPECT using Tc-99m tetrofosmin in patients with heart failure due to coronary artery disease. J Nucl Cardiol 2004;11:47-52.
33. Vallejo E, Chaya H, Plancarte G, Victoria D, Bialostozky D. Variability of serial same-day left ventricular ejection fraction using quantitative gated SPECT. J Nucl Cardiol 2002;9:377-384.
34. Verberne HJ, Dijkgraaf MG, Somsen GA, Eck-Smit BL. Stress-related variations in left ventricular function as assessed with gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2003;10:456-463.
35. Schaefer WM, Lipke CS, Kuhl HP, Koch KC, Kaiser HJ, Reinartz P et al. Prone versus supine patient positioning during gated 99mTc-sestamibi SPECT: effect on left ventricular volumes, ejection fraction, and heart rate. J Nucl Med 2004;45:2016-2020.
36. Nichols K, Yao SS, Kamran M, Faber TL, Cooke CD, DePuey EG. Clinical impact of arrhythmias on gated SPECT cardiac myocardial perfusion and function assessment. J Nucl Cardiol 2001;8:19-30.
37. Nichols K, Dorbala S, DePuey EG, Yao SS, Sharma A, Rozanski A. Influence of arrhythmias on gated SPECT myocardial perfusion and function quantification. J Nucl Med 1999;40:924-934.
38. Vera P, Manrique A, Pontvianne V, Hitzel A, Koning R, Cribier A. Thallium-gated SPECT in patients with major myocardial infarction: effect of filtering and zooming in comparison with equilibrium radionuclide imaging and left ventriculography. J Nucl Med 1999;40:513-521.
39. Wright GA, McDade M, Martin W, Hutton I. Quantitative gated SPECT: the effect of reconstruction filter on calculated left ventricular ejection fractions and volumes. Phys Med Biol 2002;47:N99-105.
40. Manrique A, Hitzel A, Gardin I, Dacher JN, Vera P. Impact of Wiener filter in determining the left ventricular volume and ejection fraction using thallium-201 gated SPECT. Nucl Med Commun 2003;24:907-914.
41. Hambye AS, Vervaet A, Dobbeleir A. Variability of left ventricular ejection fraction and volumes with quantitative gated SPECT: influence of algorithm, pixel size and reconstruction parameters in small and normal-sized hearts. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1606-1613.
42. Manrique A, Hitzel A, Vera P. Impact of photon energy recovery on the assessment of left ventricular volume using myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2004;11:312-317.
43. Verberne HJ, Dibbets-Schneider P, Spijkerboer A, Stokkel M, Eck-Smit BL, Sokole EB. Multicenter intercomparison assessment of consistency of left ventricular function from a gated cardiac SPECT phantom. J Nucl Cardiol 2006;13:801-810.
44. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, Becker LC. Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2002;9:183-187.
45. Thompson RC, Heller GV, Johnson LL, Case JA, Cullom SJ, Garcia EV et al. Value of attenuation correction on ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging related to body mass index. J Nucl Cardiol 2005;12:195-202.
46. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Benjamin C, Gagnon A. Comparison between the end-diastolic images and the summed images of gated 99mTc-sestamibi SPECT perfusion study in detection of coronary artery disease in women. J Nucl Cardiol 1999;6:169-176.
47. Depuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. J Nucl Med 1995;36:952-955.
48. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. J Am Coll Cardiol 1997;29:69-77.
49. Miles KA. How does gated SPET alter reporting of myocardial perfusion studies? Nucl Med Commun 1997;18:915-921.
50. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. J Am Coll Cardiol 1997;30:1687-1692.
51. Bavelaar-Croon CD, Atsma DE, van der Wall EE, Dibbets-Schneider P, Zwinderman AH, Pauwels EK. The additive value of gated SPET myocardial perfusion imaging in patients with known and suspected coronary artery disease. Nucl Med Commun 2001;22:45-55.
52. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003;42:64-70.
53. Hida S, Chikamori T, Tanaka H, Usui Y, Igarashi Y, Nagao T et al. Diagnostic value of left ventricular function after stress and at rest in the detection of multivessel coronary artery disease as assessed by electrocardiogram-gated SPECT. J Nucl Cardiol 2007;14:68-74.
54. Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S, Lewin HC, Miranda R, Friedman JD et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography. Am J Cardiol 2000;86:1171-1175.
55. Paul AK, Hasegawa S, Yoshioka J, Mu X, Maruyama K, Kusuoka H et al. Characteristics of regional myocardial stunning after exercise in gated myocardial SPECT. J Nucl Cardiol 2002;9:388-394.
56. Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, Barolet A, Lee DS, Husain M. Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. J Am Coll Cardiol 2002;39:991-998.
57. Druz RS, Akinboboye OA, Grimson R, Nichols KJ, Reichek N. Postischemic stunning after adenosine vasodilator stress. J Nucl Cardiol 2004;11:534-541.
58. Hung GU, Lee KW, Chen CP, Yang KT, Lin WY. Worsening of left ventricular ejection fraction induced by dipyridamole on Tl-201 gated myocardial perfusion imaging predicts significant coronary artery disease. J Nucl Cardiol 2006;13:225-232.
59. Kurihara H, Nakamura S, Takehana K, Fukui M, Sawanishi T, Maeba H et al. Scintigraphic prediction of left ventricular functional recovery early after primary coronary angioplasty using single-injection quantitative electrocardiographic gated SPECT. Nucl Med Commun 2005;26:505-511.
60. Akincioglu C, Berman DS, Nishina H, Kavanagh PB, Slomka PJ, Abidov A et al. Assessment of diastolic function using 16-frame 99mTc-sestamibi gated myocardial perfusion SPECT: normal values. J Nucl Med 2005;46:1102-1108.
61. Kikkawa M, Nakamura T, Sakamoto K, Sugihara H, Azuma A, Sawada T et al. Assessment of left ventricular diastolic function from quantitative electrocardiographic-gated 99mTc-tetrofosmin myocardial SPET. Eur J Nucl Med 2001;28:593-601.
62. Nakajima K, Taki J, Kawano M, Higuchi T, Sato S, Nishijima C et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. J Nucl Med 2001;42:183-188.
63. Paul AK, Kusuoka H, Hasegawa S, Yonezawa T, Makikawa M, Nishimura T. Prolonged diastolic dysfunction following exercise induced ischaemia: a gated myocardial perfusion SPECT study. Nucl Med Commun 2002;23:1129-1136.
64. Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. J Nucl Cardiol 2006;13:495-506.
65. Bourque JM, Velazquez EJ, Tuttle RH, Shaw LK, O'Connor CM, Borges-Neto S. Mortality risk associated with ejection fraction differs across resting nuclear perfusion findings. J Nucl Cardiol 2007;14:165-173.
66. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. J Nucl Med 2001;42:831-837.
67. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? J Nucl Cardiol 2006;13:768-778.
68. Travin MI, Heller GV, Johnson LL, Katten D, Ahlberg AW, Isasi CR et al. The prognostic value of ECG-gated SPECT imaging in patients undergoing stress Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol 2004;11:253-262.
69. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. J Nucl Cardiol 2007;14:75-81.
70. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 1999;100:1035-1042.
71. Bestetti A, Triulzi A, Di Leo C, Tagliabue L, Strinchini A, Bax J. Enhanced prognostic stratification of CAD patients with low ejection fraction by stress-rest Tc99m tetrofosmin gated-spect. Acta Cardiol 2004;59:17-23.
72. De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. Am J Cardiol 2002;90:827-832.
73. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. J Am Coll Cardiol 2003;41:1125-1133.
74. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. Circulation 2002;105:32-40.
75. Shaw LJ, Hendel RC, Cerquiera M, Mieres JH, Alazraki N, Krawczynska E et al. Ethnic differences in the prognostic value of stress technetium-99m tetrofosmin gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol 2005;45:1494-1504.
76. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? J Am Coll Cardiol 2003;41:1329-1340.
77. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1151-1158.
78. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. Am J Cardiol 1999;83:1-5.

79. Petretta M, Storto G, Acampa W, Sansone V, Evangelista L, Spinelli L et al. Relation between wall thickening on gated perfusion SPECT and functional recovery after coronary revascularization in patients with previous myocardial infarction. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1599-1605.
80. Leoncini M, Marcucci G, Sciagra R, Frascarelli F, Bellandi F, Gallopin M et al. Usefulness of distinct activity thresholds according to baseline regional asynergy for predicting functional recovery in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a study with nitrate-enhanced sestamibi gated SPECT. J Nucl Cardiol 2001;8:555-560.
81. Leoncini M, Sciagra R, Bellandi F, Maioli M, Sestini S, Marcucci G et al. Low-dose dobutamine nitrate-enhanced technetium 99m sestamibi gated SPECT versus low-dose dobutamine echocardiography for detecting reversible dysfunction in ischemic cardiomyopathy. J Nucl Cardiol 2002;9:402-406.
82. Leoncini M, Sciagra R, Maioli M, Bellandi F, Marcucci G, Sestini S et al. Usefulness of dobutamine Tc-99m sestamibi-gated single-photon emission computed tomography for prediction of left ventricular ejection fraction outcome after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2002;89:817-821.
83. Yoshinaga K, Morita K, Yamada S, Komuro K, Katoh C, Ito Y et al. Low-dose dobutamine electrocardiograph-gated myocardial SPECT for identifying viable myocardium: comparison with dobutamine stress echocardiography and PET. J Nucl Med 2001;42:838-844.
84. Slart RH, Bax JJ, de Jong RM, de Boer J, Lamb HJ, Mook PH et al. Comparison of gated PET with MRI for evaluation of left ventricular function in patients with coronary artery disease. J Nucl Med 2004;45:176-182.
85. Schaefer WM, Lipke CS, Nowak B, Kaiser HJ, Buecker A, Krombach GA et al. Validation of an evaluation routine for left ventricular volumes, ejection fraction and wall motion from gated cardiac FDG PET: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:545-553.
86. Yamakawa Y, Takahashi N, Ishikawa T, Uchino K, Mochida Y, Ebina T et al. Clinical usefulness of ECG-gated 18F-FDG PET combined with 99mTC-MIBI gated SPECT for evaluating myocardial viability and function. Ann Nucl Med 2004;18:375-383.
87. Khorsand A, Graf S, Eidherr H, Wadsak W, Kletter K, Sochor H et al. Gated cardiac 13N-NH3 PET for assessment of left ventricular volumes, mass, and ejection fraction: comparison with electrocardiography-gated 18F-FDG PET. J Nucl Med 2005;46:2009-2013.
88. Slart RH, Bax JJ, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Dierckx RA, de Boer J et al. Prediction of functional recovery after revascularization in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction by gated FDG-PET. J Nucl Cardiol 2006;13:210-219.
89. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 1999;100:1035-1042.

Preliminary Program



Affligem, April 12th 2008, Preliminary Program

Workshops in Non-Invasive Cardiac Imaging

Organisation: William Wijns, Piet Vanhoenacker, Pieter De Bondt
OLV Hospital Aalst, Belgium
In Cooperation with
Belgian Society of Nuclear Medicine and The Royal Belgian Society of Radiology

A practical and clinical course for Cardiologists, Radiologists and Nuclear Medicine Physicians about different imaging modalities in cardiology.

Preliminary Program:

9.00-9.30:	Registration and Welcome, W. Wijns (Aalst, B)
Part 1:	**Imaging in CAD**
9.30-10.00:	Perfusion: SPECT, R. Underwood (London, UK)
10.00-10.30:	Perfusion: CT, P. Vanhoenacker (Aalst, B)
10.30-11.00:	Coffee
11.00-12.00:	Read with the experts 1. SPECT and CT: Complementary or competition?
12.00-13.00:	Read with the experts 2
Lunch	
Part 2:	**Imaging in Heart Failure**
14.00-14.30:	Echocardiography and Tissue Doppler Imaging, J. De Sutter (Gent, B)
14.30-15.00:	MRI, S. Dymarkowski (Leuven, B)
15.00-15.30:	PET, PET/SPECT and PET/CT: multimodality summary in the assessment of viability, J. Knuuti (Turku, F)
15.30-16.00:	Coffee
16.00-17.00:	Read with the experts: Selection of patients and follow-up in CRT, M. Vanderheyden (Aalst, B), P. De Bondt (Aalst, B)
17.00-18.00:	Read with the experts 4
18.00:	Conclusion
18.15:	Cocktail and drinks

Venue: De Montil, Affligem, B, www.demontil.be
Information: Pieter De Bondt, pieter.de.bondt@gmail.com

Register now online: www.cardiacimaging.be

Mag bloodpool tomografie in de dagelijkse praktijk van de nucleaire geneeskunde worden gebruikt?

Dr. P. De Bondt,
Dr. O. De Winter,
Dr. P. Van Crombrugge,
Dr. H. De Winter

OLV Ziekenhuis Aalst, België
Dienst Nucleaire Geneeskunde
E-mail: pieter.de.bondt@olvz-aalst.be

P. De Bondt

Terwijl de tomografische (driedimensionele) techniek in de nucleaire geneeskunde al sinds jaren routinematig gebruikt wordt als aanvulling bij de klassiekere planaire (tweedimensionele) scintigrafie (bot-, long-, myocard-scintigrafie) blijft deze uit bij de MUGA-scintigrafie of gated bloodpool scan (GBP). Nochtans is de bloodpool tomografie allereerst niet zo nieuw, de eerste publicaties verschenen reeds in de jaren tachtig, maar ook het aantal publicaties is over de jaren heen niet onbelangrijk. Oorspronkelijk werd er nog dikwijls gewerkt met pseudo-tomografische beelden of "thick-slice" reconstructies waarbij alle sneden in een tomografie werden gesommeerd om van een tomografisch beeld opnieuw een planair beeld te maken, maar nu wordt er meer en meer geanalyseerd op de werkelijke 3D dynamische bloodpool beelden waarbij de hartkamers perfect van elkaar kunnen worden gescheiden. Terwijl in het begin de "tragere" computers als mogelijke oorzaak werden gegeven voor de "vertraagde intrede" van deze techniek in de kliniek, lijkt tegenwoordig meer en meer de complexiteit van de opgenomen beelden en vooral de verwerking ervan reden te zijn om af te zien van het gebruik van bloodpool tomografie (GBP-SPECT). Uiteraard is de opkomst van andere technieken om de cardiale kinetiek te onderzoeken (echo, CT, NMR...) een niet onbelangrijke reden dat de GBP uit vele diensten nucleaire geneeskunde bijna verdwenen is. En het moet gezegd worden: de GBP-SPECT techniek is arbeidsintensief, er gaat een belangrijke leercurve aan vooraf, en de resultaten moeten met zorgvuldigheid worden geïnterpreteerd.

Voordelen

De mogelijke voordelen van GBP-SPECT zijn echter legio:

1. er is tegenover de GBP scan geen overlapping meer met andere structuren mogelijk. Nogal wat problemen worden gezien wanneer een gedilateerd rechter of linker atrium de LV (linker ventrikel) activiteit overlapt en daardoor een per definitie een foute LVEF berekend wordt bij de planaire GBP scan.
2. de RV (rechter ventrikel) parameters kunnen worden berekend, en deze zijn gevalideerd voor het BP-SPECT algoritme, zie verder.
3. er worden LV en RV volumes berekend, iets wat bij de GBP scan alleen mogelijk is indien er ook bloedsamples worden genomen (wat in de praktijk nauwelijks (niet?) wordt toegepast).
4. er is informatie over de regionale functie, waarbij regionale ejectiefracties worden berekend, opnieuw zowel voor LV als RV.
5. indien de acquisitie gebeurde in 16 time frames/R-R interval, kan er ook diastolische functie worden berekend, zowel L als R.
6. er kan een tijdstip van eind-systole worden berekend, met een fase analyse biventriculair.
7. er is niet alleen informatie over inter-ventriculaire maar ook over intra-ventriculaire contractie waarbij segmenten die wat afwijken van het normale contractie-tijdstip-interval, duidelijk worden gekwantificeerd.
8. er is in het algoritme BP-SPECT een normale database aanwezig, die voor elke berekende parameter, zowel globaal als regionaal, het aantal afwijkende standaard deviaties produceert.
9. verschillende publicaties wijzen op de reproduceerbaarheid van de GBP-SPECT techniek, een eigenschap waarvoor de planaire GBP scan jarenlang geprezen is geweest.
10. het kan misschien vreemd lijken maar een ander voordeel is dat de LVEF van GBP-SPECT systematisch hoger wordt berekend in vergelijking met de LVEF van GBP scan. Dit is allereerst geen probleem, mits het gebruik van de techniek-specifieke normaalwaarden (die voor GBP-SPECT dan ook hoger liggen, in vergelijking met GBP, Tabel1). Het levert het voordeel dat de "range" van abnormaliteit groter wordt, in vergelijking met GBP en dat dus meer gradaties gaan ontstaan in de grote "pool" van patiënten met abnormale LV en RV functie. In tabel 1 staan de normaalwaarden voor LV en RV EF en volumes. Een LVEF van 56% is reeds meer dan 1SD gedaald tegenover normaal, wanneer berekend met BP-SPECT.

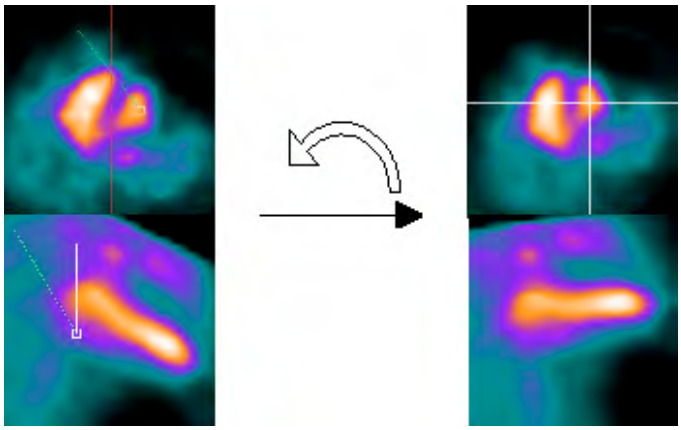
gemiddelde ± SD	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel
EF	62±5%	57±8%
EDV	123±37ml	140±47ml
ESV	46±17ml	60±21ml

Tabel 1

Praktische aspekten van de techniek

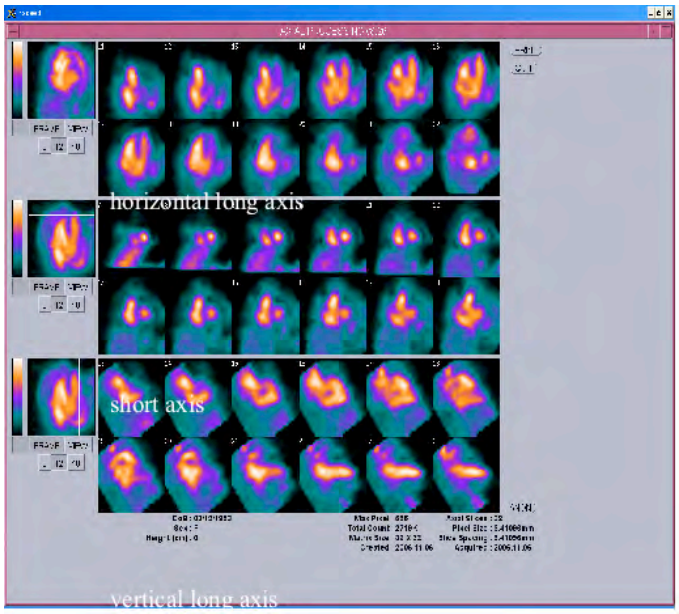
Momenteel gebruiken wij in het OLV Ziekenhuis in Aalst de GBP-SPECT techniek routinematig, verwerkt met het BP-SPECT programma geschreven door Dr Kenneth Nichols (Long Island Jewish Medical Center, New Hyde, NY). Binnenkort zal het programma gecommercialiseerd worden.

Wat betreft de acquisitie worden de beelden opgenomen met de parameters van de gated myocard perfusie scintigrafie (met 16 gated frames per R-R interval). Vervolgens iteratieve reconstructie (2 iteraties, 8 subsets), en een 3-D Gaussiaanse smooth filter. Bij de reorientatie wordt meestal eerst gezorgd dat het hart in het transaxiale vlak wordt gedraaid volgens het "best septal view" d.w.z. met de beide apices van beide ventrikels naar anterior (Figuur 1 boven), vervolgens wordt de inclinatie van het hart in de thorax weggewerkt en de apex van het hart "opgetild"(Figuur 1 onder).

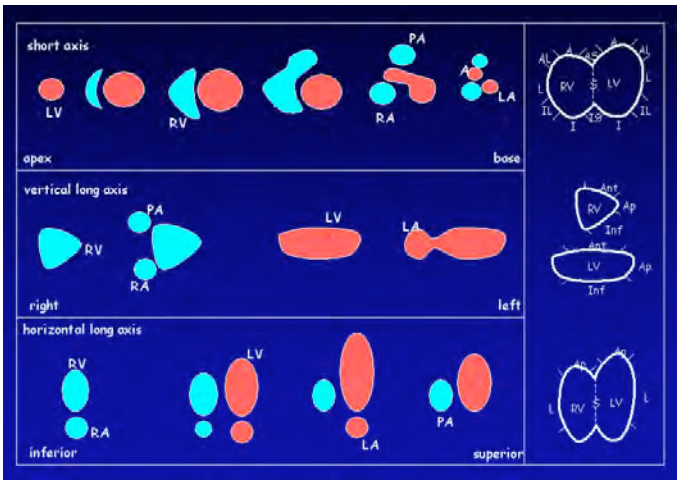


Figuur 1

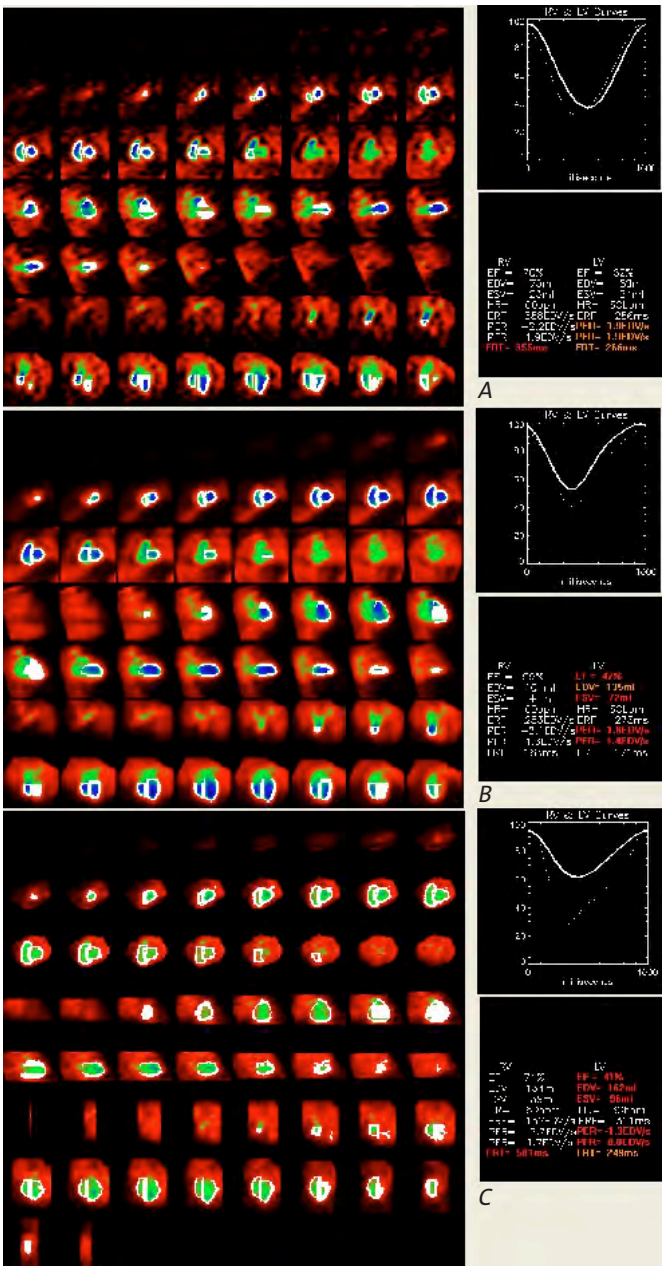
Op Figuur 2 zien we het resultaat van de reorientatie op alle sneden, korte as zowel als op de lange assen, en op Figuur 3 zien we met welke strukturen de zones met aktiviteit overeenkomen. De gated korte as beelden kunnen dan geimporteerd worden in het algoritme om linker en rechter ventrikel volumes te berekenen.



Figuur 2: na reconstructie



Figuur 3 (LV: Left Ventricle, RV: Right Ventricle, LA: Left Atrium, RA: Right Atrium, PA: Pulmonary Artery, A: Aorta)



Figuur 4

Toepassing 1: Follow-up van de hartfunctie onder cardiotoxische chemotherapie

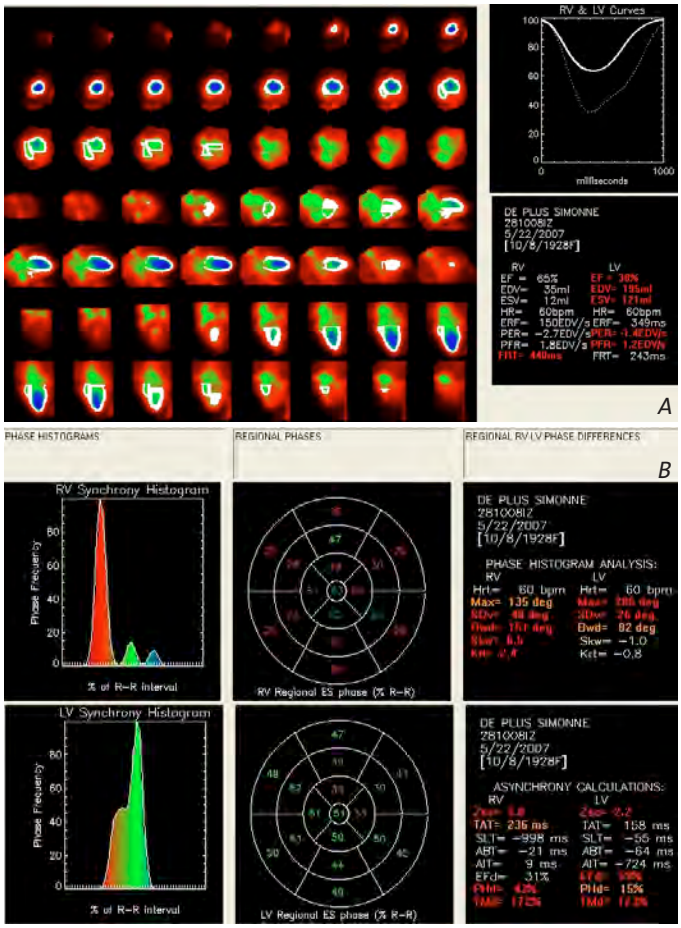
Figuur 4 stelt 3 GBP-SPECT onderzoeken voor (A), tijdens (B) en na (C) een behandeling met Herceptin (trastuzumab) bij een patiente met een mammacarcinoma. We zien een progrssieve duidelijke daling van de linker ventrikel functie (LVEF van 62%, 47% en 41%), terwijl de LVEF berekend op de planaire GBP opname tijdens tweede onderzoek nog laagnormaal was berekend. Niet alleen de LVEF, maar ook de stijgende LV volumes geven hier een duidelijke aanwijzing van de progressief verslechterende LV functie. Naast deze systolische parameters worden ook diastolische parameters berekend (PFR: peak filling rate, FRT: Filling Rate Time) die een bijkomende aanwijzing geven voor de achteruitgang van de LV en eventuele RV functie. Meestal moet er dan ook bij de follow-up van deze patienten steeds dezelfde techniek worden gebruikt ter bepaling van de LVEF voor en na de behandeling. In de richtlijnen staat dat de behandeling met trastuzumab moet onderbroken worden als er een daling is met ≥ 16 absolute % in vergelijking met de pre-behandeling LVEF *of* dat de LVEF daalt tot onder de normaalwaarden tesamen met een daling van ≥ 10 absolute % in vergelijking met de pre-behandeling LVEF.

Toepassing 2: Follow-up van een biventriculaire pacemaker bij hartfalen

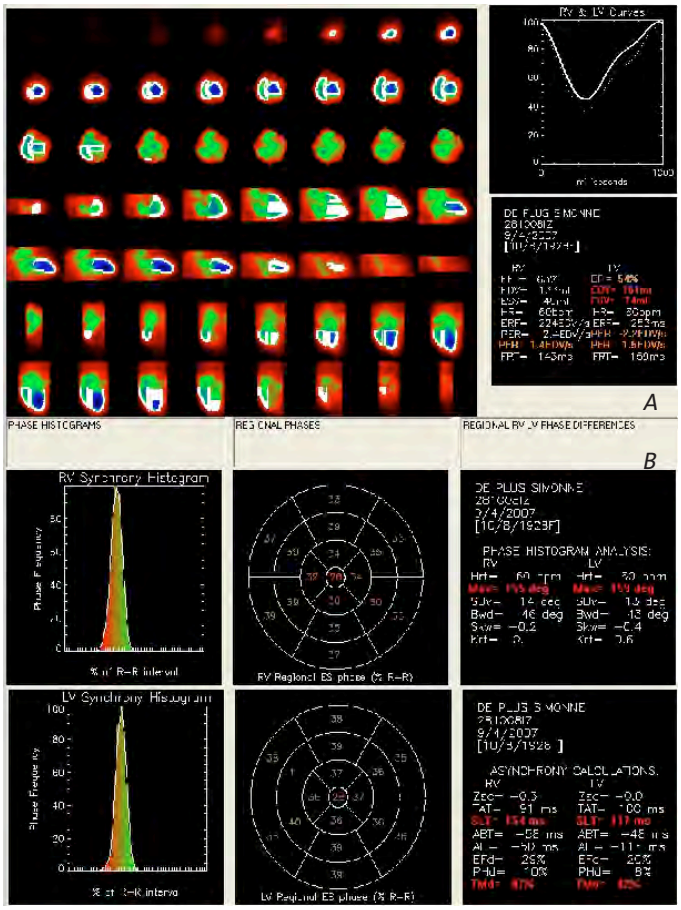
Een andere zeer actuele toepassing van de GBP-SPECT is de selectie en opvolging van patiënten met hartfalen, linker bundeltakblok en intraventriculaire geleidingsstoornissen voor en tijdens biventriculaire pacing (Figuur 5). Deze toepassing is veelbelovend en wordt momenteel nog uitgebreid onderzocht in verschillende research-trials. Hier wordt niet alleen gekeken naar de biventriculaire EF en volumes, ook de regionale ejectiefracties en de fase analyse, waarbij het moment van eind-systole wordt gekwantificeerd en in beeld gebracht.

Deze patient heeft voor het plaatsen van de pacemaker een normale RV functie, maar een gedilateerd LV met lage LVEF (38%) (Figuur 5A). Ook hier werd op de GBP scan slechts een LVEF berekend van 25%, wat de discrepantie tussen de twee berekende waarden in beeld brengt. Er werden verschillende LV segmenten vastgesteld met hypokinesie (hier niet afgebeeld), maar in deze optiek nog belangrijker: er werd een globaal verbreed fase histogram gevonden in het LV, het tijdstip van eind-systole piekte duidelijk later in LV (piek LV contractie op 206 graden tegenover 136 graden voor RV, beeld van linker bundeltakblok), en er werd een intraventriculaire dyssynchonie gezien in het LV. Dit laatste kan worden opgemaakt uit de cijfers van de Bull's eye van Figuur 5B (eerste contractie in segmenten 15 en 16 op 33% van het R-R interval, contractie eindigt in segment 9 inferospetaal op 53%) en uit het begeleidende synchroniciteitshistogram.

Op de beelden 3 maand na het plaatsen van de pacemaker zien we volgende veranderingen (figuur 6 A en B): Op de beelden 3 maand na het plaatsen van de pacemaker zien we volgende veranderingen:



Figuur 5: Voor plaatsing Biventriculaire Pacemaker



Figuur 6: Na plaatsing Biventriculaire Pacemaker

1. LVEF stijgt naar 54%, veel beter maar nog niet helemaal normaal
2. LV volumes nemen duidelijk af
3. Peak emptying en filling rate verbeteren van 2SD gedaald naar 1SD gedaald
4. De contractie van het LV verloopt in een smaller tijdsinterval (tussen 28%, segment 17 apex en 40%, segment 9)
5. Contractie LV start in de apex (lokalisatie lead linker pacemaker)
6. Ook inter-ventriculaire synchroniciteit is optimaal: beide apices starten contractie op 28% van het R-R interval

We hebben hier m.a.w. te doen met een full-responder op de biventriculaire pacemaker. De nog onbeantwoorde vraag blijft of we puur op deze gegevens van intraventriculaire geleidingsstoornissen patienten kunnen gaan selecteren die baat kunnen hebben bij het plaatsen van een biventriculaire pacemaker, want dit is de echte challange van het gebruik van GBP-SPECT in deze problematiek.

Besluit

Het antwoord op de vraag in de titel van deze paper is zelfs nog sterker dan de vraag zelf: er zijn geen argumenten om geen tomografie uit te voeren bij de gated bloodpool scan (GBP). De iets langere leercurve mag de nucleaire geneeskundige niet afschrikken de techniek in te schakelen in de kliniek.

Referenties

Nuclear Cardiac Imaging, Fourth Edition, Iskandrian and Garcia, Chapter about Gated Blood Pool SPECT, Kenneth J. Nichols, Ph.D., Pieter De Bondt, M.D., Ph.D., Olakunle O. Akinboboye, M.D.

Nichols K, Saouaf R, Ababneh AA, Barst RJ, Rosenbaum MS, Groch MW et al. Validation of SPECT equilibrium radionuclide angiographic right ventricular parameters by cardiac magnetic resonance imaging. J Nucl Cardiol 2002;9:153-60.

Nichols K, Humayun N, De Bondt P, Vandenberghe S, Akinboboye OO, Bergmann SR. Model dependence of gated blood pool SPECT ventricular function measurements. J Nucl Cardiol 2004; 11(3):282-92.

De Bondt P, De Winter O, De Sutter J, Dierckx RA. Agreement between four available algorithms to evaluate global systolic left and right ventricular function from tomographic radionuclide ventriculography and comparison with planar imaging. Nucl Med Commun 2005; 26(4):351-9.

Akinboboye O, Nichols K, Wang Y, Dim UR, Reichek N. Accuracy of radionuclide ventriculography assessed by magnetic resonance imaging in patients with abnormal left ventricles. J Nucl Cardiol 2005; 12(4):418-27.

De Bondt P, Vandenberghe S, De Mey S, Segers P, De Winter O, De Sutter J, Van de WC, Verdonck P, Dierckx RA. Validation of planar and tomographic radionuclide ventriculography by a dynamic ventricular phantom. Nucl Med Commun 2003; 24(7):771-7.

De Bondt P, Nichols K, Vandenberghe S, Segers P, De Winter O, Van de WC, Verdonck P, Shazad A, Shoyeb AH, De Sutter J. Validation of gated blood-pool SPECT cardiac measurements tested using a biventricular dynamic physical phantom. J Nucl Med 2003; 44(6):967-72.

De Bondt P, Claessens T, Rys B, De Winter O, Vandenberghe S, Segers P, Verdonck P, Dierckx RA. Accuracy of 4 different algorithms for the analysis of tomographic radionuclide ventriculography using a physical, dynamic 4-chamber cardiac phantom. J Nucl Med 2005; 46(1):165-71.

De Bondt P, Nichols KJ, De Winter O, De Sutter J, Vanderheyden M, Akinboboye OO, Dierckx RA. Comparison among tomographic radionuclide ventriculography algorithms for computing left and right ventricular normal limits. J Nucl Cardiol 2006; 13(5):675-84.

Nichols KJ, Akinboboye OO, De Bondt P, Bergmann SR, Chhabra S. Quantifiaction of 3D biventricular regional function and phase information by gated blood pool SPECT. J Nucl Cardiol 2006;13(4):S8

i Scan ... The smart instrument for Thin-Layer Chromatography

Featuring:

- ✓ Fully software-controlled TLC scanner
- ✓ Compact, small footprint scanner includes data acquisition electronics
- ✓ Thin-Layer Chromatography using high-resolution NaI detector
- ✓ **Performs both Chromatographic and Energy spectrum (PHA) analysis**
- ✓ Protocol-driven measurements with database storage of the results
- ✓ Complete and comprehensive software package, including QC/QA data review

For more information, please contact us

CANBERRA

Canberra nv/sa
Z1 Researchpark 80
B1731 Zellik
Tel: +32 2 481 85 30
Fax: +32 2 481 85 50
e-mail: info.be@canberra.com
www.canberra.com/be

Cardiac Positron Emission Tomography

Dr. P. Knaapen, MD, PhD

Address for correspondence:
VU University Medical Center
Department of Cardiology, 5F
E-mail: p.knaapen@vumc.nl

P. Knaapen

Positron emission tomography (PET) is the unrivalled imaging modality to quantitatively and noninvasively track biochemical pathways and study pharmacological mechanisms in vivo. Although the value of cardiac PET has been firmly established in research settings for over two decades, its role in the clinical arena has till recently remained small scaled owing to its limited availability, high costs, and technical demands. The number of cardiac PET centers, however, is steadily increasing and the development of hybrid imaging systems, such as PET / CT, that allow for simultaneous assessment of anatomy and metabolism, has given the clinical potential of cardiac PET a major boost. The following review is intended to provide a concise oversight on the technical aspects of cardiac PET imaging and the more commonly used radiolabeled tracers. In addition, results from pathophysiological studies will be briefly discussed as well as the emerging clinical applications of cardiac PET.

Methodological aspects

PET is a tomographic imaging technique that is based on the detection of annihilation photons following the administration of a compound of biological interest, labeled with a positron emitting radionuclide (Table 1).1 Positron emitters do not exist in nature and have to be produced artificially by means of a particle accelerator, generally a cyclotron. They are characterized by an excess of protons, resulting in an unstable nucleus. In order to regain stability, a positron is emitted which subsequently combines with an electron to form positronium. This is highly unstable, annihilating within 10-9 s, thereby emitting two photons in opposite direction. When opposing detectors of the PET scanner record these photons within a very short time interval (~ 10-8 s), it is assumed that this coincidence event is the result of an annihilation that has taken place long the line connecting these two detectors (line of response). Following the registration of these events, counts from all lines of response (sinograms) are reconstructed to provide a three dimensional map of the radioactivity distribution. More interestingly, dynamic measurements can be performed where concentrations of radioactivity are plotted as a function of time. The flux of tracer between arterial blood, measured within the left ventricular or atrial cavity, and myocardial tissue can then be implemented in kinetic models that describe the known biological behavior of a particular tracer. The use of these models allows to quantify biological processes in absolute terms.

In comparison with other nuclear techniques, such as single photon emission computed tomography (SPECT), PET posses

Table 1. Characteristics of isotopes used in PET imaging

Isotope	Half-life (minutes)	Production	Labeled compounds	Biological information
^{82}Rb	1.27	Generator	^{82}Rubidium	Myocardial blood flow
^{15}O	2.03	Cyclotron	^{15}O-water	Myocardial blood flow
			^{15}O-oxygen	Oxygen consumption
			^{15}O-carbonmonoxide	Blood volume
^{13}N	9.97	Cyclotron	^{13}N-ammonia	Myocardial blood flow
^{11}C	20.4	Cyclotron	^{11}C-acetate	Oxygen consumption
			^{11}C-palmitate	Fatty acid metabolism
			^{11}C-glucose	Glucose metabolism
			^{11}C-hydroxyephedrine	Cardiac innervation (pre-synaptic)
^{18}F	109.8	Cyclotron	^{18}F-FDG	Glucose metabolism

PET = positron emission tomography; FDG = 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose

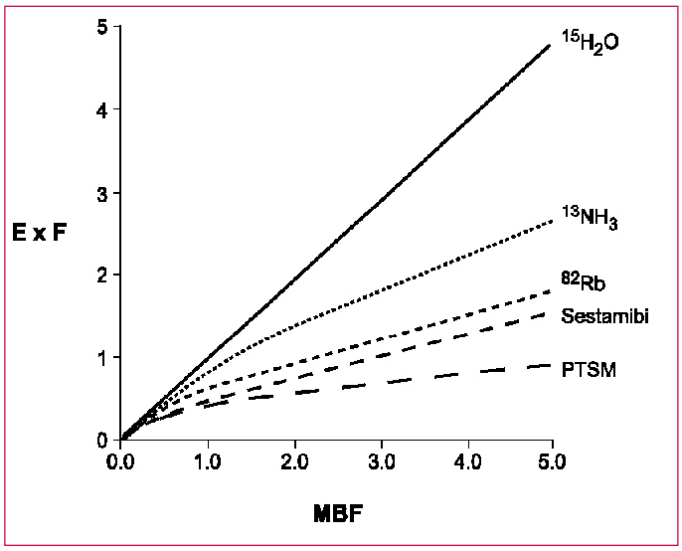


Figure 1
Myocardial extraction of tracers of myocardial blood flow (MBF). The solid line represents the line of unity. E is the first-pass, unidirectional extraction of a tracer and F stands for MBF. An ideal tracer, such as $H_2{}^{15}O$, is fully extracted on the first myocardial pass and (regional) differences in tracer concentration depend solely on MBF. The other depicted tracers display a nonlinear relationship between extraction and MBF, where uptake decreases with increasing flow. PTSM = pyruvaldehydebis-copper, a less commonly used flow tracer. Image courtesy of Heinrich R. Schelbert and reprinted with permission from PET: molecular imaging and its biological applications, edited by Michael E. Phelps, 2004 Springer-Verlag New York, Inc.

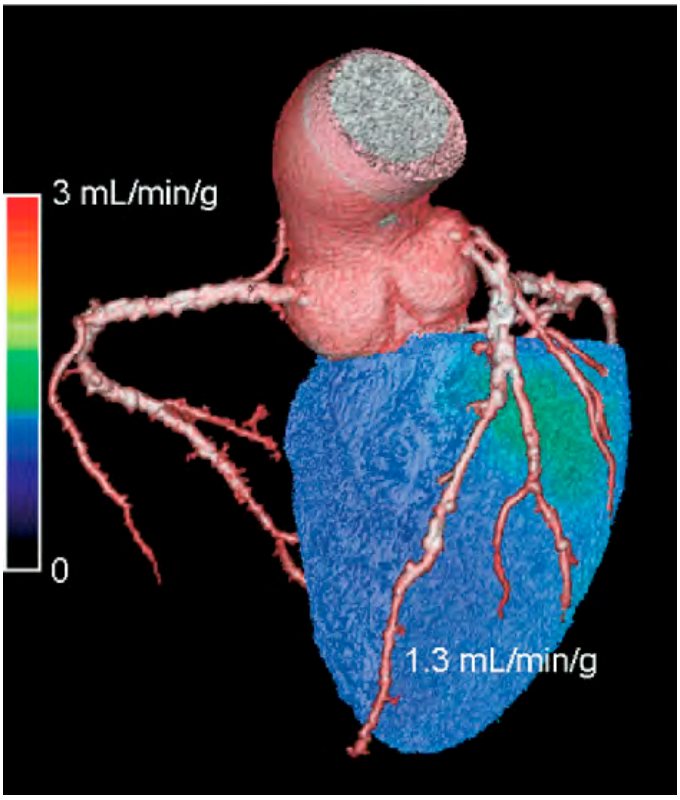


Figure 2
Fusion image of coronary anatomy (64-slice CT angiography) and parametric stress perfusion image ($H_2{}^{15}O$ adenosine PET) in a patients suspected of coronary artery disease. CT displays widespread atherosclerosis of the coronary arteries and the stress perfusion image shows a uniform distribution and appears normal. The color-coding, however, reveals a severely blunted hyperemic absolute quantity of perfusion (1.3 mL • min-1 • g^{-1}, population based normal value 3.54 x 1.01 mL • min-1 • g^{-1}). Such a uniform distribution pattern could have resulted in a false negative SPECT exam. Image courtesy of Juhani Knuuti and reprinted with permission.

some unique features. First of all, the routine acquisition of a transmission image (either by a rotating positron emitting source placed outside of the patient or using the X-ray CT-equipment in a hybrid system) allows to correct for photon attenuation of the emission data that occurs when radioactivity travels through tissue. The latter is of paramount importance for quantification purposes where measurements of absolute levels of radiolabeled tracers are mandatory. Second, the short physical half-life of many of the isotopes listed in Table 1 is accompanied by a relative low radiation burden and enables the acquisition of multiple scans within a single session. Third, similar to but less severe than in SPECT imaging, the limited resolution of PET relative to the myocardial wall thickness in combination with motion of the heart throughout the cardiac en respiratory cycle, result in partial volume effects (i.e. underestimation of radiotracer concentration). Fortunately, a number of successful strategies have been developed to correct for partial volume effects, most of which are mathematically dealt with in the kinetic model.[2]

Myocardial blood flow

Several positron-emitting tracers are available for evaluating the relative distribution of myocardial blood flow (MBF) and for measuring regional MBF in absolute units of milliliters of blood per minute per gram of myocardium (mL • min^{-1} • g^{-1}) with cardiac PET. The three most commonly used tracers are $H_2{}^{15}O$, $^{13}NH_3$, and ^{82}Rubidium. $H_2{}^{15}O$ is theoretically the ideal flow tracer, as water is a metabolically inert and freely diffusible molecule which has a virtually complete extraction into the myocardium, independent of flow rate and metabolic state. As depicted in Figure 1, extraction of ^{13}NH3 and ^{82}Rubidium decreases with increasing flow rates, leading to underestimation of actual MBF unless corrected for. On the other hand, $^{13}NH_3$ and ^{82}Rubidium stay confined to the myocardial tissue once extracted, resulting in a high contrast between blood pool and myocardium and therefore yield superior quality of the relative distribution images. Given these characteristics, $H_2{}^{15}O$ is generally preferred in research protocols, whereas $^{13}NH_3$ and ^{82}Rubidium are the most commonly used tracers in diagnostic perfusion imaging.

Clinical myocardial perfusion imaging (MPI) to assess the relative distribution of blood flow is predominantly performed using SPECT. It is, however, becoming increasing clear that relative MPI with PET is more accurate in diagnosing obstructive coronary artery disease (CAD) with sensitivity and specificity values of approximately 90%.[3, 4] More consistent and accurate attenuation

correction and higher spatial resolution compared with SPECT have likely contributed to these observations. PET seems to be particularly suitable in patients where artifacts are expected with SPECT imaging based on their body habitus (e.g. obesity and women with large breasts). In addition, owing to the short-half life of the PET tracers, both the rest and stress images can be acquired in a single session of less than one hour. Moreover, next to the relative perfusion distribution pattern, PET provides incremental information on the absolute quantity of perfusion. This information may add significantly to the findings of conventional analysis. For example, in patients with a balanced reduction in MBF due to extensive CAD, SPECT imaging may yield false negative results as no regional differences in perfusion are present. The same holds true in patients with cardiac syndrome X (i.e. anginal chest pain in the presence of angiographically normal coronary arteries caused by microvascular dysfunction). In these cases, absolute quantification of MBF will display diffusely blunted perfusion reserve in all myocardial segments and reveal the diagnosis. Despite the advantages of perfusion PET imaging, the costs that are accompanied with creating an infrastructure containing a PET scanner, onsite cyclotron, and expertise regarding the production and administration of radiolabeled tracers results in a tool that is not widely available. In fact, in the Netherlands only two academic centers are active in this field.

More recently, however, hybrid-imaging systems combining PET and CT have become commercially available.[5] As described in detail by Dr. J.D. Schuiff in this dedicated cardiac imaging issue, CT angiography nowadays allows for accurate detection of CAD noninvasively. The clinical potential for such a hybrid scanner is evident as simultaneous assessment of the coronary anatomy as well as its function by measuring MBF provides a wealth of complementary clinical information. In that respect, cardiac PET / CT can be considered a true 'one-stop-shop' in de diagnostic work-up for patients with (suspected) CAD. The superimposed images can even pinpoint a culprit lesion in case of multivessel disease, which facilitates target vessel revascularization. An example of such a fusion image is given in Figure 2. These developments will most likely accelerate the expansion rate of the number of clinical PET centers in the near future.

Although the detection of CAD has traditionally focused on obstructive atherosclerosis of the epicardial arteries, it is becoming increasingly apparent that abnormalities of function and structure may also reside in the microcirculation in a large number of clinical conditions as recently classified by Camici and Crea.[6] Some of these conditions include primary (e.g. idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy) and secondary (e.g. related to valvular pathology, hypertension, and metabolic disorders) cardiomyopathies, as well as asymptomatic individuals with cardiovascular risk factors. These abnormalities of the small vessels, which occur at the level of the arterioles with a diameter of less than 500 µm, are not amendable to catheterization.[7] The great value of perfusion PET in studying microvascular dysfunction by assessment of coronary flow reserve and calculating microvascular resistance has proven to be unequivocal. A large body of investigations has demonstrated that the degree of microvascular dysfunction is of important prognostic relevance and has allowed to accurately monitor the effects of different treatment strategies in an effort to ameliorate microvascular dysfunction.[8]

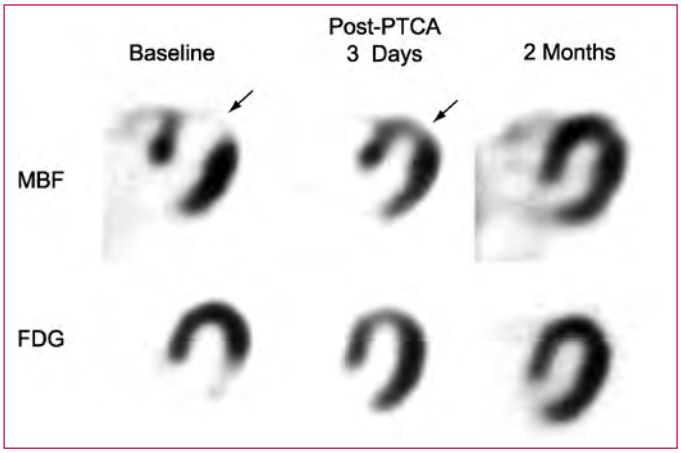


Figure 3
^{18}F-FDG and $^{13}NH_3$ PET images in a patient with akinesis in the anterior myocardial wall and a subtotal occlusion of the left anterior descending artery. There is regional hypoperfusion at rest with preserved glucose metabolism (mismatch) indicative of myocardial hibernation. After percutaneous revascularization, perfusion and contractile function return to normal. Image courtesy of Heinrich R. Schelbert and reprinted with permission from PET: molecular imaging and its biological applications, edited by Michael E. Phelps, 2004 Springer-Verlag New York, Inc.

Myocardial metabolism

Substrate metabolism of the heart includes the use glucose, free fatty acids, lactate, and ketones. The relative contribution of each of these given fuels is, among others, dependent on their concentration in plasma and the hormonal milieu. As a rule of thumb, it can be stated that in the fasting state the heart feeds predominantly on free fatty acids, whereas after a meal glucose becomes the major fuel substrate.[9] Although both metabolic pathways can be (quantitatively) visualized with cardiac PET in conjunction with some of the tracers listed in Table 1, the most experience for myocardial substrate metabolism has been obtained with the glucose analogue ^{18}F-deoxyglucose (^{18}F-FDG). The relative long physical half-life of ^{18}F-FDG, thereby obviating the need for an on-site cyclotron, has contributed significantly to the popularity of this tracer in cardiac and non-cardiac medicine.

After intravenous injection, ^{18}F-FDG is transported across the capillary and sarcolemmal membranes by the same carrier as glucose and is then phosphorylated to ^{18}F-FDG-6-phosphate by the enzyme hexokinase. For ^{18}F-FDG, this is a unidirectional pathway and radioactivity accumulates in the myocardium in proportion to the overall rate of transsarcolemmal transport and phosphorylation of exogenous glucose.[1]

^{18}F-FDG has gained its biggest fame as a tracer that is able to identify viable myocardium in patients with ischaemic cardiomyopathy. In a classic paper, Tillisch et al. used ^{18}F-FDG and $^{13}NH_3$ PET distribution patterns to distinguish viable from non-viable tissue in chronic dysfunctional myocardium subtended by a stenotic coronary artery.[10] Three distinct patterns in dysfunctional myocardium could be observed: 1) preserved perfusion / metabolism (normal), 2) reduced perfusion and preserved metabolism (mismatch, see Figure 3), 3) reduced perfusion / metabolism (match). Post-revascularization, only the first two patterns were accompanied with recovery of function. These patterns refer

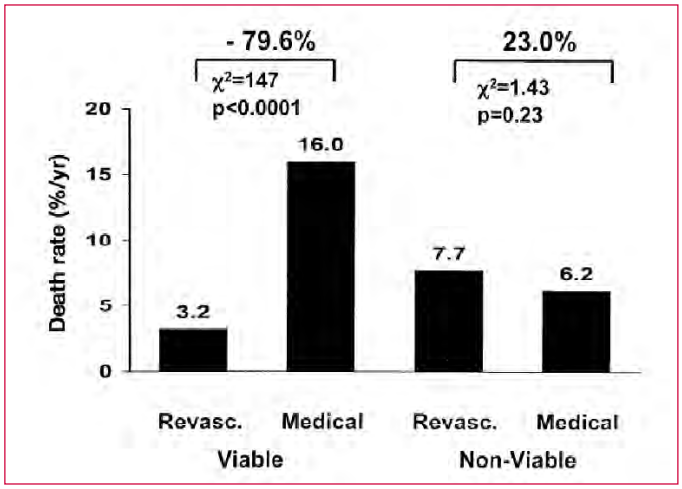


Figure 4
Death rates for patients with and without myocardial viability treated by revascularization or medical therapy. There is 79.6% reduction in mortality for patients with viability treated by revascularization (p < 0.0001). In patients without myocardial viability, there was no significant difference in mortality with revascularization versus medical therapy. Reprinted with permission from Allman et al.

to the underlying pathophysiology of the contractile dysfunction. Normal perfusion / metabolism might represent stunned while the mismatch area might be consistent with hibernating myocardium. Concordant reduction (or absence) of perfusion and metabolism indicates scar tissue. The clinical impact of this finding has been substantial, as recently again pointed out by Allman et al.[11] In their meta-analysis, including over three thousand patients, it was demonstrated that the mortality rate of patients with ischaemic cardiomyopathy could be reduced by nearly 80% when performing a revascularization procedure in the presence of viable tissue (see Figure 4). In contrast, in the absence of viability, outcome was comparable to medical treatment alone.
Although viability testing with PET is by many physicians still regarded the golden standard, a variety of imaging techniques including SPECT, echocardiography, and cardiovascular magnetic resonance imaging have proven to yield more or less comparable diagnostic accuracy.[12, 13] Local experience and expertise now predominantly dictate which imaging tool is used to assess myocardial viability.

Conclusions

The fundamental success of PET lies in its ability to measure absolute concentrations of positron-emitting labeled biological compounds, which enables the quantitative assessment of perfusion and various metabolic pathways. This review has highlighted some achievements of PET, both scientific and clinical, in nuclear cardiology over the past few decades. This document, however, has only revealed a glimpse of the available work that has been performed with cardiac PET, simply for reasons of brevity. For example, studies on myocardial energetics, innervation, receptor mapping, and gene therapy have all been omitted. This brief oversight was therefore intended as an introduction, and anyone whose interest has been piqued is referred to the large body of literature that is available on this subject.

References

1. Camici PG. Positron emission tomography and myocardial imaging. Heart. Apr 2000;83(4):475-480.
2. Iida H, Kanno I, Takahashi A, et al. Measurement of absolute myocardial blood flow with H215O and dynamic positron-emission tomography. Strategy for quantification in relation to the partial-volume effect. *Circulation*. Jul 1988;78(1):104-115.
3. Beanlands RS, Chow BJ, Dick A, et al. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease--executive summary. *Can J Cardiol.* Feb 2007;23(2):107-119.
4. deKemp RA, Yoshinaga K, Beanlands RS. Will 3-dimensional PET-CT enable the routine quantification of myocardial blood flow? *J Nucl Cardiol.* May-Jun 2007;14(3):380-397.
5. Schwaiger M, Ziegler S, Nekolla SG. PET/CT: challenge for nuclear cardiology. *J Nucl Med.* Oct 2005;46(10):1664-1678.
6. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* Feb 22 2007;356(8):830-840.
7. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, et al. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation*. Jul 1990;82(1):1-7.
8. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med.* Jan 2005;46(1):75-88.
9. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation.* Jul 24 2007;116(4):434-448.
10. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med.* Apr 3 1986;314(14):884-888.
11. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* Apr 3 2002;39(7):1151-1158.
12. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol.* Nov 15 1997;30(6):1451-1460.
13. Rizzello V, Poldermans D, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in chronic ischemic heart disease: current status. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* Mar 2005;49(1):81-96.

Coronary Calcium Scoring and Non-Invasive Coronary Angiography in the Evaluation of Coronary Artery Disease

Dr. J. D. Schuijf

Address for Correspondence
Leiden University Medical Center
Dept Cardiology
E-mail: j.d.schuijf@lumc.nl

J D Schuijf

In the detection of significant coronary artery disease (CAD), the gold standard remains invasive coronary angiography. This technique allows direct visualization of the coronary arteries with high spatial and temporal resolution. However, as this is an invasive technique, non-invasive imaging modalities have been developed to serve as first-line evaluation tools to allow more accurate selection for invasive coronary angiography. Traditionally, non-invasive functional imaging techniques, which detect the presence and extent of inducible myocardial ischemia, have been used for this purpose. Recently, non-invasive visualization of the coronary arteries has become possible with computed tomography (CT) techniques. Both electron beam CT (EBCT) and multi-slice CT (MSCT) allow assessment of coronary calcium burden as a marker of coronary artery disease (CAD). More recently, non-invasive coronary angiography can also be performed, for which MSCT in particular is increasingly used. Potentially these techniques could become useful in the clinical work-up of patients presenting with suspected CAD. The purpose of the present article is to provide an overview of the current status of these techniques in the evaluation of CAD.

Coronary Calcium Scoring

Since coronary calcifications occur exclusively in the presence of atherosclerosis, the presence of calcium deposits can be used to identify the presence of CAD. Calcium scoring can be performed using either EBCT or MSCT using a low-dose acquisition protocol without contrast agent. As illustrated in Fig. 1, calcifications appear as bright white structures. Total coronary calcium burden is consequently quantified using the Agatston method, thus providing an estimate of the total atherosclerotic burden in the coronary artery tree 1. However, it is important to realize that despite the close correlation between calcium score and total atherosclerotic burden, the technique itself does not permit evaluation of the stenosis severity 2. Accordingly, a severe stenosis can be observed in the presence of only mild calcifications, whereas extensive calcifications can occur in the absence of significant lesions. As a result, the specificity of calcium score to rule out significant CAD is relatively low, despite a high sensitivity to detect CAD. Also, non-calcified lesions, which can be the sole manifestation of CAD in some patients, remain undetected as well 3. Therefore, the technique may be limited as a tool in the evaluation of obstructive CAD in symptomatic individuals. In asymptomatic individuals on the other hand, the technique may be useful to improve risk stratification. A considerable number of studies have consistently shown a direct relation between the amount of calcium and risk of coronary events. Particularly in patients at intermediate risk, assessment of the extent of calcium has been demonstrated to provide incremental information and to allow reclassification of patients to either higher or lower risk categories 4.

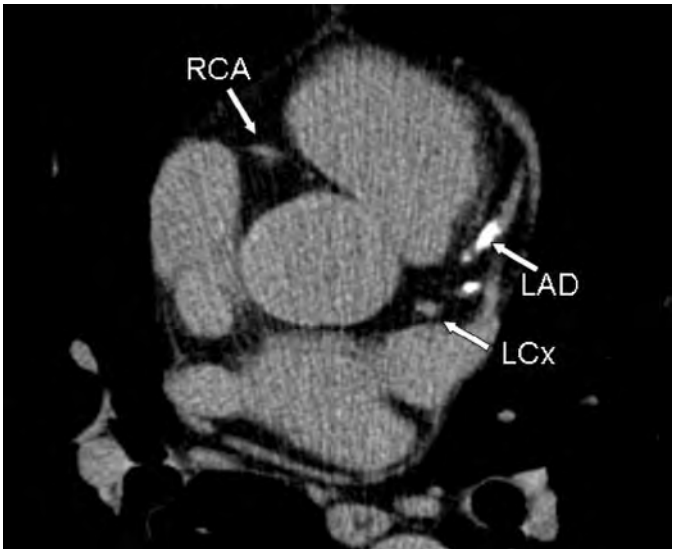


Figure 1.
Example of a patient with calcium in the LAD.
Abbreviations: LAD: left anterior descending coronary artery, LCx: Left circumflex coronary artery, RCA: right coronary artery.

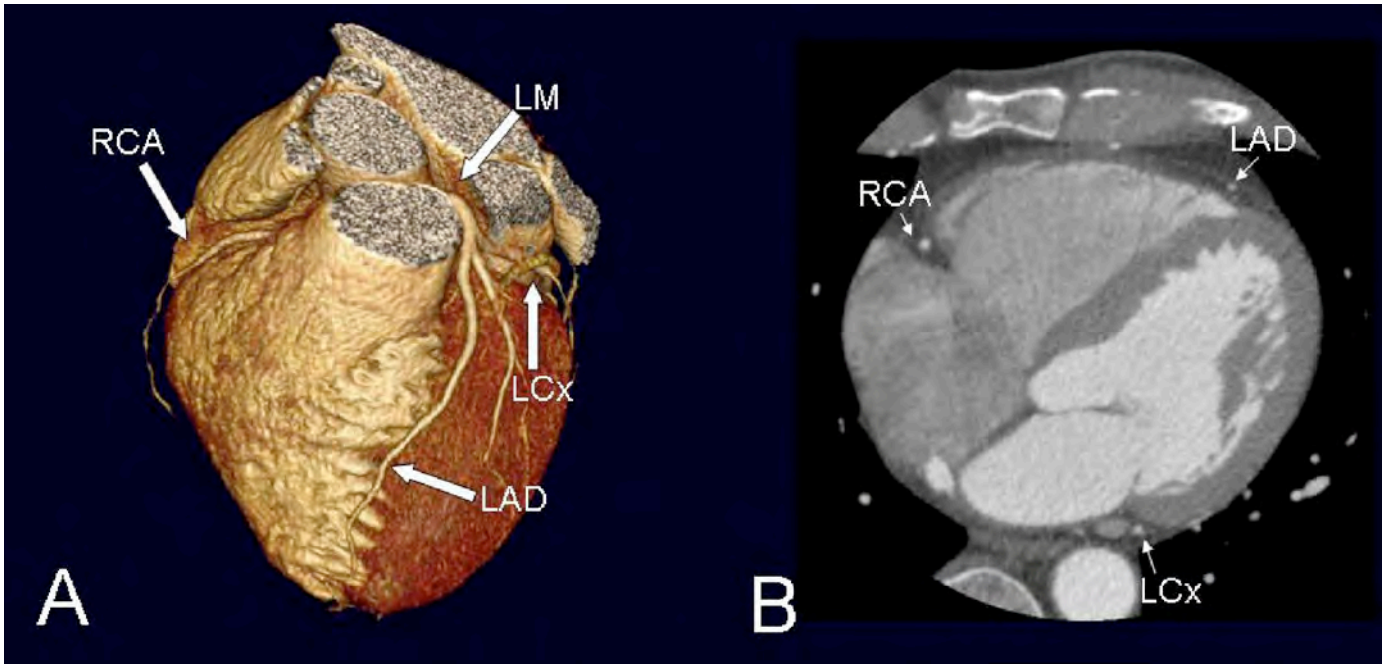


Figure 2.
Example of non-invasive coronary angiography with 64-slice MSCT. In Panels A and B, respectively a 3D volume rendered reconstruction and a representative axial image of a patient without significant stenosis are provided.

Abbreviations: LAD: left anterior descending coronary artery, LM, left main coronary artery, LCx: left circumflex coronary artery, RCA: right coronary artery.

Non-invasive coronary angiography

More recently, direct visualization of the entire coronary tree has become possible using contrast enhanced MSCT imaging. During a 64-slice MSCT examination, images are acquired in a helical mode during a breath hold of approximately 10 seconds. Simultaneously, contrast agent is injected while the ECG is registered. As a result, high-resolution images can be reconstructed in every orientation as well as cardiac phase. Typically, data are reconstructed in end-diastole as cardiac motion is least.

Thus far the technique has been evaluated extensively against conventional coronary angiography. Even with the older generations of MSCT scanners, 4-slice MSCT scanners, promising diagnostic accuracies were observed in the detection of significant coronary stenoses. However, a considerable number of segments were of insufficient image quality, thereby hampering implementation in clinical practice 5. The introduction of 16- and 64-slice MSCT has led to substantial improvement in resolution due to submillimeter collimation and faster rotation times and consequently improved image quality 6. Meta-analysis of the available literature employing 64-slice MSCT has shown a sensitivity and specificity of 93% and 96%, respectively, to detect significant CAD 6. Importantly, consistently high negative predictive values are obtained, indicating that the likelihood of CAD is virtually zero in case of a normal MSCT coronary angiogram. Accordingly, the main contribution of this technique may be to rule out CAD with high diagnostic certainty. An example is provided in Fig. 2.

Evaluation of in-stent restenosis and coronary bypass grafts

Imaging of coronary stents with MSCT is challenging as artefacts frequently occur due to the metal content. With older generation of MSCT scanners, discouraging results were obtained. In most studies, high percentages of uninterpretable stents in combination with only moderate diagnostic accuracies have been reported using 4-slice and 16-slice MSCT [7-9]. Several factors have been identified to strongly influence results, with smaller stents as well as stents with thicker struts being more often uninterpretable [7;9]. Considerable improvement in stent evaluation has been observed using 64-slice MSCT [10-12]. However, the variation between individual studies is still considerable with the percentage uninterpretable stents ranging from 0% to 42% [10-12]. In addition, it is important to realize that even with 64-slice MSCT, reliable interpretation remains restricted to stents with larger diameter.

In contrast to the evaluation of coronary stents, imaging of coronary bypass grafts can be performed with relative ease. Due to their large diameter and relatively limited motion during the cardiac cycle as compared to native coronary arteries, consistently high diagnostic accuracies have been reported. A recent study using 64-slice MSCT in 138 patients with a total of 397 bypass grafts demonstrated a sensitivity and specificity of 97% in the evaluation of graft stenosis [13]. However, it should be recognized that recurrent complaints may not only arise from graft stenosis but also from progression of the disease in segments distal to the anastomosis or in nongrafted vessels. Since these segments are frequently heavily calcified in combination with a small diameter, evaluation is often difficult. Also, surgical clips used during arterial grafting may hamper image quality substantially. As a result it can be difficult to obtain diagnosis on a patient level in a considerable number of patients [14].

Plaque imaging

In addition to the degree of stenosis, also some information on plaque composition may be derived from MSCT coronary angiography. Based on differences in attenuation (expressed in

Hounsfield Units, HU) MSCT allows to distinguish between lesions that are completely calcified, completely non-calcified or a combination of both tissue components [15]. Ideally, this information could be used for risk stratification, as certain plaque characteristics on MSCT may be associated with unstable conditions. Particularly non-calcified and mixed plaques appear more frequent in patients presenting with acute coronary syndromes as compared to an increased prevalence of calcifications in patients with stable CAD [16;17]. However, available data are still scarce. In addition, more detailed differentiation of low-density lesions into fibrous and lipid content remains at present not feasible as their attenuation values are highly overlapping [18].

Limitations

It is important to realize that patient selection still strongly influences results with MSCT. Substantially lower image quality is obtained in patients with higher heart rates or cardiac arrhythmias. Degraded image quality can also be encountered in patients with severe CAD. These patients frequently have extensive calcifications, which may limit accurate assessment of stenosis severity. Some improvement may be expected by newer technologies such as the recently introduced dual source MSCT or the 256-slice MSCT systems that will be introduced in the near future. Another important limitation of MSCT coronary angiography is the current radiation dose, which is considerably higher than a non-contrast calcium scan. Extensive effort however is invested in the development of dose reduction strategies such as tube modulation or the more recently developed snapshot pulse scanning mode.

Integration of MSCT angiography with functional imaging

Finally, an important limitation remains the fact that only anatomical information is obtained while information on ischemia can not be derived from the MSCT data. Recently, a good correlation was observed between normal coronary arteries on MSCT and normal myocardial perfusion on myocardial perfusion imaging (MPI) in patients with intermediate pretest likelihood of CAD 19. However, poor agreement with MPI was observed in patients with an abnormal MSCT study and only 50% of patients with significant lesions on MSCT showed ischemia on MPI. Other groups have reported similar findings 20-23. Importantly, since the decision between revascularization and medical therapy is in general based on the presence and extent of myocardial ischemia 24, functional testing remains frequently needed to determine the appropriate treatment strategy in patients with an abnormal MSCT study. On the other hand, the observed discrepancy also underscores that functional testing provides information on the presence of hemodynamically significant CAD but fails to describe the presence and extent of underlying atherosclerosis. Indeed, MSCT revealed the presence of diffuse CAD or even significant stenoses in 52%, despite normal myocardial perfusion 19. While these patients with atherosclerosis but normal perfusion in general do not require immediate intervention, start of anti-atherosclerotic treatment may be beneficial. Thus, rather than being competitive, MSCT and functional testing may be considered to be complementary and combined use may be preferred. One possibility is to use hybrid imaging modalities, although sequential imaging strategies may be more practical. The initial step could be MSCT to establish the presence and extent of atherosclerosis, followed by functional testing in patients with either borderline stenosis on MSCT or insufficient image quality.

Conclusion

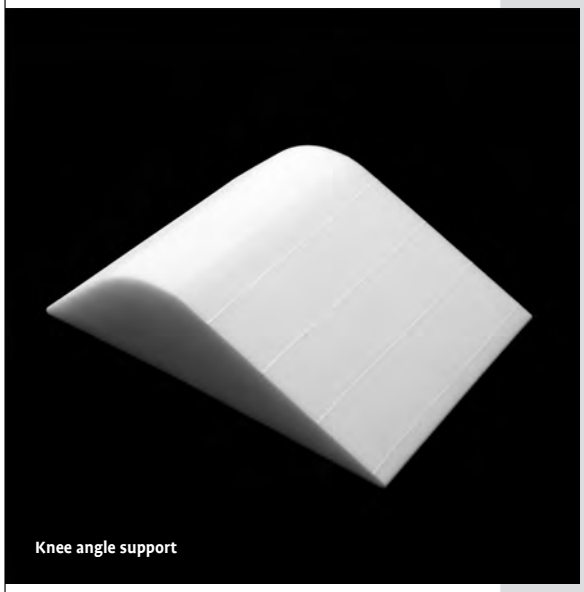
Non-invasive visualization of atherosclerosis has become possible with calcium scoring and MSCT coronary angiography. Calcium scoring may be most valuable to enhance risk stratification in asymptomatic patients with intermediate pretest likelihood. The main value of MSCT coronary angiography on the other hand will most likely be to rule out CAD in symptomatic patients. However, while the techniques allow detection of early atherosclerosis, they cannot determine the functional consequences of the detected lesions. Accordingly, to determine optimal management, integration of MSCT coronary angiography with functional imaging techniques may be most beneficial. Moreover, potentially this combination will allow more accurate exclusion as well as earlier detection of CAD in combination with knowledge of ischemia. However, available data are currently scarce. Further investigations should demonstrate that algorithms incorporating both MSCT coronary angiography and functional testing indeed will result in enhanced evaluation of patients with suspected CAD.

References

1. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-832.
2. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL, Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:326-340.
3. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99:472-475.
4. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:378-402.
5. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, Wijns W. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J*. 2006;151:404-411.
6. Vanhoenacker PK, Heijenbrok-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W, Hunink MG. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology*. 2007;244:419-428.
7. Gilard M, Cornily JC, Pennec PY, Le Gal G, Nonent M, Mansourati J, Blanc JJ, Boschat J. Assessment of coronary artery stents by 16 slice computed tomography. *Heart*. 2006;92:58-61.
8. Kruger S, Mahnken AH, Sinha AM, Borghans A, Dedden K, Hoffmann R, Hanrath P. Multislice spiral computed tomography for the detection of coronary stent restenosis and patency. *Int J Cardiol*. 2003;89:167-172.
9. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Warda HM, Vliegen HW, de Roos A, van der Wall EE. Feasibility of assessment of coronary stent patency using 16-slice computed tomography. *Am J Cardiol*. 2004;94:427-430.
10. Cademartiri F, Schuijf JD, Pugliese F, Mollet NR, Jukema JW, Maffei E, Kroft LJ, Palumbo A, Ardissino D, Serruys PW, Krestin GP, van der Wall EE, de Feyter PJ, Bax JJ. Usefulness of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography to assess in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2204-2210.
11. Rist C, von Ziegler F, Nikolaou K, Kirchin MA, Wintersperger BJ, Johnson TR, Knez A, Leber AW, Reiser MF, Becker CR. Assessment of coronary artery stent patency and restenosis using 64-slice computed tomography. *Acad Radiol*. 2006;13:1465-1473.
12. Rixe J, Achenbach S, Ropers D, Baum U, Kuettner A, Ropers U, Bautz W, Daniel WG, Anders K. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *Eur Heart J*. 2006;27:2567-2572.
13. Meyer TS, Martinoff S, Hadamitzky M, Will A, Kastrati A, Schomig A, Hausleiter J. Improved noninvasive assessment of coronary artery bypass grafts with 64-slice computed tomographic angiography in an unselected patient population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:946-950.
14. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Kramer CM, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Patel MR. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society

of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1475-1497.
15. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1430-1435.
16. Kunimasa T, Sato Y, Sugi K, Moroi M. Evaluation by multislice computed tomography of atherosclerotic coronary artery plaques in non-culprit, remote coronary arteries of patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2005;69:1346-1351.
17. Schuijf JD, Beck T, Burgstahler C, Jukema JW, Dirksen MS, de Roos A, van der Wall EE, Schroeder S, Wijns W, Bax JJ. Differences in plaque composition and distribution in stable coronary artery disease versus acute coronary syndromes; non-invasive evaluation with multi-slice computed tomography. *Acute Card Care*. 2007;9:48-53.
18. Pohle K, Achenbach S, MacNeill B, Ropers D, Ferencik M, Moselewski F, Hoffmann U, Brady TJ, Jang IK, Daniel WG. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multidetector row CT: Comparison to IVUS. *Atherosclerosis*. 2006.
19. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, Stokkel MP, Dibbets-Schneider P, Decramer I, de Bondt P, van der Wall EE, Vanhoenacker PK, Bax JJ. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2508-2514.
20. Hacker M, Jakobs T, Matthiesen F, Vollmar C, Nikolaou K, Becker C, Knez A, Pfluger T, Reiser M, Hahn K, Tiling R. Comparison of spiral multidetector CT angiography and myocardial perfusion imaging in the noninvasive detection of functionally relevant coronary artery lesions: first clinical experiences. *J Nucl Med*. 2005;46:1294-1300.
21. Hacker M, Jakobs T, Hack N, Nikolaou K, Becker C, von Ziegler F, Knez A, Konig A, Klauss V, Reiser M, Hahn K, Tiling R. Sixty-four slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:4-10.
22. Gaemperli O, Schepis T, Koepfli P, Valenta I, Soyka J, Leschka S, Desbiolles L, Husmann L, Alkadhi H, Kaufmann PA. Accuracy of 64-slice CT angiography for the detection of functionally relevant coronary stenoses as assessed with myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007.
23. Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, Roguin A, Soil A, Dragu R, Litmanovich D, Frenkel A, Aronson D, Engel A, Beyar R, Israel O. Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1059-1067.
24. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2907.

VANDERWILT
techniques



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

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

FOR MED

Het afbeelden van de vulnerabele plaque bij vaataandoeningen

Dr. C.J. Zeebregts,
Dr. H.H. Boersma,
Dr. J.H.F. Rudd,
Dr. L. Hofstra,
Dr. R.H.J.A. Slart

Correspondentieadres:
Dr. C.J. Zeebregts
Afdeling Chirurgie, divisie Vaatchirurgie
Universitair Medisch Centrum Groningen
Email: czeebregts@hotmail.com

C.J. Zeebregts

H.H. Boersma

J.H.F. Rudd

L. Hofstra

R.H.J.A. Slart

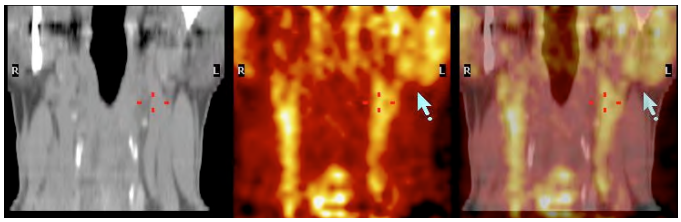
Ontwikkeling van de atherosclerotische plaque

Hart- en vaatziekten vormen nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak in de Westerse wereld en worden voor het overgrote deel veroorzaakt door klinische manifestaties van voortschrijdende atherosclerotische plaquevorming. Plaquevorming is een multifactoriële ziekte, maar een verhoogde cholesterolbloedspiegel, en daarbij meest belangrijk een verhoogd low-density lipoproteine (LDL) gehalte, is aantoonbaar gerelateerd aan het ontstaan van atherosclerotische plaques.[1] De dysfunctionele endotheelcel staat LDL toe te infiltreren in de intimalaag van de vaatwand. Eenmaal in de subendotheliale ruimte wordt LDL geoxideerd tot oxLDL en gedraagt zich dan chemotactisch en pro-atherogeen. Het resultaat is een cascade van up-regulerende adhesie moleculen in het endotheel met daarbij activering van chemotactische eiwitten, zoals monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) resulterend in monocyten activatie.[2] Extravasale monocyten op hun beurt veranderen in macrofagen die selectief oxLDL opnemen. De monocyten raken hierdoor sterk gevuld met lipiden en dit leidt tot celdood wanneer dit proces niet stopt. De apoptose van deze lipiden-gevulde macrofagen, ook bekend als schuimcellen, dragen bij tot het ontstaan van de atheromateuze plaque.[3] Macrofagen zijn in eerste instantie protectieve cellen, maar kunnen door overexpressie van proteïnasen overgaan in cellen met schadelijke eigenschappen zoals matrix metalloproteïnasen (MMP's). Deze collagenases verdunnen en verweken (destabilisatie) de fibreuze laag die de plaque bedekt.[4] Op het gebied van vasculaire pathologie spelen MMP's een rol bij vasculaire remodelling, vorming van aneurysmata, vorming van re-stenosen na Dotter behandeling, progressie van atherosclerose en plaque destabilisatie. MMP's komen vooral in macrofagen tot expressie, maar ook in vasculaire gladde spiercellen, lymfocyten en endotheelcellen.[5]

Niet elke vaatwandlaesie leidt echter tot vulnerabele plaquevorming. Er is namelijk een delicate balans tussen afbraak en opbouw, gemedieerd vanuit de intima laag van de gladde spiercellen. Hierbij wordt een collageenrijke matrix geproduceerd dat de fibreuze laag van de plaque kan stabiliseren.[6] De plaque destabilisatie is klinisch het meest van belang, waarbij de kans op een plaqueruptuur groter wordt door veranderingen in de vaatwanddruk ten gevolge van de bloeddruk.[7-9] Om complicaties als plaqueruptuur te voorkomen zijn therapeutische interventies van belang. In de diverse stadia van plaquevorming zijn er een aantal aangrijpingspunten, waarbij met specifieke PET en SPECT radiofarmaca het proces en de ernst van atherosclerotische plaquevorming in beeld gebracht kan worden. Tevens kunnen met deze specifieke radiofarmaca therapieeffecten vervolgd worden.

Beeldvorming van atherosclerose en de stabiele plaque

Met behulp van conventionele myocardperfusiescintigrafie kan indirect atherosclerose van de kransslagaderen worden afgebeeld. Deze techniek toont perfusiestoornissen van het hart wanneer er significante vernauwingen (>70%) in de kransslagaderen aanwezig zijn. Nucleaire geneeskundige technieken worden op dit moment niet klinisch toegepast om op een directe wijze atherosclerose af te beelden. Voor de kleinere vaten, zoals de kransslagaderen is dat ook moeilijk omdat de spatiële en temporele resolutie van SPECT en PET te beperkt zijn om atherosclerose van deze vaten in beeld te brengen. Echter, gecombineerde technieken zoals SPECT-CT en PET-CT zijn wel geschikte technieken om met een hoge resolutie



Figuur 1. FDG-PET scan na fusie met MRI, coronaal aanzicht. Er is een verhoogde opname ter plaatse van de carotiden beiderzijds.

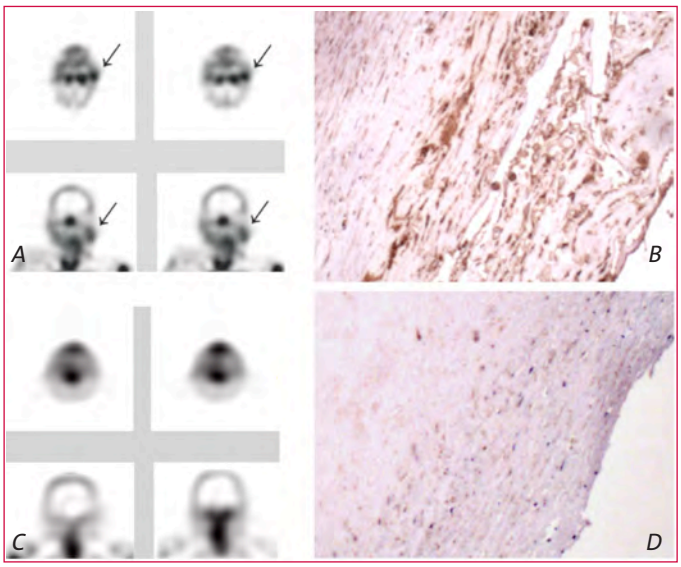
zowel de fysiologie als de anatomie van dergelijke vaten gecombineerd af te beelden. Beginnende atherosclerose wordt gekenmerkt door verhoogde opname van lipiden in de vaatwand, MCP-1 activiteit en oxLDL opnemende macrofagen. Met specifieke SPECT radiofarmaca zoals ^{125}I-MCP kunnen deze geactiveerde macrofagen in atherosclerotische processen afgebeeld worden.[10] De ratio van opname in de plaque t.o.v. de normale vaatwand is hoog, namelijk 6:1 in een dierexperimenteel onderzoek bij konijnen.[10] ^{99m}Tc-gelabelde oxLDL (^{99m}TC-oxLDL) onderzoek toont een zichtbare hogere opname in de atherosclerotische carotiswand t.o.v. de normale carotiswand.[11] Ook ^{99m}Tc-malonyldialdehyde (^{99m}Tc-MDA2), een muis monoclonaal antilichaam dat bindt aan het epitope van het oxLDL molecuul, is een methode om beginnende atherosclerose af te beelden.[12] Tsimikas et al. toonden een hoge opname van ^{99m}Tc-MDA2 aan, 20 keer hoger in lipidenrijke vaatwand t.o.v. de normale vaatwand.[12] Immunohistologie toonde tevens aan dat een lagere ^{99m}Tc-MDA2 opname niet alleen correleert met de plaquegrootte en het aantal schuimcellen, maar ook met het aantal gladde spiercellen en de collageendichtheid. Dit suggereert dat ^{99m}Tc-MDA2 ook gebruikt kan worden als marker van plaque stabiliteit, waarbij het mogelijk is om progressie en regressie van de plaque in de tijd te volgen.

FDG PET is een andere methode om beginnende atherosclerose aan te tonen (Figuur 1).[13] PET heeft een hogere resolutie dan SPECT en daarmee als voordeel dat kleinere plaques af te beelden zijn. Lederman et al. toonden als eersten een toegenomen opname van FDG in een experimenteel atherosclerotisch model.[14] FDG accumuleert in de macrofagen van de plaque en hierdoor kan beginnende atherosclerose en stabiele plaquevorming zichtbaar gemaakt worden. Echter stabiele plaque toont duidelijk een lagere FDG opname dan instabiele plaque.[13] Bij patiënten met een symptomatische arterie carotis stenose werd een significant hogere accumulatie van FDG gevonden aan de ipsilaterale instabiele zijde vergeleken met de contralaterale stabiele (en asymptomatische) zijde. In een experimenteel atherosclerotisch konijnenmodel werd vervolgens een sterke relatie aangetoond tussen de mate van FDG uptake en het aantal macrofagen dat bij histologisch onderzoek in de plaque werd aangetoon.[15]

FDG heeft echter als nadeel dat het door verschillende weefsels en organen wordt opgenomen, zoals de hersenen en het hart. Het gebruik van FDG om coronair sclerose af te beelden is om deze reden hiervoor minder geschikt. ^{18}F-choline heeft dit probleem niet en is hierdoor een interessant PET radiofarmacon voor het afbeelden van de vasculaire plaque.[16] ^{18}F-choline wordt in de macrofagen van de atherosclerotische plaque opgenomen en heeft een gunstige farmacokinetiek door de snelle bloedklaring. Andere potentiële PET tracers voor het aantonen van macrofagenactiviteit zijn ^{11}C-PK11195 en ^{18}F-DPA714, welke binden aan perifere benzodiazepine receptoren van de macrofagen.[17] Op dit moment lopen er een aantal beeldvormende studies naar de perifere benzodiazepine receptor expressie bij atherosclerose.

Beeldvorming van de instabiele plaque

Schuimcellen scheiden pro-inflammatoire cytokines en enzymen uit, zoals matrix metalloproteinases (MMP), die er voor zorgen dat het bindweefsel van de fibreuze plaque afgebroken wordt. Bij activatie door oxLDL en pro-inflammatoire cytokines scheiden de macrofagen inactief MMP uit, zoals interstitiële collagenases (MMP-1), gelatinase B (MMP-9) en stromolysines (MMP-3), die in-situ geactiveerd worden door plasmine. Visualisatie van het afbraakproces van het bindweefsel van de fibreuze plaque is tot heden alleen in dierexperimenteel onderzoek gedaan. Schafers et al. toonden in apolipoproteine E deficiënte muizen aan dat vooral MMP-9 in beeld gebracht kan worden met ^{123}I-HO-CGS 27023A.[18] Plaques zijn daarnaast intensief geïnfiltreerd met lymfocyten. ^{99m}Tc-gelabelde interleukine-2 (^{99m}Tc-Il2) bindt specifiek aan Il-2 receptoren die veelvuldig voorkomen op geactiveerde cellen in ontstekingsgebieden.[19] ^{99m}Tc-IL2 is bruikbaar voor het vervolgen van de plaqueactiviteit en kan mogelijk tevens voorspellen welke plaquevorming meer kans heeft op ruptuurvorming. De mate van opname van ^{99m}Tc-Il2 in de plaque is gecorre-



Figuur 2. Annexine-V afbeeldingen in patiënten met atherosclerose.

(A) Transversale en coronale SPECT afbeeldingen van een patiënt met een 'transcient ischemic attack' (TIA) drie dagen voordat het onderzoek plaats vond. Alhoewel er een significante stenose bestond in beide aa. carotes, vond slechts opname van annexine-V plaats ter hoogte van de culprit laesie.

(B) Histologisch onderzoek na endarterectomie toonde een uitgebreide binding van annexine-V aangetoond met konijnen anti-annexine antilichamen.

(C) Patient die een TIA had drie maanden voor de scan; de afbeeldingen toonden geen opname van annexine-V.

(D) Histologisch onderzoek bij deze patient (beschreven bij C) toonde geen significante binding van annexine-V, terwijl de laesie toch duidelijk een stenose in de a. carotis veroorzaakte.

leerd met het aantal Il-2 positieve cellen en de ^{99m}Tc-IL-2 opname neemt af na een lipide-verlagende behandeling met een statine[19]. Apoptose is een laat kenmerk van atherosclerosis en is sterk gecorreleerd met plaque instabiliteit.[20] Apoptotische cellen brengen phophatidylserine (PS) tot expressie op hun buitenste membraan. Van annexine A5 is bekend dat het bindt aan PS en hier kan weer gebruik van gemaakt worden om apoptotische cellen te visualiseren.[21] Met ^{99m}Tc-annexine-V zijn de vaatplaques in zowel dier- als humaan onderzoek in beeld gebracht (figuur 2).[20, 22] Het voordeel van annexine A5 is dat het snel uit het bloed geklaard wordt. Ook de target-to-background ratio is hoog, in hoofd-halsgebied en thorax, ongeveer 10. Verder is er bij afwezigheid van een recent myocard infarct een lage cardiale uptake van annexine A5, waardoor annexine A5 meer geschikt lijkt dan ^{18}F-FDG bij de afbeelding van vulnerabele arteriële coronaire laesies.

Beeldvorming van het remodellingsproces van de instabiele plaque

In het angiogenetische proces in ischemisch weefsel speelt de integrine αVß3 een belangrijke rol in vasculaire remodelling en is mogelijk een goede optie om vasculaire schade en atherosclerose in beeld te brengen. In een muizenmodel met een carotislesie gaat de mate van radioactief gelabelde αVß3 opname gepaard met de mate van cellulaire proliferatie in de neointima.[23] Een ander aangrijpingspunt is de vascular endothelial growth factor (VEGF) expressie in weefsels met vaatnieuwvorming.[24] In deze processen van vaatnieuwvorming, zoals bij atherosclerosis, is er een verhoogde expressie van VEGF. Het gehumaniseerde monoclonale antilichaam bevacizumab bindt sterk aan VEGF via de tyrosine kinase receptor. Hierdoor is bevacizumab een interessant antilichaam om de angiogenese in beeld te brengen. ^{111m}In-bevacizumab en ^{89}Zr-bevacizumab tonen een hoge opname in vaatrijke gebieden.[25]

Conclusie

Tot dusver is de beeldvorming vooral gericht op het afbeelden van de anatomische obstructies in de vaten. Door de verder inzichten in de achtergronden van het ontstaan van atherosclerose en plaquevorming bestaat de behoefte aan meer selectievere beeldvorming van dit proces. Nucleaire beeldvorming heeft als voordeel het verschaffen van informatie op cellulair, metabool en moleculaire niveau. De combinatie van SPECT-CT en PET-CT maakt het mogelijk om deze informatie samen met de anatomie nauwkeurig af te beelden. Deze techniek kan ingezet worden om patiënten te selecteren die een verhoogde kans hebben op een cardiovasculaire event en is tevens geschikt om het behandelingseffect te vervolgen. Klinische validatiestudies zijn noodzakelijk om de toepasbaarheid en doelmatigheid van deze interventies aan te tonen.

Reference List

(1) Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. Cell 2001 February 23;104(4):503-16.
(2) Osterud B, Bjorklid E. Role of monocytes in atherogenesis. Physiol Rev 2003 October;83(4):1069-112.
(3) Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 September 1;22(9):1370-80.
(4) Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. Circulation 1999 May 18;99(19):2503-9.
(5) Newby AC. Do metalloproteinases destabilize vulnerable atherosclerotic plaques? Curr Opin Lipidol 2006 October;17(5):556-61.
(6) Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2000 September;2(5):422-9.
(7) Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. Cardiovasc Pathol 2004 May;13(3):125-38.
(8) Libby P, Geng YJ, Aikawa M et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. Curr Opin Lipidol 1996 October;7(5):330-5.
(9) Libby P, Geng YJ, Sukhova GK, Simon DI, Lee RT. Molecular determinants of atherosclerotic plaque vulnerability. Ann N Y Acad Sci 1997 April 15;811:134-42.
(10) Ohtsuki K, Hayase M, Akashi K, Kopiwoda S, Strauss HW. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study. Circulation 2001 July 10;104(2):203-8.
(11) Iuliano L, Signore A, Vallabajosula S et al. Preparation and biodistribution of 99m technetium labelled oxidized LDL in man. Atherosclerosis 1996 September 27;126(1):131-41.
(12) Tsimikas S, Palinski W, Halpern SE, Yeung DW, Curtiss LK, Witztum JL. Radiolabeled MDA2, an oxidation-specific, monoclonal antibody, identifies native atherosclerotic lesions in vivo. J Nucl Cardiol 1999 January;6(1 Pt 1):41-53.
(13) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Circulation 2002 June 11;105(23):2708-11.
(14) Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ et al. Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose (FDG). Nucl Med Commun 2001 July;22(7):747-53.
(15) Ogawa M, Ishino S, Mukai T et al. (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. J Nucl Med 2004 July;45(7):1245-50.
(16) Matter CM, Wyss MT, Meier P et al. 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006 March;26(3):584-9.
(17) Anholt RR, Pedersen PL, De Souza EB, Snyder SH. The peripheral-type benzodiazepine receptor. Localization to the mitochondrial outer membrane. J Biol Chem 1986 January 15;261(2):576-83.
(18) Schafers M, Riemann B, Kopka K et al. Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. Circulation 2004 June 1;109(21):2554-9.
(19) Annovazzi A, Bonanno E, Arca M et al. 99mTc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006 February;33(2):117-26.
(20) Kolodgie FD, Petrov A, Virmani R et al. Targeting of apoptotic macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V - A technique with potential for noninvasive imaging of vulnerable plaque. Circulation 2003 December 23;108(25):3134-9.
(21) Boersma HH, Kietselaer BLJH, Stolk LML et al. Past, present, and future of annexin A5: From protein discovery to clinical applications. Journal of Nuclear Medicine 2005 December;46(12):2035-50.
(22) Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2004 April 1;350(14):1472-3.
(23) Sadeghi MM, Krassilnikova S, Zhang J et al. Detection of injury-induced vascular remodeling by targeting activated alphavbeta3 integrin in vivo. Circulation 2004 July 6;110(1):84-90.
(24) Yla-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol 2007 March 13;49(10):1015-26.
(25) Nagengast WB, de Vries EG, Hospers GA et al. In vivo VEGF imaging with radiolabeled bevacizumab in a human ovarian tumor xenograft. J Nucl Med 2007 August;48(8):1313-9.

^{123}I-MIBG en cardiale sympathische activiteit: noodzaak voor standaardisatie

Dr. H.J. Verberne

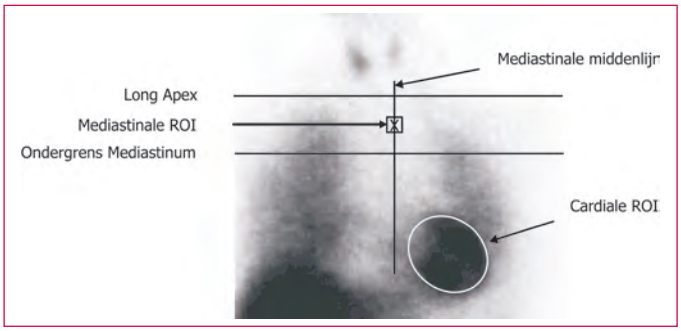
Correspondentieadres:
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde, F2-238
E-mail: h.j.verberne@amc.uva.nl

H.J. Verberne

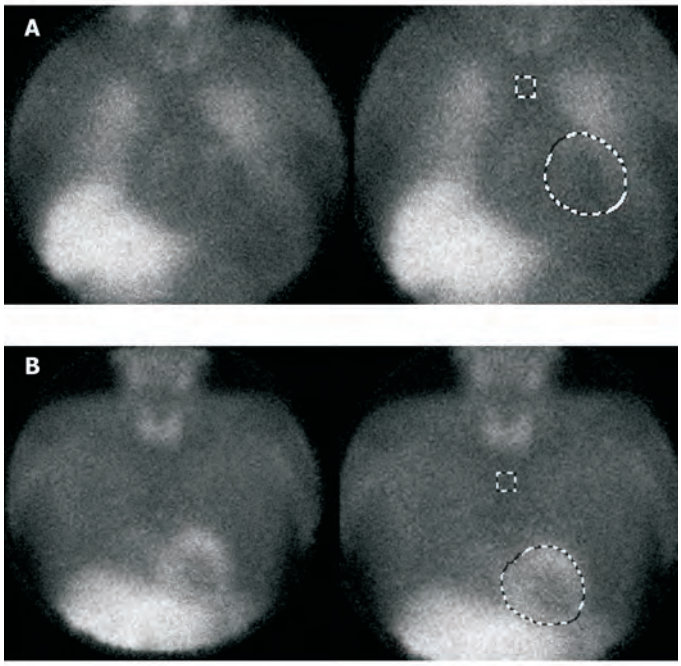
Chronisch hartfalen (CHF) is een complex klinisch syndroom. Het wordt gekenmerkt door een verminderde linkerventrikelfunctie en activatie van neurohumorale compensatie mechanismen. Patiënten met CHF hebben een verminderde inspanningstolerantie, houden vocht vast, en hebben een verminderde levensduur. In Europa bedraagt de prevalentie van CHF ongeveer 1% (ongeveer 4 miljoen patiënten in West-Europa). In de Verenigde Staten bedraagt het aantal patiënten met CHF 5 miljoen, en bedragen op jaarbasis de direct hieraan gerelateerde kosten ongeveer $30 miljard, het direct hieraan gerelateerd aantal ziekenhuisopnames 1 miljoen en het direct hieraan gerelateerd aantal doden 55,000.[1-4] CHF is de enige categorie van cardiovasculaire ziekte waarvan de afgelopen 25 jaar zowel het totale aantal patiënten met de ziekte (prevalentie), als het aantal nieuwe patiënten met de ziekte (incidentie), opname frequentie, mortaliteit en totale kosten zijn toegenomen. Deze stijging komt vooral door een toename van het aantal oudere patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie. De incidentie van CHF na het 65^{e} levensjaar stijgt tot ongeveer 8%.[3,4] Door de vergrijzing van de bevolking en de verbeterde overleving na het acute myocard infarct is het aannemelijk dat de incidentie van CHF en de daaraan gerelateerde belasting voor het gezondheidsstelsel zal stijgen. CHF is dus niet alleen een groot probleem voor de gezondheidszorg, maar ook voor de maatschappij.[3-7]

Neurohumorale compensatie mechanismen, waaronder het sympathische zenuwstelsel, zorgen dat in een toestand van verminderde cardiale output er een adequate weefsel perfusie is. Deze compensatie mechanismen spelen echter een belangrijke rol bij het in stand houden van het *remodelling* proces. *Remodelling* is het zodanig veranderen van de geometrie en structuur van de linkerventrikel dat deze dilateert en/of hypertrofieert en meer sferisch van vorm wordt.[8-15] Bovendien is de verhoogde sympathische activiteit in patiënten met CHF geassocieerd met een slechte prognose. De afgelopen jaren hebben meerdere grote studies laten zien dat therapieën gericht op het remmen van *remodelling* een betere prognose geven. Deze therapieën bleken ook geassocieerd te zijn met een verbetering van de cardiale sympathische dysfunctie zoals bepaald met ^{123}I-metaiodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG). Ondanks een groot aantal gepubliceerde studies over cardiale ^{123}I-MIBG scintigrafie maken methodologische en analytische beperkingen echter een eenduidige interpretatie van de resultaten lastig. Deze beperkingen zijn ongetwijfeld gerelateerd aan de bescheiden rol die ^{123}I-MIBG op dit moment binnen de klinische cardiologie speelt.

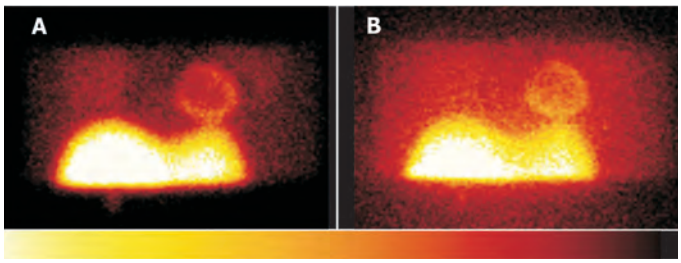
123I-MIBG is een radiopharmacon dat grote gelijkenis vertoont met de neurotransmitter noradrenaline. 123I-MIBG wordt opgenomen in de presynaptische sympathische neuronen. Op deze manier kan de sympathische zenuwactiviteit van het hart zichtbaar gemaakt worden en worden gemeten. De semi-kwantitatieve cardiale 123I-MIBG indices worden berekend als een verhouding tussen specifieke opname (het hart) en niet-specifieke opname (het mediastinum) (Figuur 1). De 3 meest gebruikte semi-kwantitatieve cardiale 123I-MIBG indices zijn de vroege hart-mediastinale ratio (H/M), bepaalt tussen de 5 en 20 minuten na toediening van 123I-MIBG; de late H/M ratio, bepaalt tussen de 3 en 4 uur na toediening van 123I-MIBG; en de cardiale uitwas, berekend als het verschil tussen de vroege H/M en de late H/M en uitgedrukt



Figuur 1.
Gestandaardiseerde uitwerking van planaire cardiale ^{123}I-MIBG beelden. De positie van de mediastinale ROI is gestandardiseerd in verhouding tot de long apex, de ondergrens van het bovenste mediastinum, en de middenlijn tussen de longen. Om te zorgen voor een zo klein mogelijke interindividuele variatie van de hart mediastinale ratio moet de ROI over het hart getrokken worden inclusief de linker ventrikel holte.



Figuur 2.
Voorbeelden van CHF patiënten met een duidelijk verschil sympathische activiteit. Plaatje A toont het scintigram van een 57 jaar oude man met CHF en klachten passend in functionele klasse III/IV van de New York Heart Association (NYHA) en een linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) van 15%. De late H/M bedroeg 1,1 en patiënt onderging in verband met progressie van zijn CHF een harttransplantatie. Plaatje B toont het scintigram van een 52 jaar oude vrouw met CHF en klachten passend in functionele klasse II/IV NYHA, een LVEF van 24% en een late H/M van 2,2. Gedurende een follow-up van 2 jaar bleef zij gespaard van een cardiale gebeurtenis.



Figuur 3.
Er is een duidelijk verschil in beeld kwaliteit tussen medium energie (A) en lage energie (B) collimatoren. De beelden gemaakt met de medium energie collimator zijn in tegenstelling tot de lage energie collimator minder beinvloed door scatter en septum penetratie.

als een percentage van de vroege H/M. In CHF patiënten kan de vroege H/M nog normaal zijn. In deze patiënten groep kan de late H/M duidelijk verlaagd zijn. In die patiënten waar de late H/M verlaagd is de washout sterk verhoogd (Figuur 2).

Naast het primaire fysisch verval met voor gamma–camera's zeer geschikte 159-keV fotonen, vervalt 123I ook met hoog energetische fotonen. Deze hoog energetisch fotonen penetreren de septa van de collimatoren en zorgen daarmee voor scatter en verstoring van het scintigrafische beeld. Dit effect is het minst uitgesproken bij medium energie (ME) collimatoren (Figuur 3). ME collimatoren hebben in vergelijking met lage energie collimatoren iets dikkere septa, en zijn specifiek gemaakt voor fotonen met een intermediaire energie. ME collimatoren zijn voor een simpele en eenduidige toepassing van semi-kwantitatieve 123I-MIBG cardiale indices het meest geschikt.

MIBG wordt naar analogie van catecholamines uit de bloedsomloop verwijderd door natrium gedreven en desipramine gevoelige transporters. Deze transporters zijn gelegen in de pre-synaptische noradrenerge neuronen en hebben een hoge affiniteit maar een lage capaciteit. MIBG wordt vervolgens opgeslagen in de pre-synaptische opslag vesicles (uptake-1 mechanisme).[16] Naast het uptake-1 mechanisme is er een tweede opname mechanisme (uptake-2 mechanisme). Dit extraneuronaal gelegen opnamemechanisme is gevoelig voor corticosteron maar heeft in tegenstelling tot het uptake-1 mechanisme een lage affiniteit maar een hoge capaciteit voor MIBG.[17] Met andere woorden bij lage concentraties van zowel catecholamines als MIBG heeft het uptake-1 mechanisme de overhand maar bij hogere concentraties heeft het uptake-2 mechanisme de overhand.[18] Experimenten waarbij de uptake mechanismen farmacologisch werden geblokkeerd hebben laten zien dat het uptake-2 mechanisme tot wel 61% verantwoordelijk is voor de opname van MIBG.[19-23] Bij de labeling van MIBG met ^{123}I wordt gebruik gemaakt van isotopische uitwisseling. Hierbij ontstaat ^{123}I-MIBG met een lage specifieke activiteit waarbij er een relatief hoge concentratie van ongelabeld MIBG in het uiteindelijke preparaat zit (carrier-added [ca] MIBG).[24] Het uptake-2 mechanisme heeft de overhand bij hogere concentraties van MIBG. Daarom zal de kwaliteit van de scintigrafisch bepaalde semi-kwantitatieve indices niet toenemen door individuele patiënten een hogere dosis van het laag specifiek ^{123}I-MIBG te geven. Deze hogere dosis kan zelfs leiden tot verzadiging van het uptake-1 mechanisme. Daarmee kan in het klinische gebruik van ca ^{123}I-MIBG de variatie in opname door uptake-2 zorgen voor een niet juiste afspiegeling van de cardiale sympathische activiteit. Een lagere concentratie van het totale MIBG in het preparaat in combinatie met een hoger labellings percentage (hogere ratio van gelabeld vs niet gelabeld MIBG, no-carrier added [nca] MIBG) leidt tot het afbeelden van voornamelijk uptake-1. De opname van dit nca MIBG zorgt in vergelijking tot het ca MIBG voor een beter contrast tussen specifieke en niet specifiek opname van ^{123}I-MIBG. Voor het bepalen van cardiale sympathische activiteit heeft nca ^{123}I-MIBG daarom de voorkeur boven ca ^{123}I-MIBG. Helaas is nca ^{123}I-MIBG niet commercieel beschikbaar.

Ondanks het grote aantal gepubliceerde studies over cardiale ^{123}I-MIBG beeldvorming staan methodologische en analytische beperkingen een grootschalige toepassing van de techniek in de dagelijkse klinische praktijk in de weg. Voorwaarden voor een grootschalige toepassing zijn adequate reproduceerbaarheid, standaardisatie en validatie. Er zijn *single-center* studies die de prognostische waarde, reproduceerbaarheid en spreiding van ^{123}I-MIBG in patiënten met CHF hebben beschreven. Maar omdat er verschillen zijn tussen centra in hardware, acquisitie- en dataverweking technieken, is de extrapolatie van deze *single-center* ervaringen niet altijd gerechtvaardigd. Desondanks worden kwantitatieve waarden toegepast zonder inter-institutionele toetsing.

Het gebrek aan goed gedefinieerde patiënten datasets is een van de belangrijkste redenen voor deze beperkte inter-institutionele toetsing. Recent is een realistisch 3D en ECG gestuurd hartfantoom ontwikkeld en gevalideerd, het *Amsterdam gated cardiac phantom* (AGATE).[26] Dergelijke fantomen zouden gebruikt kunnen worden voor de validatie in elk individueel centrum en voor inter-institutionele toetsing. Omdat een fantoom de humane situatie bij benadering weergeeft zullen de fantoombepaalde variatie en reproduceerbaarheid slechts een schatting geven van de situatie bij de mens. Voor de validatie is het daarom noodzakelijk om naast fantoom metingen ook enkele goed gedefinieerde patiënten datasets te gebruiken.[27] Het is verder belangrijk dat de validatie in ieder centrum afzonderlijk moet gebeuren waarbij gecontroleerd moet worden of de consistentie en reproduceerbaarheid in de tijd ongewijzigd blijven.

Behalve validatie is standaardisatie van acquisitie technieken en verwerking van de verkregen data belangrijk om te komen tot verbetering van de nauwkeurigheid van de resultaten. De keuze van collimator beïnvloedt in grote mate de nauwkeurigheid van de verkregen resultaten. Bovendien zal een uniforme manier van analyse de spreiding in de intra- en inter-individuele semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG parameter beperken. Standaardisatie met behulp van deze bevindingen zal de kwaliteit van cardiale ^{123}I-MIBG beeldvorming verbeteren. Dit zal er uiteindelijk voor zorgen dat cardiale ^{123}I-MIBG beeldvorming op een grootschalig niveau ingezet kan worden om de behandelstrategie en prognose voor individuele patiënten met CHF te bepalen.

In patiënten met CHF is, naast de morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met linkerventrikeldysfunctie, de incidentie van plotse hartdood verhoogd. Vooral patiënten met CHF en een sterk verminderde linkerventrikelfunctie (<30-35%) hebben een verhoogd risico op plotse hartdood.[28-30] Farmacologische therapieën in patiënten met CHF hebben geleid tot een afname van de morbiditeit en mortaliteit. Desondanks is er de afgelopen jaren een forse toename van het gebruik van *intra-cardiac devices* (geïmplanteerde pacemakers die ook kunnen werken als defibrillator) als primaire behandeling.[31-33] Deze ontwikkeling in behandelstrategie in combinatie met het almaar stijgend aantal patiënten met CHF heeft geleid tot een toenemende druk op de budgetten van de gezondheidszorg. Er is daarom ook in toenemende mate interesse in, en behoefte aan, onderzoeken die in staat zijn inzicht te verschaffen in welke mate een patiënt met CHF het risico loopt op verslechtering van hartfalen en plotse hartdood.[34,35] Het sympathische zenuwstelsel speelt een belangrijke rol bij de cardiale contractiliteit, bovendien is er een mogelijke associatie tussen catecholamine hypersensitiviteit en ventriculaire ritmestoornissen.[36, 37] Dit maakt ^{123}I-MIBG een interessante kandidaat om het risico op verslechtering van hartfalen en plotse hartdood te kunnen voorspellen. De farmaceutische industrie heeft deze rol van ^{123}I-MIBG in het klinisch denken over patiënten met CHF onderkend. In de Verenigde Staten is ^{123}I-MIBG niet commercieel verkrijgbaar. Er zijn daarom nu ook door de farmaceutische industrie gesponsorde onderzoeken gestart. Het belangrijkste doel van deze studies is om toestemming te krijgen van de *Food and Drug Administration* (FDA) voor het gebruik van ^{123}I-MIBG met als indicatie het voorspellen van verslechteren van CHF en plotse hartdood in patiënten met CHF. Ondanks het feit dat validatie en standaardisatie niet de meest aansprekende onderwerpen zijn, is juist nu het ideale moment om hier aandacht voor te vragen.

Conclusies

In patiënten met CHF is de activatie van het sympathische zenuwstelsel een initieel belangrijk compensatiemechanisme. Echter op de lange duur is deze verhoging van sympathische activiteit geassocieerd met een slechte prognose. De afgelopen jaren hebben meerdere grote studies laten zien dat therapieën, gericht op het remmen (en soms zelfs omdraaien) van *remodelling*, effectief zijn. Deze therapieën bleken ook geassocieerd te zijn met een afname van de met ^{123}I-MIBG scintigrafie bepaalde cardiale sympathische activiteit. Echter ondanks een groot aantal gepubliceerde studies over cardiale ^{123}I-MIBG scintigrafie maken methodologische en analytische beperkingen een eenduidige interpretatie van de resultaten lastig. Deze beperkingen zijn waarschijnlijk ook een van de redenen van de bescheiden rol die ^{123}I-MIBG op dit moment binnen de klinische cardiologie speelt.

Standaardisatie en validatie van ^{123}I-MIBG zal uiteindelijk zorgen voor afname van de variatie in de verkregen resultaten. Er is een duidelijke invloed van collimatoren op de nauwkeurigheid van de ^{123}I-MIBG cardiale indices. ME collimatoren hebben hierbij een duidelijke voorkeur. Bovendien is een uniforme analysemethode van de ^{123}I-MIBG cardiale indices noodzakelijk voor het beperken van de intra- en inter-individuele variatie. Implementatie van de hierboven beschreven bevindingen zal een eerste stap zijn in de richting van standaardisatie en validatie van cardiale ^{123}I-MIBG scintigrafie. Hierdoor zullen de unieke eigenschappen van ^{123}I-MIBG voor het bepalen van cardiale sympathische cardiale activiteit meer tot hun recht komen.

Referenties

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:1115-1140.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:208-225.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart Disease and Stroke Statistics--2007 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007;115:e69-e171.
4. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC, Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2006;113:e85-151.
5. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-82.
6. Gheorghiade M, Sopko G, De LL, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation.* 2006;114:1202-1213.
7. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation.* 1998;97:282-289.
8. Cohn JN. Vasodilator therapy for heart failure. The influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation.* 1973;48:5-8.
9. Davis JO. An extra-adrenal sodium-retaining factor in congestive heart failure. *J Card Fail.* 1995;1:179-182.
10. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1978;41:233-243.
11. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1982;49:1659-1666.

12. Leimbach WN, Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation.* 1986;73:913-919.
13. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1978;58:763-770.
14. Bank AJ, Kubo SH, Rector TS, Heifetz SM, Williams RE. Local forearm vasodilation with intra-arterial administration of enalaprilat in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:314-321.
15. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1992;85:504-509.
16. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature.* 1991;350:350-354.
17. Iversen LL. The uptake of cathecholamines at high perfusion concentrations in the rat isolated heart: a novel cathecholamine uptake process. *Br J Pharmac Chemother.* 1965;25:18-33.
18. DeGrado TR, Zalutsky MR, Vaidyanathan G. Uptake mechanisms of meta-[123I]iodobenzylguanidine in isolated rat heart. *Nucl Med Biol.* 1995;22:1-12.
19. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, Glowniak JV, Sherman P, Beierwaltes WH. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med.* 1987;28:1625-1636.
20. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques S Jr. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med.* 1987;28:1620-1624.
21. Rabinovitch MA, Rose CP, Schwab AJ, Fitchett DH, Honos GN, Stewart JA, Chen LF, Castilla EP, Gomez AA, Abrahamowicz M. A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. *J Nucl Med.* 1993;34:589-600.
22. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, Ahearn T, Yee E, Huberty JP, Mori H, Chin MC, Hattner RS, Herre JM. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation.* 1989;79:634-644.
23. Fagret D, Wolf JE, Vanzetto G, Borrel E. Myocardial uptake of metaiodobenzylguanidine in patients with left ventricular hypertrophy secondary to valvular aortic stenosis. *J Nucl Med.* 1993;34:57-60.
24. Mangner TJ, Wu JL, Wieland DM. Solid-phase exchange radioiodination of aryl iodides. Facilitation by ammonium sulfate. *J Org Biochem.* 1982;47:1484-1488.
25. Verberne HJ, de Bruin K, Habraken JB, Somsen GA, Eersels JL, Moet F, Booij J, van Eck-Smit BL. No-carrier-added versus carrier-added123I-metaiodobenzylguanidine for the assessment of cardiac sympathetic nerve activity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:483-490.
26. Visser JJ, Busemann Sokole E, Verberne HJ, Habraken JB, van de Stadt HJ, Jaspers JE, Shehata M, Heeman PM, van Eck-Smit BL. A realistic 3-D gated cardiac phantom for quality control of gated myocardial perfusion SPET: the Amsterdam gated (AGATE) cardiac phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:222-228.
27. Britton KE, Busemann Sokole E. COST B2: why and wherefore. *Eur J Nucl Med.* 1992;19:563-568.
28. Ehlert FA, Cannom DS, Renfroe EG, Greene HL, Ledingham R, Mitchell LB, Anderson JL, Halperin BD, Herre JM, Luceri RM, Marinchak RA, Steinberg JS. Comparison of dilated cardiomyopathy and coronary artery disease in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: Differences in presentation and outcome in the AVID registry. *Am Heart J.* 2001;142:816-822.
29. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-883.
30. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, vidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237.
31. Skrabal MZ, Stading JA, Behmer-Miller KA, Hilleman DE. Advances in the treatment of congestive heart failure: new approaches for an old disease. *Pharmacotherapy.* 2000;20:787-804.
32. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Connolly S, Kadish A, Moss A, Feldman AM, Ellenbogen KA, Singh S, Califf RM. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J.* 2005;149:1020-1034.
33. Bukharovich IF, Kukin M. Optimal medical therapy for heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48:372-385.
34. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med.* 2005;353:1471-1480.
35. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:75-82.
36. Higuchi T, Schwaiger M. Imaging cardiac neuronal function and dysfunction. *Curr Cardiol Rep.* 2006;8:131-138.
37. Muller KD, Jakob H, Neuzner J, Grebe SF, Schlepper M, Pitschner HF. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the detection of irregular regional sympathetic innervation in long QT syndrome. *Eur Heart J.* 1993;14:316-325.

De werkgroep Nucleaire Cardiologie, MRI en MSCT van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie

Dr. M.J.M. Cramer, cardioloog
Dr. R.J.J.A. Slart, nucleair geneeskundige

Correspondentieadres:
Dr. M.J.M. Cramer
Medisch hoofd polikliniek cardiologie UMC Utrecht
DH&L / UMCU / Cardiology E03.511
E-mail: m.j.m.cramer@umcutrecht.nl

Dr. R.J.J.A. Slart
Afdeling Nucleaire Geneeskunde en
Moleculaire Beeldvorming
Universitair Medisch Centrum Groningen
E-mail: r.j.j.a.slart@ngmb.umcg.nl

M.J.M. Cramer

R.J.J.A. Slart

Nederlandse cardiologen hebben aan de wieg gestaan van ontwikkelingen op het gebied van de myocardscintigrafie. Frans Wackers was de eerste die in 1976 publiceerde dat Thallium-201 scintigrafie het acute infarct bij de mens in beeld kon brengen. Ernst van der Wall promoveerde als één van de eersten in Nederland op een nucleair cardiologisch onderwerp: "Dynamische myocard scintigrafie met I-123 gelabelde vrije vetzuren". Later begeleidde professor van der Wall als (co) promotor vele collega's op de weg van de nucleaire cardiologie.
Samenwerking tussen nucleaire geneeskundigen en cardiologen wierpen zijn vruchten af. O.a. met Fred Verzijlbergen, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en Berthe van Eck-Smit, hoogleraar nucleaire geneeskunde AMC. Beiden zeer actief op het gebied van de nucleaire cardiologie.
Het is ook niet verwonderlijk dat reeds in 1993 de werkgroep nucleaire cardiologie werd opgericht met als eerste voorzitter respectievelijk secretaris George van der Kleij en Luc Cozijnsen. Diverse bijeenkomsten met wetenschappelijke ontwikkelingen en na- en bijscholing werden georganiseerd waaraan Menco Niemeijer een belangrijke bijdrage heeft geleverd. Ook gezamenlijk bezoek van cardiologen en nucleair geneeskundigen aan het European Heart House voor nascholing werd georganiseerd. Een unieke samenwerking tussen de beide disciplines ontstond.

De nieuwe werkgroep Nucleaire Cardiologie, MRI en MSCT

De laatste jaren maakte de cardiovasculaire beeldvorming met behulp van MRI en MSCT een snelle ontwikkeling door. De werkgroep breidde haar naam uit en organiseert momenteel in samenwerking met het Cardio Vasculair Onderwijs Instituut (CVOI) al voor het vierde achtereenvolgende jaar (na) scholing waarbij de verschillende beeldvormende modaliteiten besproken worden.
De huidige voorzitter van de werkgroep Jeroen Bax is het boegbeeld van deze multi-modaliteiten niet-invasieve beeldvorming van hart en vaten in Nederland en daarbuiten.
De CVOI organiseert 4 maal per jaar een nascholingsavond. Sprekers uit de disciplines cardiologie, nucleaire geneeskunde en de radiologie verzorgen onderwijs in de nucleaire cardiologie, MSCT, MRI en de echocardiografie. Samenwerking tussen de beeldvormende disciplines is belangrijk om voldoende begrip te krijgen van de verschillende beeldvormende modaliteiten. Op dit moment bestaat er een hechte samenwerking tussen de cardiologie en de nucleaire geneeskunde, met de radiologie ontbreekt dit nog. Toch is het van belang dat de cardioloog en de nucleair geneeskundige zich verder verdiepen in de verschillende beeldvormende technieken. Dit geldt vooral voor de gecombineerde technieken, zoals de SPECT-CT en PET-CT. Het nu mogelijk om, via een samenwerkingsverband van de Europese Society of Cardiology en de European Association of Nuclear Medicine, een certificering te krijgen in de nucleaire cardiologie. In de toekomst is dit ook wenselijk voor de cardiale SPECT-CT en PET-CT, maar daarvoor is samenwerking met de European Society of (Cardiac) Radiology zinvol. De Vereniging van Nucleaire Geneeskunde en de Vereniging van Radiologie zoeken daarom ook steeds meer toenadering. Wanneer deze samenwerking echte vorm gaat krijgen is nog niet bekend. De recente publicatie van de 'white paper' speelt hierin een rol.

Vooruitblik

De CVOI is een belangrijke organisatie voor de nascholing in cardiale beeldvormende technieken. De samenwerking tussen de cardiologie en nucleaire geneeskunde is zeer goed te noemen. De radiologie kan aansluiting gaan zoeken in deze constructie. Cardiologen en nucleair geneeskundigen moeten zich bekwaam gaan maken in de gecombineerde cardiologische SPECT-CT en PET-CT technieken.

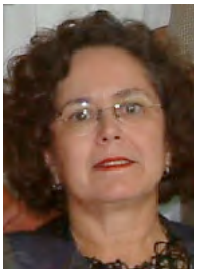
Nucleaire cardiologie: een stralende toekomst

Dr. R.A. Tio
Prof. Dr. B.L. van Eck-Smit

Afdeling Cardiologie
Thoraxcentrum
Universitair medisch Centrum Groningen
E-mail: r.a.tio@thorax.umcg.nl

Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Academisch Medisch Centrum
Universiteit van Amsterdam
E-mail: b.l.vaneck_smit@amc.uva.nl

R.A. Tio



B.L.F. van Eck-Smit

De toekomst van de cardiovasculaire nucleaire geneeskunde ziet er rooskleurig uit. Niet alleen worden de bestaande technieken en contrastmiddelen steeds meer verbeterd, ook komen er nieuwe mogelijkheden zoals de combinatie van nucleaire en radiologische beeldvorming. Vanuit een cardiologisch-klinisch perspectief zijn er 3 belangrijke patiënten categorieën: ischemische hartziekten, hartfalen en ritme stoornissen.

Met betrekking tot ischemische hartziekten staat de beeldvorming in het teken van enerzijds anatomische afbeelding van de atherosclerose en/of het atherosclerotisch proces, anderzijds speelt de beoordeling van de functionele betekenis van de vernauwing in de epicardiale vaten ten gevolge van atherosclerose een belangrijke rol in de klinische beslisboom. Fusie van de SPECT en PET technieken met CT-beelden in 1 apparaat zal in de eerste plaats de kwaliteit van de SPECT en PET beelden verbeteren (e.g. verzwakkingscorrectie)[1] anderzijds kan de CT techniek additionele informatie opleveren zoals kalkscore en niet-invasieve CT coronairangiografie[2]. Met de introductie van deze hybride technieken dienen we wel nog goed uit te zoeken wat de werkelijke toegevoegde waarde is van het uitvoeren van 2 (ook kalkscore of zelfs coronair CT-angiogram) diagnostische onderzoeken ten opzichte van 1 diagnostisch onderzoek (alleen myocard perfusie of alleen CT-onderzoek) en of deze toegevoegde waarde opweegt tegen de extra stralenbelasing. Degelijk uitgevoerd, grootschalig onderzoek naar zowel de diagnostische waarde als de prognostische waarde van multi modality beeldvorming is daarbij essentieel.

Een andere nieuwe ontwikkeling op het gebied van vasculaire beeldvorming, is de identificatie van de vulnerabele atherosclerotische plaques. Tracers gericht op specifieke inflammatoire processen zoals matrix-metalo-proteinases (MMP), enzymen die actief zijn in de vulnerable plaque lijken in diermodellen de plaques niet-invasief te kunnen identificeren[3]. Met tracers gericht op fagocytose door foam-cellen dmv gelabeld LDL en oxLDL zijn in grote humane vaten verschillen tussen stabiel en vulnerabele plaques aangetoond[4]. De productie van deze ^{99m}Tc tracers is echter zeer tijdrovend. Ook met de apoptose specifieke tracer, ^{99}Tc-annexine is al in beperkte mate aangetoond dat instabiele carotis plaques kunnen worden onderscheiden van stabiele.[5] Tot nu toe bestaat de meeste klinische ervaring met FDG.[6] Al de genoemde tracers kunnen worden gebruikt voor niet invasieve imaging buiten de hartregio, zoals de carotis plaques[7] en het is nog niet mogelijk gebleken de vulnerabele coronair plaque niet-invasief af te beelden. Factoren zoals bewegingen van het hart, de ademhaling, een klein plaque volume, en de lage specificiteit van de tracers spelen hierbij een rol. Andere tracers gericht op macrofagen, foam cellen, MMP activatie zijn ook mogelijk, maar nog niet in de klinische praktijk doorgedrongen. Het gebruik van PET-tracers in de setting van een PET-CT zou hier een grote stap voorwaarts kunnen betekenen.

Hartfalen is een aandoening die steeds meer voorkomt. Dit gaat gepaard met aanzienlijk verlies van kwaliteit van leven, veelvuldige ziekenhuisopnames en hoge kosten. De linker ventrikel functie is een sterke prognostische factor. Derhalve, is het op een betrouwbare wijze bepalen van de linker ventrikelfunctie een belangrijk klinisch hulpmiddel. Naast systolische LV functie is een gestoorde diastolische LV functie ook een veel voorkomende oorzaak van hartfalen. Met behulp van ECG-gating van het myocardperfusiescintigram en met radionuclidenangiografie (RNA/gated bloodpool/MUGA) kan zowel systolische functie (ejectiefractie en wandverdikkingen en -bewegingen) als ook de diastolische functie (bv ⅓ van de vullingsfractie, de piek vullingsgraad, en de tijd tot piek vullinsgraad) bepaald worden.
Naast bepaling van functie, zouden ook moleculaire afbeelding bv apoptose bv met behulp van Tc-annexine[8] of sympaticusactiviteit met ^{123}I-MIBG[9] een belangrijke klinische toepassing kunnen gaan krijgen. Daarbij valt te denken aan diagnostisch of prognostisch hulpmiddel en wellicht aan drug-targetting mbv annexine of MIBG. Bij de introductie van dure of risicovolle therapie kunnen deze nucleair geneeskundige technieken een belangrijke rol gaan spelen in de evaluatie van de therapie en de identificatie van patiënten die de grootste kans hebben op gunstig therapieresultaat. Zo kan gedetailleerde analyse van RNA patiënten identificeren die in aanmerking komen voor bi-ventriculaire pacing.[10]

Toekomst van de nucleaire cardiologie in een klinisch perspectief:

	Fusie van technieken	Nieuwe technieken	Nieuwe tracers	Prognostische waarde	Therapeutische consequenties
Ischemie	++	+	++	?	ja
Vaten/Plaque	+++	+++	+++	?	?
LV functie	?	+	?	ja	ja
Innervatie	++	+	+	?	?

Tot nu toe is de klinische toepassing van de nucleaire cardiologie bij patiënten met ritmestoornissen nog beperkt. Het in beeld brengen van de autonome innervatie met SPECT[11] of PET[12] zou in de toekomst patiënten kunnen identificeren die een hoog of laag risico hebben op het krijgen van letale ritmestoornissen. In tegenstelling tot SPECT kunnen met PET specifiek sympathische presynaptische structuren dan wel post-synaptische sympatische of parasympathische receptoren van het autonome zenuwstelsel worden afgebeeld.[13] Op die manier zou een algoritme kunnen worden gemaakt waarmee de indicatie voor het wel of niet implanteren van een ICD (implanteerbare cardiale defibrillator) kan worden bepaald.

Nieuwe toepassingen bestaande technieken:
Tenslotte kunnen bestaande technieken voor nieuwe toepassingen worden gebruikt. In dit kader willen we het gebruik van myocardscintigrafie bij de triage van patiënten met acute pijn op de borst. Real time scintigrafie op de acute hart hulp, voorkomt onnodige opname van patiënten met pijn op de borst.[14] Van de patiënten zonder acuut coronair syndroom werd slechts 42% opgenomen in de scintigrafie groep, versus 52% in de groep zonder scintigrafie. Dit leidde niet tot een hogere event rate.[15] Real time scintigrafie op de eerste hulp vergt een aanpassing van de logistiek die niet in ieder ziekenhuis mogelijk is. Gezien de reductie van onnodige opnames is een kostenreductie mogelijk.[16] Een bijdrage kan de specifieke SPECT hartcamera zijn, gezien de korte acquisitietijd.

Concluderend kunnen we stellen dat de toekomst van de nucleaire cardiologie er veelbelovend uitziet, dankzij combinaties van bestaande technieken, ontwikkeling van nieuwe tracers al of niet voor nieuwe indicatiegebieden, en het toepassen van bestaande technieken in acute situaties.

Referenties

(1) Goetze S, Brown TL, Lavely WC, Zhang Z, Bengel FM. Attenuation correction in myocardial perfusion SPECT/CT: effects of misregistration and value of reregistration. J Nucl Med 2007 July;48(7):1090-5.
(2) Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease. J Nucl Med 2006 January;47(1):74-82.
(3) Schafers M, Riemann B, Kopka K et al. Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. Circulation 2004 June 1;109(21):2554-9.
(4) Iuliano L, Signore A, Vallabajosula S et al. Preparation and biodistribution of 99m technetium labelled oxidized LDL in man. Atherosclerosis 1996 September 27;126(1):131-41.
(5) Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Heidendal GA et al. Noninvasive detection of plaque instability with use of radiolabeled annexin A5 in patients with carotid-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2004 April 1;350(14):1472-3.
(6) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Circulation 2002 June 11;105(23):2708-11.
(7) Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O. Evaluation of 18F-FDG uptake and arterial wall calcifications using 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med 2004 November;45(11):1816-21.
(8) Kietselaer BL, Reutelingsperger CP, Boersma HH et al. Noninvasive detection of programmed cell loss with 99mTc-labeled annexin A5 in heart failure. J Nucl Med 2007 April;48(4):562-7.
(9) Yamashina S, Yamazaki J. Role of MIBG myocardial scintigraphy in the assessment of heart failure: the need to establish evidence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004 October;31(10):1353-5.
(10) Somsen GA, Verberne HJ, Burri H, Ratib O, Righetti A. Ventricular mechanical dyssynchrony and resynchronization therapy in heart failure: a new indication for Fourier analysis of gated blood-pool radionuclide ventriculography. Nucl Med Commun 2006 February;27(2):105-12.
(11) Verberne HJ, Habraken JB, van Eck-Smit BL, Agostini D, Jacobson AF. Variations in (123)I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) late heart mediastinal ratios in chronic heart failure: a need for standardisation and validation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 October 6.
(12) Vesalainen RK, Pietila M, Tahvanainen KU et al. Cardiac positron emission tomography imaging with [11C]hydroxyephedrine, a specific tracer for sympathetic nerve endings, and its functional correlates in congestive heart failure. Am J Cardiol 1999 September 1;84(5):568-74.
(13) Ungerer M, Hartmann F, Karoglan M et al. Regional in vivo and in vitro characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. Circulation 1998 January 20;97(2):174-80.
(14) Kapetanopoulos A, Heller GV, Selker HP et al. Acute resting myocardial perfusion imaging in patients with diabetes mellitus: results from the Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain) trial. J Nucl Cardiol 2004 September;11(5):570-7.
(15) Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. JAMA 2002 December 4;288(21):2693-700.
(16) Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, McLaughlin BA, Stowers SA. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. Am J Cardiol 1997 March 1;79(5):595-9.

A step forward...
towards quality of life |

QUADRAMET®

Samarium [^{153}Sm] Lexidronam injection

METASTATIC BONE PAIN

distributed by IBA

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

cisbio iba Molecular

^{123}I-MIBG scintigraphy for the assessment of cardiac sympathetic activity

Dr. H.J. Verberne
28 juni 2007
Universiteit van Amsterdam

Promotor
Prof. Dr. B.L.F. van Eck – Smit

Co-promotores
Dr. G.A. Somsen
Dr. E. Busemann – Sokole

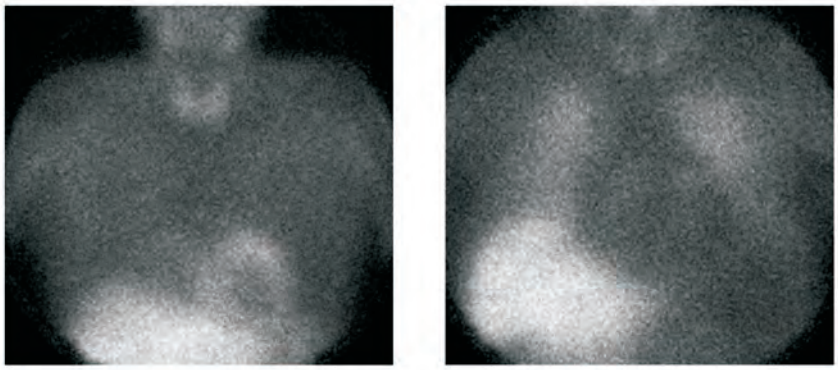
H.J. Verberne

Samenvatting

Chronisch hartfalen (CHF) is een complex klinisch syndroom. Het wordt gekenmerkt door een verminderde linkerventrikelfunctie en activatie van neurohumorale compensatie mechanismen. Patiënten met CHF hebben een verminderde inspanningstolerantie, houden vocht vast, en hebben een verminderde levensduur. In Europa bedraagt de prevalentie van CHF ongeveer 1% (ongeveer 4 miljoen patiënten in West-Europa). In de Verenigde Staten bedraagt het aantal patiënten met CHF 5 miljoen, en bedragen op jaarbasis de direct hieraan gerelateerde kosten ongeveer $30 miljard, het direct hieraan gerelateerd aantal ziekenhuisopnames 1 miljoen en het direct hieraan gerelateerd aantal doden 55,000.[1-4] CHF is de enige categorie van cardiovasculaire ziekte waarvan de afgelopen 25 jaar zowel het totale aantal patiënten met de ziekte (prevalentie), als het aantal nieuwe patiënten met de ziekte (incidentie), opname frequentie, mortaliteit en totale kosten zijn toegenomen. Deze stijging komt vooral door een toename van het aantal oudere patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie. De incidentie van CHF na het 65e levensjaar stijgt tot ongeveer 8%.[3,4] Door de vergrijzing van de bevolking en de verbeterde overleving na het acute myocard infarct is het aannemelijk dat de incidentie van CHF en de daaraan gerelateerde belasting voor het gezondheidsstelsel zal stijgen. CHF is dus niet alleen een groot probleem voor de gezondheidszorg, maar ook voor de maatschappij.[3-7]

In **hoofdstuk 1** wordt de relatie besproken tussen CHF, myocardiale sympathische innervatie en ^{123}I-meta-iodobenzylguanidine (^{123}I-MIBG), een radiopharmacon waarmee we de sympathische zenuwactiviteit van het hart zichtbaar kunnen maken en meten. De semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG indices worden berekend als een verhouding tussen specifieke opname (het hart) en niet-specifieke opname (het mediastinum). De 3 meest gebruikte semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG indices zijn de vroege hart-mediastinale ratio (H/M), bepaald tussen de 5 en 20 minuten na toediening van 123I-MIBG; de late H/M ratio, bepaald tussen de 3 en 4 uur na toediening van ^{123}I-MIBG; en de cardiale uitwas, berekend als het verschil tussen de vroege H/M en de late H/M en uitgedrukt als een percentage van de vroege H/M. Neurohumorale compensatie mechanismen, waaronder het sympathische zenuwstelsel, zorgen dat in een toestand van verminderde cardiale output er een adequate weefsel perfusie is. Deze compensatie mechanismen spelen echter een belangrijke rol bij het in stand houden van het *remodelling* proces. *Remodelling* is het zodanig veranderen van de geometrie en structuur van de linkerventrikel dat deze dilateert en/of hypertrofieert en meer sferisch van vorm wordt.[8-15] Bovendien is de verhoogde sympathische activiteit in patiënten met CHF geassocieerd met een slechte prognose. De afgelopen jaren hebben meerdere grote studies laten zien dat therapieën gericht op het remmen van *remodelling* een betere prognose geven. Deze therapieën bleken ook geassocieerd te zijn met een verbetering van de cardiale sympathische dysfunctie zoals bepaald met ^{123}I-MIBG. Ondanks een groot aantal gepubliceerde studies over cardiale ^{123}I-MIBG scintigrafie maken methodologische en analytische beperkingen echter een eenduidige interpretatie van de resultaten lastig. Deze beperkingen hebben ongetwijfeld te maken met de bescheiden rol die ^{123}I-MIBG op dit moment binnen de klinische cardiologie speelt. Verschillende aspecten van deze methodologische en analytische beperkingen worden in dit proefschrift besproken. Er is daarbij aandacht voor de prognostische waarde van ^{123}I-MIBG in CHF en er worden resultaten van een meer specifieke vorm van ^{123}I-MIBG gepresenteerd.

Een collimator is een essentieel onderdeel van een gammacamera. Een collimator bestaat uit een loden plaat met een groot aantal openingen, gescheiden door tussenschotten (septa). De schuininvallende fotonen worden afgeremd/gestopt door het lood van de septa en alleen de recht invallende fotonen bereiken het kristal van de gammacamera. Naast het primaire fysisch verval met voor gamma–camera's zeer geschikte 159-keV fotonen, vervalt ^{123}I ook met hoog energetische fotonen. Deze hoog energetisch fotonen penetreren de septa (tussenschotten) van de collimatoren en zorgen daarmee voor scatter (verstrooiing) en verstoring van het scintigrafische beeld. In **hoofdstuk 2** hebben we de invloed van verschillende collimatoren onderzocht op de klinisch gebruikte ^{123}I-MIBG hart-mediastinale ratio (H/M ratio). Daarnaast hebben we, gebruik makend van het AGATE fantoom, de invloed van verschillende klinische condities gesimuleerd op deze H/M ratio. Als laatste onderzochten we de waarde van geautomatiseerde scattercorrectie. We vonden dat scatter en septum pene-



Figuur:
Links een normale gezonde vrijwilliger met opname van ^{123}I-MIBG in het hart en opname in de lever, longen en in mindere mate ook de schildklier (vrij ^{123}I, niet gelabeld aan MIBG).
Het contrast met het 2^{e} plaatje (rechts) is groot. Dit is een patiënt met hartfalen en verhoogde sympatische zenuwactiviteit waarbij het ^{123}I-MBIG niet of nauwelijjks in het hart wordt opgenomen en waarbij er duidelijk meer opname in de longen zichtbaar is.

tratie, bij toenemende hoeveelheden radioactiviteit in de lever, de H/M ratio beïnvloedt. Dit effect was het minst uitgesproken bij medium energie (ME) collimatoren. ME collimatoren hebben in vergelijking met lage energie collimatoren iets dikkere septa, en zijn specifiek gemaakt voor fotonen met een intermediaire energie. Geautomatiseerde scattercorrectie leidde tot een stijging van de H/M ratio maar zorgde niet voor een beter onderscheid tussen de verschillende klinische condities. Geautomatiseerde scattercorrectie is daarom niet het meest geschikte instrument om te komen tot een accurate afspiegeling van cardiale radioactiviteitconcentraties. De conclusie is dan ook dat voor een simpele en eenduidige toepassing van semi-kwantitatieve ^{123}I-MIBG cardiale onderzoeken, ME collimatoren zonder geautomatiseerde scattercorrectie het meest geschikt zijn.

De afgelopen jaren is in toenemende mate gebruik gemaakt van ^{123}I-MIBG voor de bepaling van veranderingen in de cardiale sympathische activiteit. Desondanks ontbreken gepubliceerde data over de normaalwaarde en de intra-individuele variatie. In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van een studie waarin de normaalwaarden en de intra-individuele variatie werden bepaald van de klinische gebruikte ^{123}I-MIBG cardiale indices in een groep van 20 gezonde vrijwilligers. De H/M ratio en de myocardiale uitwas van ^{123}I-MIBG, berekend op basis van planaire opnames, werden op 3 verschillende manieren bepaald: (1) een globale regio over het gehele hart, inclusief de linkerventrikelholte; (2) een globale regio over het gehele hart, exclusief de linkerventrikelholte; en (3) een kleine myocardiale regio. De segmentale (relatieve) opname en uitwas werd ook bepaald met single *photon emission tomography* (SPECT). De ^{123}I-MIBG H/M (planair) en relatieve segmentale opname (SPECT) toonden een geringe (<5%) intra-individuele en inter-individuele variatie. De conclusie is daarom dan ook dat relatief kleine veranderingen in sympathische activiteit met ^{123}I-MIBG vastgesteld kunnen worden. Bovendien maakt de relatief lage intra-individuele en inter-individuele variatie van de ^{123}I-MIBG indices adequate monitoring van effecten van behandelingen mogelijk.

MIBG wordt naar analogie van catecholamines uit de bloedsomloop verwijderd door natrium gedreven en desipramine gevoelige transporters. Deze transporters zijn gelegen in de pre-synaptische noradrenerge neuronen en hebben een hoge affiniteit maar een lage capaciteit. MIBG wordt vervolgens opgeslagen in de pre-synaptische opslag vesicles (uptake-1 mechanisme).[16] Naast het uptake-1 mechanisme is er een tweede opname mechanisme (uptake-2 mechanisme). Dit extraneuronaal gelegen opnamemechanisme is gevoelig voor corticosteron maar heeft in tegenstelling tot het uptake-1 mechanisme een lage affiniteit maar een hoge capaciteit voor MIBG.[17] Met andere woorden bij lage concentraties van zowel catecholamines als MIBG heeft het uptake-1 mechanisme de overhand maar bij hogere concentraties heeft het uptake-2 mechanisme de overhand.[18] Experimenten waarbij de uptake mechanismen farmacologisch werden geblokkeerd hebben laten zien dat het uptake-2 mechanisme tot wel 61% verantwoordelijk is voor de opname van MIBG.19-23 Bij de labeling van MIBG met ^{123}I wordt gebruik gemaakt van isotopische uitwisseling. Hierbij ontst^{123}123I-MIBG met een lage specifieke activiteit waarbij er een relatief hoge concentratie van ongelabeld MIBG in het uiteindelijke preparaat zit (carrier-added [ca] MIBG).[24] Het uptake-2 mechanisme heeft de overhand bij hogere concentraties van MIBG. Daarom zal de kwaliteit van de scintigrafisch bepaalde semi-kwantitatieve indices niet toenemen door individuele patiënten een hogere dosis van het laag specifiek ^{123}I-MIBG te geven. Deze hogere dosis kan zelfs leiden tot verzadiging van het uptake-1 mechanisme. Daarmee kan in het klinische gebruik van ca ^{123}I-MIBG de variatie in opname door uptake-2 zorgen voor een niet juiste afspiegeling van de cardiale sympathische activiteit. Een lagere concentratie van het totale MIBG in het preparaat in combinatie met een hoger labellings percentage (hogere ratio van gelabeld vs niet gelabeld MIBG, no-carrier added [nca] MIBG) zal daarom zeer waarschijnlijk leiden tot het afbeelden van voornamelijk uptake-1.[25] De opname van dit nca MIBG zal in vergelijking tot het ca MIBG waarschijnlijk leiden tot een beter contrast tussen specifieke en niet specifiek opname van ^{123}I-MIBG. Onze hypothese was dat het nca ^{123}I-MIBG, door opname via voornamelijk uptake-1, een afspiegeling geeft van de ware cardiale sympathische activiteit. Daarentegen zal het ca ^{123}I-MIBG worden beïnvloed door variatie in extraneuronale opname in het hart en omliggende weefsel. In **hoofdstuk 4** onderzochten we deze hypothese in een dierexperimenteel model. De resultaten lieten zien dat het nca ^{123}I-MIBG inderdaad de hoogste absolute cardiale opname had. Verder zorgde het farmacologisch blokkeren van het uptake-1 mechanisme tot een significante afname van de nca ^{123}I-MIBG opname in het hart. Echter, het blokkeren van het uptake-2 mechanisme zorgde niet voor een significante afname van de cardiale nca ^{123}I-MIBG opname. We stelden daarom vast dat het nca ^{123}I-MIBG, in vergelijking met het ca ^{123}I-MIBG, een hogere specifieke cardiale opname heeft maar ook een lagere extraneuronale opname.

Vervolgens veronderstelden wij dat in mensen het gebruik van het

nca ^{123}I-MIBG in vergelijking met het ca ^{123}I-MIBG zal leiden tot een verbetering van de klinisch gebruikte semi-kwantitatieve indices zonder grote veranderingen in stralingsgeabsorbeerde dosis. In **hoofdstuk 5** onderzochten we deze hypothese in gezonde vrijwilligers. We vonden dat het gebruik van nca ^{123}I-MIBG geassocieerd was met een hogere relatieve cardiale opname (25%) en een lagere cardiale uitwas. Dit verschil in cardiale opname tussen het nca ^{123}I-MIBG en het ca ^{123}I-MIBG was niet geassocieerd met een statistisch verschil in stralingsgeabsorbeerde dosis. Voor het bepalen van cardiale sympathische activiteit heeft nca ^{123}I-MIBG daarom de voorkeur boven ca ^{123}I-MIBG.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de effecten van cardiale resynchronisatie therapie (CRT) op het neurohumorale systeem. In patiënten met CHF en een slechte linkerventrikel functie met daarbij een vertraging van de cardiale electrische geleiding is CRT een steeds belangrijker wordende behandeling. Bij CRT wordt met behulp van een geïmplanteerde pacemaker de contractie van de linkerventrikel gesynchroniseerd. Naast functionele verbetering en echografisch aangetoonde omgekeerde *remodelling* en resynchronisatie, vonden we dat CRT geassocieerd was met gunstige veranderingen in het neurohumorale systeem.

Er is een groot aantal *single-center* studies over cardiale ^{123}I-MIBG in CHF. De toepassing van de bevindingen uit deze studies in de dagelijks klinische praktijk wordt echter beperkt door het relatief kleine aantal geincludeerde patiënten per studie en beperkte standaardisatie van de gebruikte kwantitatieve analysetechnieken. In **hoofdstuk 7** worden de resultaten beschreven van een Europese *multi-center* studie. Het doel van deze retrospectieve studie was om aan te tonen dat het mogelijk is om reproduceerbare semi-kwantitatieve ^{123}I-MIBG resultaten te verkrijgen door toepassing van een gestandaardiseerde analyse. De uitkomst van de semi-kwantitatieve ^{123}I-MIBG analyse werd vervolgens gebruikt om te bepalen in hoeverre deze voorspellend was voor een (mogelijk) fatale cardiale afloop. De resultaten lieten zien dat de gebruikte semi-kwantitatieve analyse geschikt is voor toepassing in de dagelijkse klinische praktijk en toekomstige prospectieve studies. Bovendien waren er aanwijzingen dat een late H/M ratio >2 geassocieerd was met een laag risico op een fatale cardiale afloop en in het bijzonder op mogelijk fatale ritmestoornissen. We concludeerden dan ook dat semi-kwantitatieve ^{123}I-MIBG indices voor het bepalen van cardiale sympathische activiteit belangrijke prognostische waarde hebben in patiënten met CHF.

De resultaten beschreven in hoofdstuk 7 beschouwen wij als een belangrijke eerste stap naar de validatie en standaardisatie van het gebruik van ^{123}I-MIBG voor de dagelijkse klinische praktijk. In deze Europese studie werden we echter geconfronteerd met een grote spreiding in toegediende hoeveelheden radioactiviteit (van 74 tot 370 MBq), apparatuur (gammacamera's van meerdere producenten met verschillende kristaldiktes en collimatoren) en acquisitie technieken. Het gebrek aan standaardisatie in acquisitie technieken verklaart ten dele de variatie in de late H/M ratio en beperkt grootschalige toepassing van ^{123}I-MIBG in patiënten met CHF. In **hoofdstuk 8** onderzochten we de hypothese dat de variatie in de late H/M ratio niet alleen veroorzaakt wordt door klinische parameters maar ook afhankelijk is van acquisitie parameters. We vonden inderdaad dat het type collimator en de duur van acquisitie geassocieerd waren met de variatie in de late H/M. Om te komen tot een zoveel mogelijk gestandaardiseerd protocol voor het gebruik van ^{123}I-MIBG ter bepaling van cardiale sympathische activiteit adviseren wij het gebruik van ME collimatoren (zie ook hoofdstuk 2) en een minimale acquisitie duur van 10 minuten.

Er is een relatief groot aantal studies dat de relatie tussen semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG indices (vroege en late H/M ratio en cardiale uitwas) en de prognose in patiënten met CHF heeft onderzocht. De uitkomsten, uitgedrukt als *hazard ratio* (HR), verschillen echter per studie. Om nu te komen tot een nauwkeuriger bepaling van de prognostische waarde van de semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG indices hebben we de uitkomsten van een groot aantal gepubliceerde studies beoordeeld en zo mogelijk bijeengevoegd. De resultaten van deze systematische analyse (review) worden beschreven in **hoofdstuk 9**. De uitkomst suggereerde dat patiënten met CHF en een afwijkend semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG parameter een slechtere prognose hebben dan patiënten met CHF en een normale semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG parameter. In het bijzonder bleek een verlaagde late H/M ratio geassocieerd met het meer voorkomen van cardiale gebeurtenissen maar niet met cardiale dood. Een verhoogde cardiale uitwas was geassocieerd met zowel cardiale gebeurtenissen als cardiale dood. De late H/M ratio en cardiale uitwas lijken daarom belangrijke prognostische parameters in patiënten met CHF. Echter, door de heterogeniciteit van de verschillende onderzoeken zijn de conclusies gebaseerd op een relatief klein aantal studies met hoge kwaliteit. Deze bevinding geeft de noodzaak aan om de kwaliteit (ontwerp en uitvoering) van toekomstige studies te verbeteren. In het licht van deze uitkomsten, gecombineerd met de resultaten van de andere hoofdstukken van dit proefschrift, bevelen wij validatie en standaardisatie van semi-kwantitatieve cardiale 123I-MIBG indices aan.

Algemene discussie en perspectief

Ondanks het grote aantal gepubliceerde studies over cardiale ^{123}I-MIBG beeldvorming staan methodologische en analytische beperkingen een grootschalige toepassing van de techniek in de dagelijkse klinische praktijk in de weg. Voorwaarden voor een grootschalige toepassing zijn adequate reproduceerbaarheid, standaardisatie en validatie. Er zijn *single-center* studies die de prognostische waarde, reproduceerbaarheid en spreiding van ^{123}I-MIBG in patiënten met CHF hebben beschreven. Maar omdat er verschillen zijn tussen centra in hardware, acquisitie- en dataverweking technieken, is de extrapolatie van deze *single-center* ervaringen niet altijd gerechtvaardigd. Desondanks worden kwantitatieve waarden toegepast zonder inter-institutionele toetsing. Het gebrek aan goed gedefinieerde patiënten datasets is een van de belangrijkste redenen voor deze beperkte inter-institutionele toetsing. Recent is een realistisch 3D en ECG gestuurd hartfantoom ontwikkeld en gevalideerd, het *Amsterdam gated cardiac phantom* (AGATE).[26] Dergelijke fantomen zouden gebruikt kunnen worden voor de validatie in elk individueel centrum en voor inter-institutionele toetsing. Omdat een fantoom de humane situatie bij benadering weergeeft zullen de fantoombepaalde variatie en reproduceerbaarheid slechts een schatting geven van de situatie bij de mens. Voor de validatie is het daarom noodzakelijk om naast fantoom metingen ook enkele goed gedefinieerde patiënten datasets te gebruiken.[27] Het is verder belangrijk dat de validatie in ieder centrum afzonderlijk moet gebeuren waarbij gecontroleerd moet worden of de consistentie en reproduceerbaarheid in de tijd

ongewijzigd blijven.
Behalve validatie is standaardisatie van acquisitie technieken en verwerking van de verkregen data belangrijk om te komen tot verbetering van de nauwkeurigheid van de resultaten. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat collimatoren (hoofdstuk 2) en duur van acquisitie (hoofdstuk 8) de nauwkeurigheid van de verkregen resultaten in belangrijke mate beïnvloeden. Bovendien zal een uniforme manier van analyse de spreiding in de intra- en inter-individuele semi-kwantitatieve cardiale ^{123}I-MIBG parameter beperken (hoofdstuk 3 en hoofdstuk 7). We hopen dat onze bevindingen de kwaliteit van cardiale ^{123}I-MIBG beeldvorming zal verbeteren met als uiteindelijk doel dat cardiale ^{123}I-MIBG beeldvorming op een grootschalig niveau ingezet kan worden om de behandelstrategie voor individuele patiënten met CHF te bepalen.
In patiënten met CHF is, naast de morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met linkerventrikeldysfunctie, de incidentie van plotse hartdood verhoogd. Vooral patiënten met CHF en een sterk verminderde linkerventrikelfunctie (<30-35%) hebben een verhoogd risico op plotse hartdood.[28-30] Farmacologische therapieën in patiënten met CHF hebben geleid tot een afname van de morbiditeit en mortaliteit. Desondanks is er de afgelopen jaren een forse toename van het gebruik van *intra-cardiac devices* (geïmplanteerde pacemakers die ook kunnen werken als defibrillator) als primaire behandeling.[31-33] Deze ontwikkeling in behandel strategie in combinatie met het almaar stijgend aantal patiënten met CHF heeft geleid tot een toenemende druk op de budgetten van de gezondheidszorg. Er is daarom ook in toenemende mate interesse in, en behoefte aan, onderzoeken die in staat zijn inzicht te verschaffen in welke mate een patiënt met CHF het risico loopt op verslechtering van hartfalen en plotse hartdood.[34, 35] Het sympathische zenuwstelsel speelt een belangrijke rol bij de cardiale contractiliteit, bovendien is er een mogelijke associatie tussen catecholamine hypersensitiviteit en ventriculaire ritmestoornissen.[36, 37] Dit maakt ^{123}I-MIBG een interessante kandidaat om het risico op verslechtering van hartfalen en plotse hartdood te kunnen vorspellen. De farmaceutische industrie heeft deze rol van ^{123}I-MIBG in het klinisch denken over patiënten met CHF onderkend. In de Verenigde Staten is ^{123}I-MIBG niet commercieel verkrijgbaar. Er zijn daarom nu ook door de farmaceutische industrie gesponsorde onderzoeken gestart. Het belangrijkste doel van deze studies is om toestemming te krijgen van de *Food and Drug Administration* (FDA) voor het gebruik van ^{123}I-MIBG met als indicatie het voorspellen van verslechteren van CHF en plotse hartdood in patiënten met CHF. Ondanks het feit dat validatie en standaardisatie niet de meest aansprekende onderwerpen zijn, is juist nu het ideale moment om hier aandacht voor te vragen.
Naast het gebrek aan validatie en standaardisatie van cardiale ^{123}I-MIBG acquisitie gerelateerde parameters, is de variatie in de resultaten ook afhankelijk van verschillen in de specifieke activiteit van ^{123}I-MIBG. No-carrier added (nca) ^{123}I-MIBG resulteerde in een hogere relatieve cardiale opname en was geassocieerd met een lagere cardiale uitwas. Voor het bepalen van cardiale sympathische activiteit heeft nca ^{123}I-MIBG daarom de voorkeur boven carrier added (ca) ^{123}I-MIBG (hoofdstuk 5). Op het moment van schrijven worden er voorbereidingen getroffen om te onderzoeken of ook in patiënten met CHF nca ^{123}I-MIBG, in vergelijking met ca ^{123}I-MIBG, een relatief hogere cardiale opname geeft. Bovendien denken we dat de hogere cardiale opname van nca ^{123}I-MIBG ook zal zorgen voor een lagere spreiding in de semi-kwantitatieve indices. Waarschijnlijk zal deze afname in spreiding ook zorgen voor een betere correlatie met andere klinische parameters van hartfalen. Het is echter de vraag of nauwkeuriger bepaalde ^{123}I-MIBG indices ook leiden tot een verbetering van de prognostische waarde. Bovendien is het de vraag of het verschil in cardiale opname tussen nca ^{123}I-MIBG en ca ^{123}I-MIBG voldoende is om de hogere kosten van productie van nca ^{123}I-MIBG te rechtvaardigen. Al deze aspecten zullen aan bod komen in de hierboven beschreven studie.

Conclusies

In patiënten met CHF is de activatie van het sympathische zenuwstelsel een initieel belangrijk compensatiemechanisme. Echter op de lange duur is deze verhoging van sympathische activiteit geassocieerd met een slechte prognose. De afgelopen jaren hebben meerdere grote studies laten zien dat therapieën, gericht op het remmen (en soms zelfs omdraaien) van *remodelling*, effectief zijn. Deze therapieën bleken ook geassocieerd te zijn met een afname van de met ^{123}I-MIBG scintigrafie bepaalde cardiale sympathische activiteit. Echter ondanks een groot aantal gepubliceerde studies over cardiale ^{123}I-MIBG scintigrafie maken methodologische en analytische beperkingen een eenduidige interpretatie van de resultaten lastig. Deze beperkingen zijn waarschijnlijk ook een van de redenen van de bescheiden rol die ^{123}I-MIBG op dit moment binnen de klinische cardiologie speelt. Met behulp van de resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift hopen wij deze rol te vergroten. We hebben aangetoond dat er een duidelijke invloed is van collimatoren op de nauwkeurigheid van de bepaalde ^{123}I-MIBG cardiale indices. Bovendien is een uniforme analysemethode van de ^{123}I-MIBG cardiale indices noodzakelijk voor het beperken van de intra- en inter-individuele variatie. We hebben verder aangetoond dat de prognostische waarde van de ^{123}I-MIBG cardiale indices in patiënten met CHF groot is, ondanks verschillen in acquisitie technieken. We hebben bovendien een grenswaarde voor ^{123}I-MIBG kunnen vaststellen waarboven patiënten met CHF een laag risico hebben op cardiale dood. De resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift zijn daarom een eerste stap in de richting van standaardisatie en validatie van cardiale ^{123}I-MIBG scintigrafie. Standaardisatie en validatie van ^{123}I-MIBG zal uiteindelijk zorgen voor afname van de variatie in de verkregen resultaten. Hierdoor zullen de unieke eigenschappen van ^{123}I-MIBG voor het bepalen van cardiale sympathische cardiale activiteit meer tot hun recht komen.

De bevindingen van dit proefschrift kunnen als volgt worden samengevat:

Er is een duidelijk effect van collimator keuze op de nauwkeurigheid van de semi-kwantitatief bepaalde ^{123}I-MIBG cardiale indices ten gunste van medium energie collimatoren.

Geautomatiseerde scattercorrectie verhoogt de semi-kwantitatief bepaalde ^{123}I-MIBG cardiale indices zonder dat de onderlinge relatieve verschillen verbeteren. Scatter correctie zorgt daarom niet voor een nauwkeuriger bepaling van de cardiale radioactiviteitconcentraties.

In het streven naar standaardisatie van ^{123}I-MIBG scintigrafie is daarom het gebruik van medium energie collimatoren zonder geautomatiseerde scattercorrectie aanbevolen.

Het toepassen van een uniforme analysemethode voor het bepalen van de semi-kwantitatieve ^{123}I-MIBG cardiale indices zorgt voor een relatief geringe intra- en inter-individuele variatie (<5%).

In ratten heeft nca ^{123}I-MIBG een hogere absolute cardiale opname in vergelijking met ca ^{123}I-MIBG. Bovendien is nca ^{123}I-MIBG geassocieerd met een hogere specifieke opname en een lagere extraneuronale opname.

Bij menselijke vrijwilligers geeft nca ^{123}I-MIBG, in vergelijking met ca ^{123}I-MIBG, een hogere relatieve cardiale opname (25%) en een lagere cardiale uitwas.

Het verschil in cardiale opname ten gunste van nca ^{123}I-MIBG zorgde niet voor belangrijke veranderingen in geabsorbeerde stralingsdosis.

Cardiale resynchronisatie therapie zorgt naast functionele verbetering en echografische aangetoonde omkering van remodelling en resynchronisatie ook tot een verbetering van de semi-kwantitatieve ^{123}I-MIBG cardiale indices.

Ondanks bestaande methodologische verschillen heeft ^{123}I-MIBG in patiënten met hartfalen goede prognostische eigenschappen.

Het is zelfs mogelijk om een semi-kwantitatieve grenswaarde voor ^{123}I-MIBG te kunnen vaststellen waarboven patiënten met CHF een laag risico hebben op cardiale dood.

Referenties

1. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:1115-1140.
2. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J. 1997;18:208-225.
3. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Hong Y. Heart Disease and Stroke Statistics--2007 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007;115:e69-e171.
4. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC, Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006;113:e85-151.
5. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005;46:e1-82.
6. Gheorghiade M, Sopko G, De LL, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, Sadowski Z, Golba KS, Prior DL, Rouleau JL, Bonow RO. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. Circulation. 2006;114:1202-1213.
7. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. Circulation. 1998;97:282-289.
8. Cohn JN. Vasodilator therapy for heart failure. The influence of impedance on left ventricular performance. Circulation. 1973;48:5-8.
9. Davis JO. An extra-adrenal sodium-retaining factor in congestive heart failure. J Card Fail. 1995;1:179-182.
10. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1978;41:233-243.
11. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1982;49:1659-1666.
12. Leimbach WN, Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. Circulation. 1986;73:913-919.
13. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. Circulation. 1978;58:763-770.
14. Bank AJ, Kubo SH, Rector TS, Heifetz SM, Williams RE. Local forearm vasodilation with intra-arterial administration of enalaprilat in humans. Clin Pharmacol Ther. 1991;50:314-321.
15. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. Circulation. 1992;85:504-509.
16. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. Nature. 1991;350:350-354.
17. Iversen LL. The uptake of cathecholamines at high perfusion concentrations in the rat isolated heart: a novel cathecholamine uptake process. Br J Pharmac Chemother. 1965;25:18-33.
18. DeGrado TR, Zalutsky MR, Vaidyanathan G. Uptake mechanisms of meta-[123I]iodobenzylguanidine in isolated rat heart. Nucl Med Biol. 1995;22:1-12.
19. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, Glowniak JV, Sherman P, Beierwaltes WH. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. J Nucl Med. 1987;28:1625-1636.
20. Sisson JC, Wieland DM, Sherman P, Mangner TJ, Tobes MC, Jacques S Jr. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. J Nucl Med. 1987;28:1620-1624.
21. Rabinovitch MA, Rose CP, Schwab AJ, Fitchett DH, Honos GN, Stewart JA, Chen LF, Castilla EP, Gomez AA, Abrahamowicz M. A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. J Nucl Med. 1993;34:589-600.
22. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, Ahearn T, Yee E, Huberty JP, Mori H, Chin MC, Hattner RS, Herre JM. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. Circulation. 1989;79:634-644.
23. Fagret D, Wolf JE, Vanzetto G, Borrel E. Myocardial uptake of metaiodobenzylguanidine in patients with left ventricular hypertrophy secondary to valvular aortic stenosis. J Nucl Med. 1993;34:57-60.
24. Mangner TJ, Wu JL, Wieland DM. Solid-phase exchange radioiodination of aryl iodides. Facilitation by ammonium sulfate. J Org Biochem. 1982;47:1484-1488.
25. Vaidyanathan G, Zalutsky MR. No-carrier-added meta-[123I]iodobenzylguanidine: synthesis and preliminary evaluation. Nucl Med Biol. 1995;22:61-64.
26. Visser JJ, Busemann Sokole E, Verberne HJ, Habraken JB, van de Stadt HJ, Jaspers JE, Shehata M, Heeman PM, van Eck-Smit BL. A realistic 3-D gated cardiac phantom for quality control of gated myocardial perfusion SPET: the Amsterdam gated (AGATE) cardiac phantom. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:222-228.
27. Britton KE, Busemann Sokole E. COST B2: why and wherefore. Eur J Nucl Med. 1992;19:563-568.
28. Ehlert FA, Cannom DS, Renfroe EG, Greene HL, Ledingham R, Mitchell LB, Anderson JL, Halperin BD, Herre JM, Luceri RM, Marinchak RA, Steinberg JS. Comparison of dilated cardiomyopathy and coronary artery disease in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: Differences in presentation and outcome in the AVID registry. Am Heart J. 2001;142:816-822.
29. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877-883.
30. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, vidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225-237.
31. Skrabal MZ, Stading JA, Behmer-Miller KA, Hilleman DE. Advances in the treatment of congestive heart failure: new approaches for an old disease. Pharmacotherapy. 2000;20:787-804.
32. Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, Bigger JT, Buxton AE, Connolly S, Kadish A, Moss A, Feldman AM, Ellenbogen KA, Singh S, Califf RM. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. Am Heart J. 2005;149:1020-1034.
33. Bukharovich IF, Kukin M. Optimal medical therapy for heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2006;48:372-385.
34. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med. 2005;353:1471-1480.
35. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46:75-82.
36. Higuchi T, Schwaiger M. Imaging cardiac neuronal function and dysfunction. Curr Cardiol Rep. 2006;8:131-138.
37. Muller KD, Jakob H, Neuzner J, Grebe SF, Schlepper M, Pitschner HF. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the detection of irregular regional sympathetic innervation in long QT syndrome. Eur Heart J. 1993;14:316-325.

Multimodality imaging of anatomy and function in coronary artery disease

Dr. J.D. Schuijf
18 oktober 2007
Universiteit van Leiden

Promotores
Prof. Dr. E. E. van der Wall
Prof. Dr. J. J. Bax
Prof. Dr. A. de Roos

J.D. Schuijf

In the diagnostic workup of patients with known or suspected coronary artery disease (CAD), the role of non-invasive cardiac imaging modalities has increased enormously. Traditionally, the emphasis of non-invasive imaging has been on functional imaging (assessing the hemodynamic consequences of obstructive CAD, i.e. ischemia). For this purpose, nuclear imaging techniques, stress echocardiography and stress magnetic resonance imaging (MRI) are used extensively. More recently, also non-invasive coronary angiography by means of Multi-Slice Computed Tomography (MSCT) has become available and has attracted enormous interest. However, prior to integration of this new technology within daily clinical practice, several issues need to be considered.

In the first part of the thesis therefore, the diagnostic accuracy of non-invasive anatomical imaging techniques was evaluated against invasive coronary angiography. High diagnostic accuracy was observed for both 16-slice (chapter 3) and 64-slice MSCT (chapter 4) in patients presenting with chest pain. Importantly, meta-analysis of the available literature (chapter 5) revealed significantly higher sensitivity and specificity for MSCT (weighted average 85% and 95%) as compared with MRI (weighted average 72% and 87%), indicating that at least at present MSCT may be the preferred technique to detect or exclude significant CAD.
The goal of the second part of the thesis was to identify those patient populations that may benefit from non-invasive coronary imaging. In dedicated studies, the potential of MSCT was explored in patients with type 2 diabetes and hypertension (chapter 6 and 7, respectively). In both populations high sensitivity and specificity were observed (95% for patients with diabetes and 93% and 96% respectively for patients with hypertension). An example of MSCT coronary imaging applied in a patient with diabetes is provided in Figure 1. Finally, in chapter 8, the effect of gender and various risk factors for CAD (including type 2 diabetes, hypertension, obesity, smoking and hypercholesterolemia) on the diagnostic accuracy of 16-slice was explored in a collaboration between the Erasmus Medical Center Rotterdam and the Leiden University Medical Center. Among the various subsets of patients, similar values were observed, indicating a high diagnostic accuracy of MSCT coronary angiography, regardless of gender and risk factors.
In addition, patients with a history of revascularization were studied in chapters 9-12. In this population, non-invasive imaging may be more challenging as compared to patients with suspected CAD due to the presence of stents and surgical clips, resulting in metal artifacts. Moreover, the presence of extensive atheroscle-

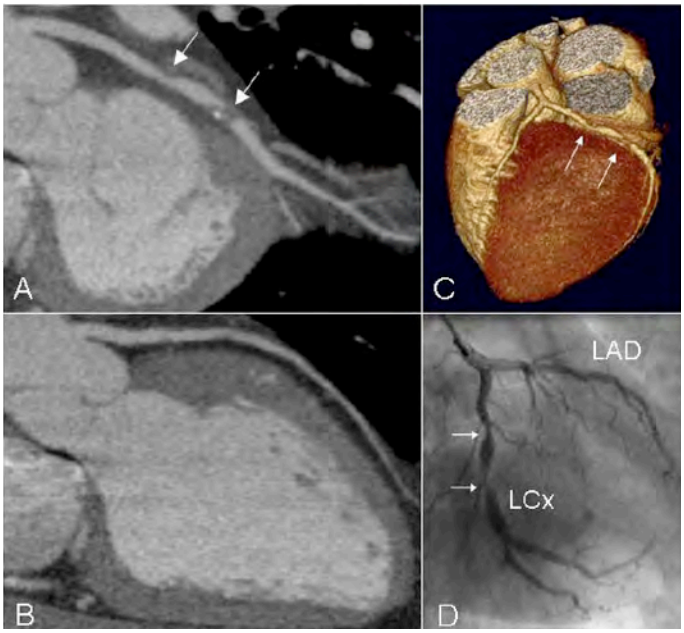


Figure 1.
Example of MSCT imaging in a patient with diabetes. In panel A, a curved multiplanar reconstruction of a left circumflex coronary artery (LCx) with severe narrowing of the lumen is depicted. No abnormalities however were observed in the left anterior descending coronary artery (LAD) of this patient (panel B). Also, in the 3D volume rendered reconstruction (panel C), stenoses in the LCx as well as patency of the LAD are clearly visible. Findings were confirmed by conventional X-ray angiography (panel D).
Reprinted from: Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW,et al. Noninvasive angiography and assessment of left ventricular function using multislice computed tomography in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2905-2910.

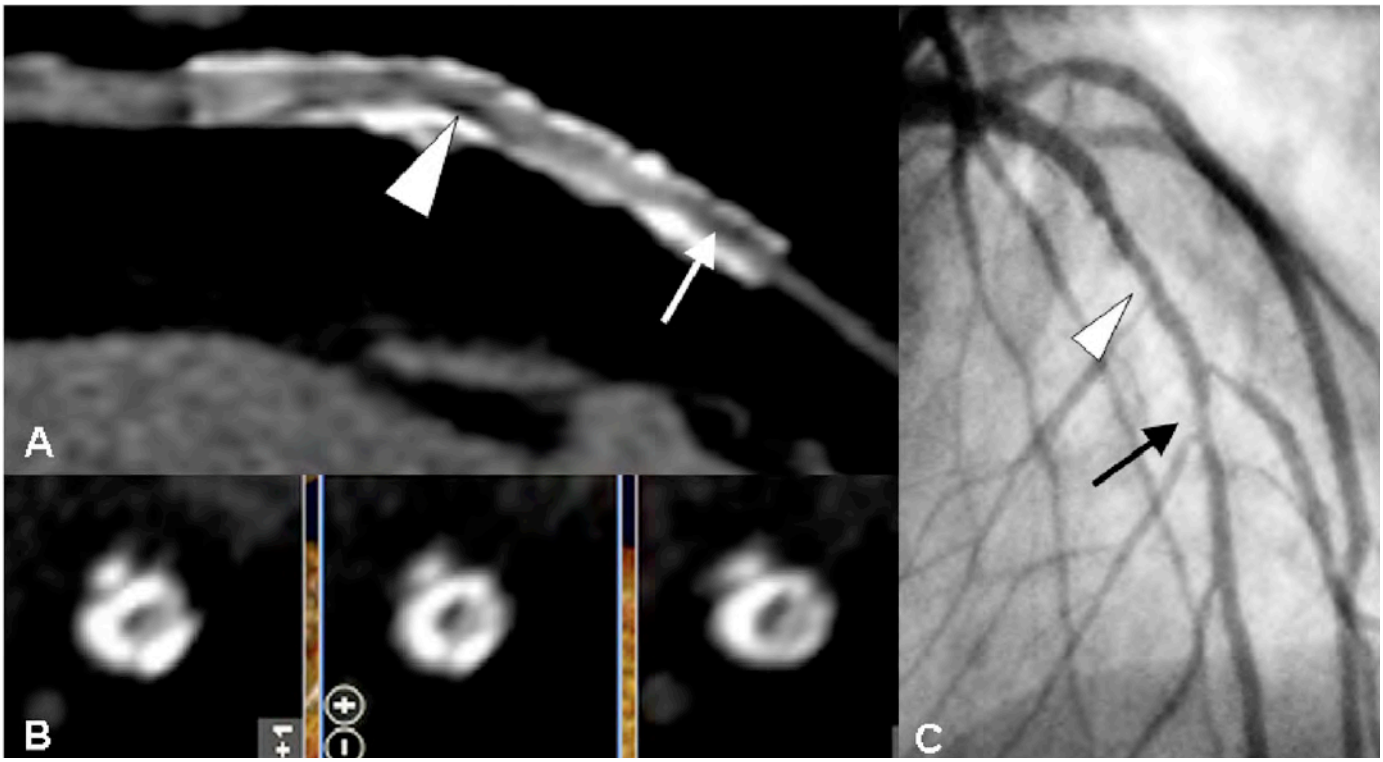


Figure 2.
Diagnosis of in-stent restenosis in 2 adjacent stents placed in the left anterior descending coronary artery of a 61-year old male patient. Curved multiplanar reconstruction (Panel A) demonstrates the presence of in-stent restenosis (slightly exceeding 50% luminal diameter narrowing at the mid level [white arrowhead] and more severe at the distal part of the stent [white arrow]) in 2 adjacent non-drug-eluting stents (diameter 3.5 and 3.0 mm). Also on the cross-sectional images obtained at the mid level (panel B), the presence of in-stent restenosis (appearing as hypoattenuating tissue) can be observed. Findings were confirmed by invasive coronary angiography (panel C).
Reprinted from:
Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, et al. Evaluation of Patients with Previous Coronary Stent Implantation with 64-Section CT. Radiology. 2007

chapter 12. For this purpose, a novel phase-contrast MRI sequence was applied to demonstrate the feasibility of flow measurements in both venous and arterial bypass grafts during rest and stress.
The purpose of the third part of the thesis was to evaluate the performance of MSCT coronary angiography against functional imaging. In chapter 13, an update of the diagnostic and prognostic value of the various non-invasive modalities, including both anatomical as well as functional modalities, is provided. In addition, a potential algorithm for integration of anatomical imaging with MSCT and functional imaging is proposed. In order to design and support such algorithms, the relationship between non-invasive coronary angiography with MSCT and myocardial perfusion imaging (MPI) needs to be determined. Therefore, in chapter 14, a total of 114 patients, presenting with an intermediate pre-test likelihood of CAD, underwent both MSCT coronary angiography and myocardial perfusion imaging (MPI) using gated SPECT. An excellent agreement was observed between normal coronary arteries on MSCT and the presence of normal myocardial perfusion on gated SPECT (90%). In contrast, only 50% of patients with a significant stenosis on MSCT displayed abnormal perfusion during gated SPECT. Accordingly, an abnormal MSCT does not imply the presence of a hemodynamically relevant stenosis, as illustrated in Figure 3. As knowledge of ischemia is needed to determine further management and decide between aggressive intervention or conventional therapy, functional testing appears necessary following an abnormal MSCT scan. On the other hand, CAD could be ruled out by MSCT in not even half of patients with a normal perfusion study. Combination of both techniques, either by integrated or sequential imaging, may therefore be preferred and allow more precise cardiac assessment. This current change in paradigm - namely the shift from detection of ischemia to detection of (sub)clinical atherosclerosis - is further discussed in chapter 15.
In chapter 16, the relation between anatomical imaging, using both MSCT calcium scoring and non-invasive coronary angiography, and MPI was assessed in an unselected population, confirming the discrepancy between anatomical and functional imaging on a regional basis. These discrepant findings were further investigated in chapter 17. In a subset of patients, the discrepancy between MPI and MSCT was compared to invasive imaging, not only of the coronary artery lumen (using invasive coronary angiography) but also of the vessel wall (using intravascular ultrasound, IVUS). In line with the previous observations, a good agreement between modalities was observed in patients with abnormal MPI. However, a normal MPI study was in most patients associated with an abnormal MSCT study. In these patients only minimal luminal stenosis was observed on QCA as well. Considerable plaque burden (58%), however, was revealed by IVUS imaging,

yet without luminal compromise (average minimal luminal area 5.7 mm^2). From the chapter was concluded that in patients with discrepant MSCT and MPI findings, the detected atherosclerosis may be located mainly in the vessel wall, rather than extending into the coronary lumen.

Indeed, a particular feature of MSCT is that it allows visualization of not only luminal narrowing but also of the coronary vessel wall. While this may lead to discrepant results with other imaging modalities as described in Part III, knowledge of the presence and extent of atherosclerosis may eventually become an advantage of MSCT. This concept was explored in the fourth part of the thesis.

In chapter 18 the hypothesis that MSCT may detect differences in plaque composition and distribution between patients with stable CAD versus patients presenting with acute coronary syndromes (ACS) was tested. In patients with stable CAD, the majority of lesions were calcified (89%), whereas in patients with ACS, a greater proportion of non-calcified (18%) or mixed (36%) lesions was noted. Moreover, even in non-culprit vessels, multiple non-calcified plaques were detected, indicating the presence of diffuse rather than focal atherosclerosis in ACS.

In chapter 19, the influence of type 2 diabetes on MSCT plaque characteristics, including plaque extent and composition was evaluated in 215 patients, of whom 40% with type 2 diabetes. Significant differences in plaque characteristics were observed. Diabetes was associated with increased coronary plaque burden as well as relatively more non-calcified and calcified plaques and less mixed plaques. Since MSCT may provide an estimate of coronary plaque burden as well as distinction in atherosclerotic patterns between various clinical presentations, this information obtained with MSCT may be useful for risk stratification. Chapter 20 describes the observations in 100 patients who were followed for coronary events after a baseline MSCT examination. In patients with normal coronary arteries on MSCT, the first-year event

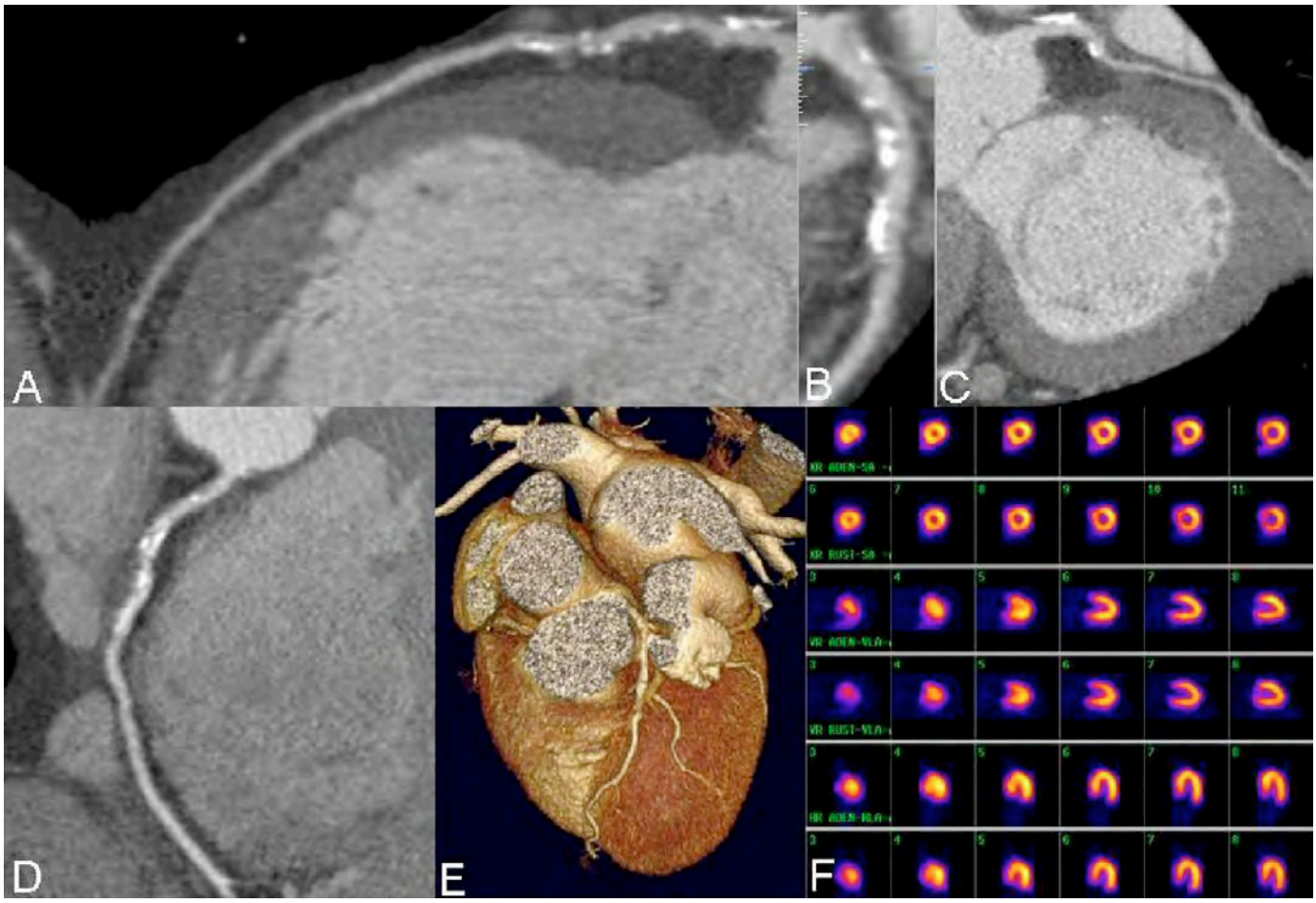


Figure 3.
Discrepancy between MSCT and MPI: Example of a 69-year-old male patient with an abnormal MSCT but no perfusion abnormalities on MPI. In Panels A, C, and D, curved multiplanar MSCT reconstructions of respectively the left anterior descending coronary artery, the left circumflex coronary artery and the right coronary artery are provided. Panel B is an enlargement of the proximal part of the left anterior descending coronary artery perpendicular to Panel A, whereas a 3D volume rendered reconstruction is provided in Panel E. In all 3 coronary arteries, the presence of diffuse atherosclerosis can be observed. In Panel F however, homogeneous myocardial perfusion without perfusion defects can be observed.
Reprinted from:
Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2508-2514.

rate was 0% versus 30% in patients with any evidence of CAD on MSCT. The observed event rate was highest in the presence of obstructive lesions (63%) and when obstructive lesions were located in the left main (LM)/left anterior descending (LAD) coronary arteries (77%). Nonetheless, an elevated event rate was also observed in patients with non-obstructive CAD (8%). In multivariate analysis, significant predictors of events were the presence of CAD, obstructive CAD, obstructive CAD in LM/LAD, number of segments with plaques, number of segments with obstructive plaques, and number of segments with mixed plaques. From this chapter it was concluded that MSCT coronary angiography provides independent prognostic information over baseline clinical risk factors in patients with known and suspected CAD. Of particular importance, an excellent prognosis was noted in patients with a normal MSCT, supporting safe rule-out of CAD with this technique.

In the final part of the thesis, non-coronary applications of MSCT and MRI are described. Delayed enhancement MRI allows precise delineation of infarcted myocardium including assessment of transmural extent. In chapter 21, a head-to-head comparison was performed between visual and quantitative analyses of infarct transmurality in 27 patients with long-term ischemic LV dysfunction and previous infarction. In addition, infarct transmurality was related to the severity of wall motion abnormalities at rest. The agreement between visual and quantitative analyses was excellent: 90% of segments (kappa 0.86) were categorised similarly by visual and quantitative analyses. Infarct transmurality paralleled the severity of contractile dysfunction; 96% of normal or mildly hypokinetic segments had infarct transmurality ≤25%, whereas 93% of akinetic and dyskinetic segments had transmurality >50% on visual analysis. In conclusion, visual analysis of MRI imaging studies may be sufficient for assessment of transmurality of infarction.

Information on myocardial infarct tissue may also be derived from MSCT. The purpose of chapter 22 was to evaluate the potential of MSCT to provide a comprehensive cardiac assessment, with evaluation of resting left ventricular (LV) function and perfusion in addition to coronary anatomy. Observed sensitivity and specificity for detection of stenoses were 91% and 97% with 98% of segments being interpretable on MSCT. Excellent agreement was observed for assessment of LV function and regional wall motion between MSCT and SPECT. With regard to perfusion, MSCT correctly identified a resting perfusion defect in 93%, whereas the absence of perfusion defects was correctly detected in 98% of segments. LV function measurements were further validated in chapter 23. Measurements of LV volumes and LVEF (LV ejection fraction) were compared to 2D-echocardiography. Linear regression analysis showed excellent correlations between the 2 techniques, although LVEF was slightly overestimated with MSCT. Finally, in chapter 24, a novel application of MSCT coronary angiography, namely the visualization of the cardiac venous system, was evaluated in 28 control patients, 38 patients with significant CAD, and 34 patients with a history of myocardial infarction, respectively. While the coronary sinus and posterior interventricular vein were identified in all patients, a left marginal vein was significantly less frequently observed in patients with a history of infarction as compared with control patients and CAD patients. Accordingly, there appears to be a considerable variation in venous anatomy which may have implications for optimal LV lead positioning in cardiac resynchronization therapy.

Conclusion

The role of non-invasive imaging in the diagnostic and prognostic evaluation of patients presenting with known or suspected CAD has increased enormously. A particularly rapidly expanding technique is non-invasive coronary angiography with MSCT. Due to the high negative predictive value, the most important contribution of the technique will lie in the non-invasive exclusion of CAD in patients presenting with suspected CAD and intermediate pretest likelihood. Although imaging in populations such as patients with previous stent placement appears to be more challenging, promising results have been obtained in these populations as well.

However, it remains important to realize that only half of the significant lesions on MSCT appear to have hemodynamical consequences. These observations indicate that the presence of coronary atherosclerosis with luminal obstruction does not invariably imply the presence of ischemia. Accordingly, a non-invasive angiographic imaging technique such as MSCT cannot be used to predict the hemodynamical importance of observed lesions. In patients with borderline stenosis or limited image quality on MSCT, therefore, functional testing will remain necessary to determine the presence of ischemia. This can be performed by nuclear imaging, stress echocardiography or MRI. Moreover, the latter may allow measurements of coronary flow in coronary bypass grafts.

One of the advantages of MSCT on the other hand, is the fact that the technique allows detection of CAD at a far earlier stage than functional imaging. Initial investigations even suggest that MSCT may distinguish different plaque characteristics between various presentations. Potentially, this information could be useful for risk stratification. Finally, in addition to information on the coronary arteries, also other non-coronary information can be derived from the MSCT examination. LV function can be evaluated with high accuracy while also information on the cardiac venous system can be obtained.

With regard to daily clinical management in patients presenting with (suspected) CAD, integration of MSCT coronary angiography with functional imaging techniques may potentially allow accurate exclusion as well as earlier detection of CAD in combination with knowledge of ischemia. However, it is important to realize that available data are currently scarce and investigations supporting improved outcome as well as cost-effectiveness of algorithms incorporating both MSCT coronary angiography and functional testing are eagerly awaited.

Het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA)

Laurens Carp, nucleair geneeskundige

Dr. L. Carp
UZ Antwerpen

Het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) werd in 1979 opgericht als het universitair ziekenhuis van de Universiteit Antwerpen. De dienst nucleaire geneeskunde van het UZA bestaat sinds de officiële opening van het ziekenhuis in 1979 en bevond zich twintig jaar lang op de tweede verdieping van het ziekenhuis. Om plaats te maken voor de almaar toenemende klinische activiteiten verhuisde de afdeling in het jaar 2000 naar de kelder van het ziekenhuis. Belangrijke voordelen hierbij waren dat de dienst een grotere oppervlakte ter beschikking kreeg en dat de afdeling volledig naar wens kon worden ingericht, rekening houdend met de nieuwe noden. Het was ook op dat moment dat de eerste PET-camera (Siemens ART) in gebruik werd genomen. Dat toestel werd in 2005 vervangen door een PET-CT toestel (Biograph 6 HI-REZ), bestaande uit een hoge resolutie LSO-PET systeem gecombineerd met een 6 slice CT-scanner. Het aantal PET-onderzoeken nam vanaf dan een hoge vlucht en verdubbelde op twee jaar tijd tot meer dan 2500 onderzoeken per jaar. Ons ziekenhuis beschikt helaas niet over een eigen cyclotron zodat alle PET-onderzoeken dienen te worden uitgevoerd met ^{18}F-FDG dat bij een farmaceutisch bedrijf wordt aangekocht en tweemaal daags wordt aangeleverd. Mede hierdoor heeft onze PET-activiteit zich vooral ontwikkeld op klinisch terrein en bleef het aandeel in research beperkt tot studies die werden uitgevoerd met 18F-FDG. Het merendeel (99%) van de routine PET-onderzoeken wordt uitgevoerd om oncologische redenen en slechts een klein deel (1%) van de onderzoeken behoort tot het terrein van de cardiologie of de neurologie. In de loop der jaren heeft men ons werk en onze service dermate weten te waarderen dat wij nu verwijzingen krijgen voor PET-onderzoeken vanuit meer dan 15 verschillende Belgische en Nederlandse ziekenhuizen.

Onze afdeling beschikt verder over drie tweekops-gammacamera's (twee van het vroegere Sopha Medical en één van General Electric), alle drie "multipurpose" systemen die voor alle soorten planaire- en SPECT-onderzoeken kunnen worden gebruikt. In aantal zijn de belangrijkste onderzoeken die worden uitgevoerd de klassieke botscintigrafie en de myocardperfusiescintigrafie naast alle mogelijke courante en minder courante onderzoeken in de dagelijkse praktijk. De actieve deelname aan research behelst hier vooral de deelname aan studies die door andere medische disciplines worden

Het medisch team met van links naar rechts: Laurens Carp, Ivan Huyghe, Sarah Ceyssens en professor Pierre Blockx.

opgezet. In de toekomst hopen wij één van onze gammacamera's te kunnen vervangen door een SPECT-CT systeem om (net zoals bij PET-CT-beeldfusie) de kwaliteit en de accuraatheid van onze onderzoeken en verslaggeving verder te optimaliseren.

Jaar na jaar wordt er meer gebruik gemaakt van de gammaprobe voor het opsporen van de sentinel node bij verschillende soorten primaire tumoren (vooral borst en melanoom), evenals bij het opsporen van hyperactief bijschildklierweefsel bij de hyperselectieve parathyroïdectomie. Bovendien hebben we ook een techniek ontwikkeld waarbij de gammaprobe wordt gebruikt voor het uitvoeren van open botbiopsies na het uitvoeren van een botscintigrafie en dit in samenwerking met de oncologisch-orthopedisch chirurg. Hierbij wordt de patiënt s'ochtends vroeg ingespoten met 900 MBq 99mTc-MDP waarna de hyperfixatiezone ter hoogte van het te biopsiëren skeletdeel (veelal een rib) op de huid wordt aangeduid. Kort hierna volgt dan de heelkundige ingreep waarbij een botbiopt wordt afgenomen op geleide van de gammaprobe.

Het therapieluik van onze afdeling behelst alle soorten therapieën die op ambulante basis of met daghospitalisatie kunnen worden gegeven. In de praktijk komt dit vooral neer op de behandeling van goedaardig schildklierlijden en de palliatieve pijnbestrijding

Het universitair ziekenhuis met op de achtergrond een deel van de universiteitscampus.

van botmetastasen. Bovendien zijn er plannen om te starten met therapie met Zevalin bij het non-Hodgkin lymfoom. Ons ziekenhuis heeft geen eigen therapiekamers voor overnachting en voor de hogere therapiedoses (zoals bijvoorbeeld bij het schildkliercarcinoom) hebben wij een samenwerkingsovereenkomst met een naburig ziekenhuis.

Als laatste beschikt onze afdeling over een DEXA-botdensitometer (GE Prodigy) die wordt gebruikt voor routine klinisch onderzoek en voor wetenschappelijk werk.

Op het vlak van de digitalisering gebeurt een groot deel van de planning van de onderzoeken elektronisch waarbij geselecteerde afdelingen van het ziekenhuis rechtstreekse toegang krijgen tot delen van de afsprakenregeling. De verslaggeving van de verschillende onderzoeken gebeurt sinds het jaar 1998 met spraakherkenning, waarbij geen tussenkomst meer vereist is van een secretaresse zodat de resultaten zeer snel (veelal dezelfde dag) beschikbaar zijn via de centrale resultatenserver van het ziekenhuis. Binnenkort zal ook al het beeldmateriaal van de dienst nucleaire geneeskunde via PACS door de verwijzers kunnen worden geraadpleegd.

Al dit werk wordt uiteraard ondersteund door een team van personeel bestaande uit 1 professor-diensthoofd, 3 voltijdse artsen-stafleden, 1 arts-in-opleiding (indien beschikbaar), 1 stralingsdeskundige en 8 verpleegkundigen (5 fte, dus vooral deeltijdsen). Deze mensen staan borg voor een totaal van ongeveer 11.000 procedures per jaar (inclusief PET en therapie).

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Bureau NVNG
Secretariaat: Postbus 8040, 3503 RA Utrecht
Telefoon: (030) 2474332
Fax: (030) 6702575
Email: nvng@vvaa.nl

Nieuwe leden.
Per 1 september 2007.
ir. J.B.A. Habraken
Werkadres
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Telefoon: 020-5664241
e-mail: j.habraken@amc.uva.nl

drs. J.A.F. de Jong
Werkadres
UMC Utrecht
Afdeling Nucleaire Geneeskunde HPE02.222
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT
Telefoon: 030-2509111 sein 1065
E-mail: j.a.fdejong@umcutrecht.nl

drs. E. Quak
Werkadres
UMC St. Radboud-Nijmegen
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN
Telefoon: 024-3614510

drs. L.M. Ricksen-Prompers
Werkadres:
UMC Maastricht
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
P. Debeyelaan 25
6202 AZ MAASTRICHT
Telefoon: 043-3876543

drs. L.P. Salm
Werkadres
Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 9600
2300 RC LEIDEN
Telefoon: 071-5269111
E-mail: l.p.salm@lumc.nl

Per 1 november 2007.
drs. E.J.A. van Asperen
Werkadres
VU medisch centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET Research
De Boelelaan 1117
1081 HV AMSTERDAM
Telefoon: 020 – 4444214
E-mail: e.vanasperen@vumc.nl

drs. V. Munnik
Werkadres
Sint Antonius Ziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Koekoekslaan 1
3430 EM NIEUWEGEIN
Telefoon: 030-6092325
E-mail: v.munnik@antonius.nl

dr. E.P. Visser
Werkadres
Universitair Medisch Centrum
St. Radboud Nijmegen
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 9101 HB NIJMEGEN
Telefoon: 024-3614081
E-mail: e.visser@nucmed.umcn.nl

drs. K.C.M. Weyts
Werkadres:
Erasmus MC
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 2040
3000 CA ROTTERDAM
Telefoon: 010-4635293
E-mail: k.weyts@erasmusmc.nl

drs. J.P. Yska
Werkadres
Medisch Centrum Leeuwarden
Afdeling Ziekenhuisapotheek
Postbus 888
8901 BR LEEUWARDEN
Telefoon: 058-2866604
E-mail: j.p.yska@znb.nl

Adreswijzigingen.
dr. P.J. Hagen
Nieuw werkadres
Isala Klinieken, Locatie Sophia
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 10400
8000 GK ZWOLLE
Telefoon: 038-4247909
E-mail: p.j.hagen@isala.nl

drs. W. Hospes
Nieuw werkadres
Isala Klinieken
Afdeling Apotheek
Postbus 10400
8000 GK ZWOLLE
Telefoon: 038-4247515
E-mail: w.hospes@isala.nl

H.H. Boersma
Nieuw werkadres
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Apotheek
Postbus 30001
9700 RB GRONINGEN
Telefoon: 050-3614071
E-mail: h.h.boersma@apoth.umcg.nl

C. Le
Nieuw werkadres
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde F2N
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Telefoon: 020-5669111, sein 58418
E-mail: c.le@amc.uva.nl

L.M. Pereira Arias-Bouda
Nieuw werkadres
Rijnland Ziekenhuis, Locatie Leiderdorp
Afd. Nucleaire Geneeskunde
Simon Smitweg 1
2353 GA LEIDERDORP
Telefoon: 071-5828676
E-mail: l.pereira@rijnland.nl

drs. M.D. Zuijdwijk
Nieuw werkadres
Ziekenhuisgroep Twente
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Geerdinksweg 141
7555 DL HENGELO
Telefoon: 074-2905678
E-mail: m.zuijdwijk@zgt.nl

Beëindiging lidmaatschap per 1 januari 2008:
dr. J.J. Tukker
dr. A.H.J. Gijzen
dr. C.D. Voorhorst

NVMBR

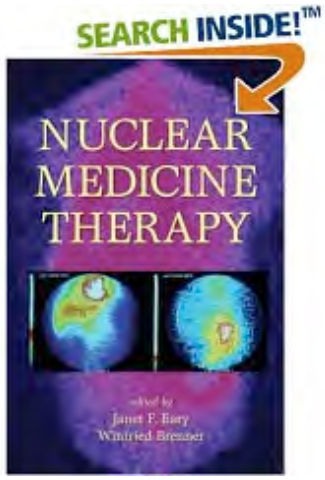
Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming
en Radiotherapie (NVMBR)
Catharijnesingel 73
3511 GM Utrecht
Telefoon: +31(0)30-2318842
Fax: +31(0)30-2321362
E-mail: info@nvmbr.nl
Internet: www.nvmbr.nl

Hoofdbestuur
Dagelijks hoofdbestuur:
Fred Felderhof, voorzitter
Dirk Prins, penningmeester
Wim Dankaart, vice-voorzitter en secretaris

Overige leden:
Marijke Eijkemans, voorzitter sectie Echografie
Iris v.d. Heuvel, voorzitter sectie
Nucleaire geneeskunde
Cocky Heemskerk, voorzitter sectie Radiologie
Guus Veenendaal, voorzitter sectie Radiotherapie
John Coret, voorzitter Regioraad

Nascholing
Medisch Nucleair Werker 2007
Jaarbeurscongrescentrum te Utrecht
30 oktober - Sentinel Node
17 en 18 april 2008 - NVMBR Jaarcongres,
Congrescentrum Orpheun, Apeldoorn

Nuclear Medicine Therapy



Onder redactie van Janet F. Eary, Winfried Brenner

Informa Healthcare, 2007
ISBN-10: 0824728769
ISBN-13: 978-0824728762
Prijs € 171,15

In een overzichtelijke stijl worden in dit boek de verschillende therapieën binnen de nucleaire geneeskunde uiteen gezet. Na een inleiding over de principes achter de nucleaire therapie en een opsomming van alle verschillende isotopen in hoofdstuk 2, vindt in de volgende hoofdstukken een beschrijving plaats van de therapieën die nu gebruikt worden. Per hoofdstuk wordt de werking besproken van desbetreffende radiofarmaca, (contra)indicatie, effectiviteit, bijwerking en eventuele te verwachten ontwikkelingen in de toekomst.

De huidige stand van zaken wordt besproken voor de volgende aandoeningen; benigne en maligne schildklieraandoeningen, arthritis, ziekte van Bechterew, pijnbehandeling bij osteoblastische skeletmetastasen, radioiummunotherapie van solide tumoren en lymfomen, 32P voor polycythemia vera.

224RaCl bij de ziekte van Bechterew was voor mij nieuw ook al wordt het in Duitsland al gegeven sinds de jaren 40. Nadat het voor een korte periode van de markt is geweest, is het in Duitsland nu weer commercieel verkrijgbaar sinds 2000. In hoeverre deze behandeling als hobbyisme in het boek is gekomen of dat het in de toekomst werkelijk een plek zal veroveren valt te bezien.

Samengevat geeft het boek een vluchtig overzicht van de verschillende nucleaire therapieën met een neiging om couleur locale relatief veel aandacht te geven in vergelijk met reeds bestaande en geaccepteerde behandelingen.

Henk Stevens
Nucleair geneeskundige, Diaconessenhuis Meppel

Op 18 november 2007 is op 47 jarige leeftijd zeer plotseling overleden:

Hielke N. Roosjen

Hielke is ruim 27 jaar werkzaam geweest op onze afdeling Nucleaire Geneeskunde van het KCL in Leeuwarden. In zijn functie van Medisch Nucleair Werker PET/CT heeft hij aan de wieg gestaan van vele ontwikkelingen binnen onze afdeling en ver daarbuiten.
Hielke was niet alleen een zeer kundige, betrokken en unieke medewerker voor onze eigen afdeling, maar ook verrichtte hij voor derden acceptatietesten van gammacamera's. Daarnaast ontving en begeleidde hij talloze collega's uit het gehele land voor demonstraties en instructies van apparatuur en procedures. Vele, vooral praktische innovaties, die in de loop der jaren aan Hielke's brein zijn ontsproten, zijn overal in het land in gebruik genomen.
Zijn inzet, hulpvaardigheid en gedrevenheid waren een stimulans voor allen die met hem te maken hadden.

Wij verliezen in hem een fijne collega.

Onze gevoelens van medeleven gaan uit naar zijn vrouw Renske en zijn kinderen.

Namens de afdeling nucleaire geneeskunde KCL Leeuwarden,

Sido de Boer

Colofon

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2007

Uitgever

KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES · UITGEVERIJ

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonsweg 128a
6086 AJ Neer
T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53
E info@kloosterhof.nl
I www.kloosterhof.nl

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

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

Redactieraad
Prof.dr. O.C. Boerman,
Prof.dr. E.F.I Comans
Prof.dr. F.H.M. Corstens,
Prof.dr. A.A.M.S. van Dongen
Prof.dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit
Prof.dr. ir. M.Hendriks-de Jong
Prof.dr. O.S. Hoekstra
Prof.dr. E.P. Krenning
Prof.dr. A.A. Lammertsma
Prof.dr. L. Mortelmans
Prof.dr. W.J.G. Oyen
Dr. R.A. Váldes Olmos,
Prof.dr. A.M.J. Paans
Prof.dr. P.P. van Rijk
Prof.dr. G.J.J. Teule

Bureauredactie
ir. Loes Helwegen
T 0475 59 71 52
E redactie@sbng.nl
E loes@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie
Eric Vullers
T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53

Vormgeving
COMPRI druk en ontwerp
E compri@planet.nl

Abonnementen
Leden en donateurs van de aangesloten beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen geldt een abonnementsprijs van € 45,00 per jaar; studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW en verzendkosten). Opgave en informatie over abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51.

Verschijningsdata, jaargang 30
Nummer 1 28 maart 2008
Nummer 2 27 juni 2008
Nummer 3 26 september 2008
Nummer 4 19 december 2008

Aanleveren kopij, jaargang 30
Nummer 1 2 januari 2008
Nummer 2 2 april 2008
Nummer 3 2 juli 2008
Nummer 4 1 oktober 2008

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2. der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-71974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Agenda

Cursus- en congresagenda

2008

Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research 28th International Symposium. Locatie: Bad Hofgastein, Austria. 9 - 12 januari 2008.
Info: www.nucmed-gastein.at

Nuclear Medicine: 2008 PET & PET/CT. Locatie: St. Kitts Marriott Hotel, 27-31 januari, 2008. Info: http://www.nuclearmedicine2008.com/

3rd Annual Symposium on PET/CT and Molecular Imaging. Las Vegas, Nevada, Feb 28 - Mar 1, 2008 Info: kmarsh@stanford.edu

International Symposium « Nuclear Medicine Tomorrow », Nantes, France
March 30, 2008 - April 02, 2008. Info: http://www.b-c-a.fr/

ANZSNM 2008, 38th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine, Conrad Jupiters, Gold Coast, Australia, Mei 01-06, 2008 Info: http://www.anzsnm2008.com/

36th Annual Meeting of the British Nuclear Medicine Society (BNMS), Edinburgh International Conference Centre,Edinburgh, United Kingdom, May 12 - 14, 2008
Info: http://www.bnms.org.uk/

Sixth international congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine. Locatie: Grand Hotel Adriatic, Opatija, Croatia. Mei 09-12. Info: http://public.carnet.hr/nuclm-edzg-rebro/CSNM_CONGRESS_2008/cong_index.htm

6th European Symposium on Paediatric Nuclear Medicine. Locatie: Park Hotel San Jorge, Girona, Spain, 22-25 Mei 2008 Info: http://6esopnm.thesaurus.net

XI Turku PET Symposium, Mei 24 - 27, 2008, Turku, Finland
Info: http://congress.utu.fi/turkupet2008/

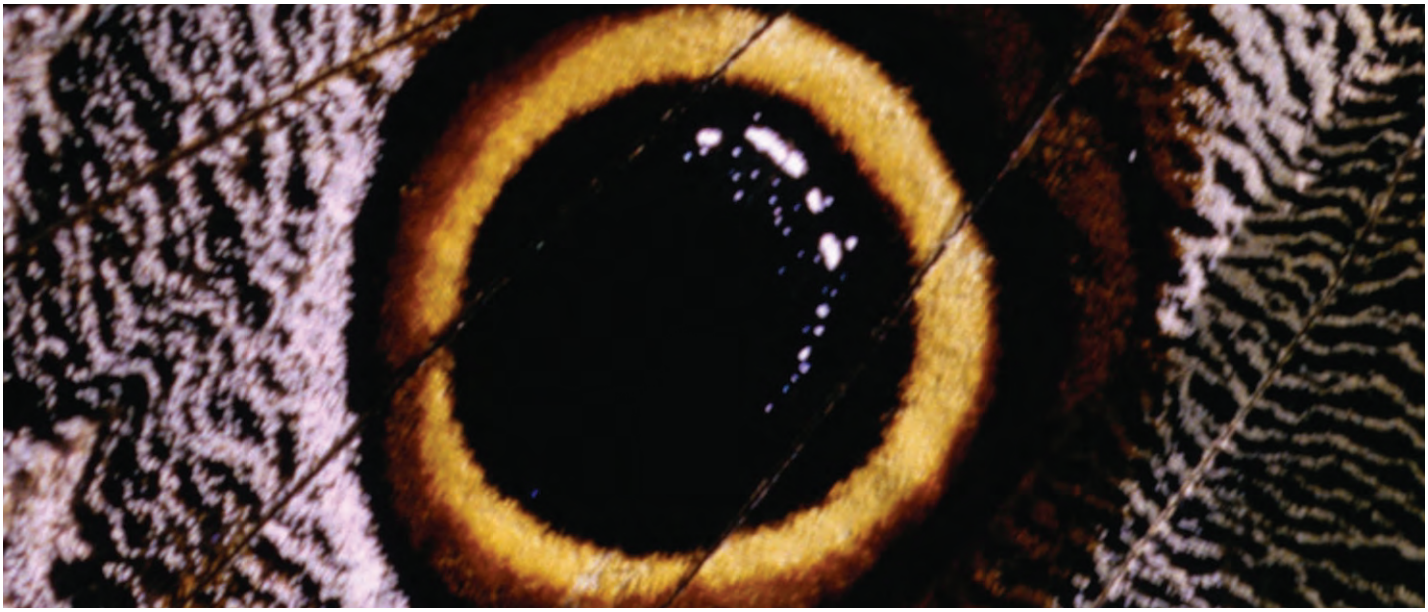
SNM 55th Annual Meeting New Orleans, Louisiana, 14 juni – 18 juni 2008
Info: www.snm.org

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

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

Adreswijzigingen
Regelmatig komt het voor dat wijziging in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats worden doorgegeven.
Adreswijziging moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden door gegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen voor het door geven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.
Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de pen-ningmeester van de St. ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde gemeld worden:
SBNG, tav. Penningmeester | Nieuwe Parklaan 112 | 2587 BW Den Haag
of per E-mail: penningmeester@sbng.nl
Met vriendelijke groet, Koos Blokland

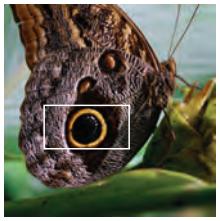
GE Healthcare

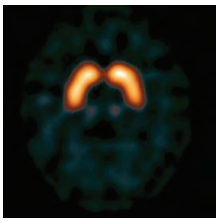


Bird of prey or butterfly?

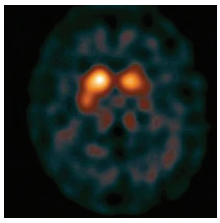
DaTSCAN

Completes the clinical picture





Essential Tremor



Early stage
Parkinson's Disease

GE imagination at work

DaTSCAN™
IOFLUPANE (^{123}I)

PRESCRIBING INFORMATION. DaTSCAN™ ioflupane (^{123}I)
Please refer to full national Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Indications and approvals may vary in different countries. Further information available on request. **PRESENTATION** Vials containing 185 MBq or 370 MBq ioflupane (^{123}I) at reference time. **INDICATIONS** Detecting loss of functional dopaminergic neuron terminals in the striatum of patients with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes in order to help differentiate Essential Tremor from Parkinsonian Syndromes related to idiopathic Parkinson's Disease (PD), Multiple System Atrophy (MSA), Progressive Supranuclear Palsy (PSP). DaTSCAN is unable to discriminate between PD, MSA and PSP. **DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** DaTSCAN is a 5% (v/v) ethanolic solution for intravenous injection and should be used without dilution. Clinical efficiency has been demonstrated across the range of 111-185 MBq; do not use outside this range. Appropriate thyroid blocking treatment must be given prior to and post injection of DaTSCAN. SPECT imaging should take place 3-6 hours after injection of DaTSCAN. DaTSCAN is not recommended for use in children or adolescents. For use in patients referred by physicians experienced in the management of movement disorders. See SPC. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy and in patients with hypersensitivity to iodide or any of the excipients. **WARNINGS AND PRECAUTIONS** Radiopharmaceuticals should only be used by qualified personnel with appropriate government authorisation and should be prepared using aseptic and radiological precautions. DaTSCAN is not recommended in moderate to severe renal or hepatic impairment. **INTERACTIONS** Consider current medication. Medicines that bind to the dopamine transporter may interfere with diagnosis; these include amphetamine, benzatropine, buproprion, cocaine, mazindol, methylphenidate, phentermine and sertraline. Drugs shown during clinical trials not to interfere with DaTSCAN imaging include amantadine, trihexyphenidyl, budipine, levodopa, metoprolol, primidone, propranolol and selegiline. Dopamine agonists and antagonists acting on the post-synaptic dopamine receptors are not expected to interfere with DaTSCAN imaging and can therefore be continued if desired. **PREGNANCY AND LACTATION** Contraindicated in pregnancy. Information should be sought about pregnancy from women of child bearing potential. A woman who has missed her period should be assumed to be pregnant. If administration to a breast feeding woman is necessary, substitute formula feeding for breast feeding. **UNDESIRABLE EFFECTS** No serious adverse effects have been reported. Common side effects include headache, vertigo and increased appetite and formication. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for hereditary defects and must be kept as low as reasonably achievable. Intense pain on injection has been reported uncommonly following administration into small veins. **DOSIMETRY** Effective dose from 185 MBq is 4.35 mSv. **OVERDOSE** Encourage frequent micturition and defecation. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Amersham plc, Little Chalfont, Bucks, UK. CLASSIFICATION FOR SUPPLY Subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** EU/1/00/135/001 and EU/1/00/135/002. **DATE OF REVISION OF TEXT** 11 October 2004.
REFERENCE 1. Catafau A and Tolosa E. Mov Disord 2004

© 2005 General Electric Company - All rights reserved.
GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company.

DaTSCAN is a trademark of GE Healthcare Limited.
GE Healthcare, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire,
England HP7 9NA
www.gehealthcare.com

4-2005 JB1377/MB001182/OS