Nucleaire Geneeskunde;
de kern als speerpunt

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 262 5
© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2003

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Nucleaire Geneeskunde; de kern als speerpunt

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Nucleaire Geneeskunde
aan de Universiteit van Amsterdam
op woensdag 27 november 2002

door

Berthe L.F. van Eck-Smit

Vossiuspers UvA

Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum,
Leden van de Universitaire Gemeenschap,
Dames en Heren Belangstellenden,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

De Nobelprijs voor geneeskunde werd dit jaar toegekend aan de Britten Brenner en Sulston en de Amerikaan Horvitz.[1] Zij kregen die prijs voor hun onderzoek naar de genetische regulatie van orgaangroei en geprogrammeerde celdood. Het was met name Horvitz die de genen identificeerde die deze geprogrammeerde celdood, 'apoptose' genoemd, reguleren.

Wat is het belang van apoptose?

Voor de ontwikkeling van de mens is niet alleen celgroei nodig, maar ook celdood. Onze luchtwegen zouden niet zo fraai vertakt zijn als gedurende onze ontwikkeling het weefsel tussen de vertakkingen in niet verwijderd was. Onze vingers zouden door vliezen verbonden zijn als locaal geen apoptose had plaatsgevonden.[2]

Ook in de volwassen mens speelt apoptose een belangrijke rol. We zijn opgebouwd uit ca. tien tot de veertiende (10^{14}) cellen waarvan voor onze instandhouding een groot aantal regelmatig vervangen wordt door nieuwe. Daar staat tegenover dat er ook cellen verwijderd moeten worden, al was het maar om het evenwicht in stand te houden.

Er is dus een systeem dat ervoor zorgt dat celproliferatie en celdood gestimuleerd wordt, niet alleen indien nodig maar ook waar nodig. Faalt dit systeem, dan kan dit leiden tot ontwikkelingsstoornissen en ziekten.[3]

Apoptose ligt dus in de cel zelf besloten en kan optreden door beïnvloeding van buitenaf via receptoren op het oppervlak van de cel. Een andere mogelijkheid is dat apoptose optreedt door een signaal vanuit het DNA van de celkern zelf. Beschadiging van DNA-materiaal kan hierbij de aanleiding zijn. In beide gevallen leidt het tot het in gang zetten van een keten van gebeurtenissen waaronder veranderingen van de celmembraan. Deze veranderingen in de celmembraan worden door het immuunsysteem van het lichaam opgemerkt, waarna de cel gefagocyteerd, ofwel opgeruimd wordt.[4, 5]

Het ontrafelen van dit systeem, onder andere door de Nobelprijswinnaars van dit jaar, heeft nieuwe wegen geopend voor de behandeling van patiënten. Zo zijn de afgelopen jaren de eerste middelen ontwikkeld die apoptose-bevorderend werken om zo patiënten met aandoeningen waarbij sprake is van tekortschietende apoptose te behandelen. Voorbeelden hiervan zijn kanker en auto-immuunziekten. Tegelijkertijd zijn er geneesmiddelen in ontwikkeling die juist excessieve apoptose tegengaan – dit is het geval bij neurodegeneratieve en ischemische aandoeningen. Het kan dus zijn dat er geneesmiddelen zullen worden ontwikkeld die het excessief verval van zenuwcellen bij de ziekte van Alzheimer zullen afremmen.

Welk effect heeft deze toegenomen kennis op beeldvormende technieken zoals de nucleaire geneeskunde?

Enkele jaren geleden is het gelukt om Annexine-V, een van de eiwitten betrokken bij het herkennen van een apoptotische cel, te voorzien van een radioactief merkteken. Met dit technetium-gemerkte eiwit, dat zich uitsluitend hecht aan de celmembraan van de apoptotische cel, kunnen ziekteprocessen waarbij apoptose een rol speelt met een gammacamera gedetecteerd worden en afgebeeld. Op dit gebied is de afgelopen jaren belangrijk werk verricht in Maastricht door de biochemicus Reutelingsperger, de groep van de nucleaire geneeskunde onder leiding van Heidendal en de cardioloog Hofstra.[6, 7]

Ook in het AMC is het kortgeleden gelukt om met dit radioactieve Annexine-V apoptose van cellen in het diermodel aan te tonen. Beschadigde hartspiercellen konden in beeld worden gebracht in de levende, met chemotherapie behandelde rat en bovendien vonden we een fraaie correlatie tussen de mate van hartschade en de hoeveelheid Annexine-V door de gammacamera afgebeeld.[8] Dit betekent dat we

met deze methode niet alleen apoptose in het ziekteproces zelf in beeld kunnen brengen, maar ook om apoptose, als gewenst of ongewenst effect van therapeutisch ingrijpen te visualiseren.

Inmiddels zijn we dus beland op het gebied van de moleculaire beeldvorming – een recente ontwikkeling die ook in de nucleaire geneeskunde een belangrijke rol speelt. Moleculaire beeldvorming houdt in dat het mogelijk is biologische processen op cellulair of zelfs moleculair niveau 'in-vivo', dus in de levende mens, af te beelden. Hierbij kunnen we veranderingen in de cel die de basis vormen voor het ontstaan van ziekte in beeld brengen, dit in tegenstelling tot de 'klassieke' wijze van beeldvormende diagnostiek, waarbij het gevolg van de ziekte in beeld wordt gebracht.[9]

Deze veranderde strategie bij het in beeld brengen van ziekte zal er niet alleen toe leiden dat het mogelijk wordt de ziekte op te sporen voordat hij klinisch manifest wordt, maar kan ook de weg openen naar preventie van ziekten door tijdige protectie van het nog niet aangedane deel van het systeem. Natuurlijk kan ook het effect van nieuwe behandelstrategieën en het aangrijpingspunt van geneesmiddelen op deze wijze in het levend organisme worden bestudeerd. Het aantrekkelijke van deze techniek is dat bij de behandeling én de afbeelding gebruik wordt gemaakt van hetzelfde aangrijpingspunt, hetzelfde molecuul. Dit is mede zo belangrijk omdat meetbaar effect van behandeling, in de zin van functieverandering of morfologische verandering, in de tijd aanzienlijk achter kan lopen. Het wordt hierdoor mogelijk behandelstrategieën in een vroeg stadium aan te passen indien het effect van de ingestelde behandeling hiertoe aanleiding geeft.

Het is in de nucleaire geneeskunde overigens niet ongewoon om celspecifieke moleculen als aangrijpingspunt te kiezen voor het in beeld brengen of behandelen van weefsels. Het radioactieve jodide, dat al bijna zestig jaar wordt gebruikt voor het afbeelden van de functie van de schildklier en ook het behandelen van de te snel werkende schildklier en schildklierkanker, is daarvan het oudste en meest succesvolle voorbeeld.

Met de mogelijkheid om antilichamen tegen specifieke celcomponenten in het laboratorium te kweken, leek voor de nucleaire geneeskunde het paradijs nabij. Helaas vielen de resultaten van onderzoek met deze radioactief gemerkte monoclonale antilichamen in de praktijk behoorlijk tegen en zijn nogal wat van deze veelbelovende radiofarmaca sneller van de markt verdwenen dan dat ze geïntroduceerd konden

worden. Met de kennis en ervaring die is opgedaan bij deze mislukte introducties en aanpassingen in de wijze van gebruik, lijken we nu pas in staat te zijn enkele monoclonale-antilichamen met succes in te kunnen zetten bij de behandeling van bijvoorbeeld bloedkanker.[10]

Succesvoller is het gebruik van kleinere, receptorspecifieke liganden. Zo kan met behulp van het radioactief gemerkte 'FP-CIT' – een stof afgeleid van cocaïne – het dopamine transporteiwit, gelokaliseerd op de uiteinden van dopamineproducerende zenuwcellen in de hersenen gekwantificeerd worden. Dit is belangrijk bij de ziekte van Parkinson en andere ziektebeelden die weliswaar op Parkinson lijken, maar niet hetzelfde aangrijpingspunt hebben en dus ook een andere behandelstrategie vereisen.

Wetenschappelijk onderzoek op de afdeling nucleaire geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum (AMC):

Wetenschappelijk onderzoek is van meet af aan een belangrijke pijler geweest waarop de afdeling nucleaire geneeskunde rust, en dat hoort ook zo in een academisch centrum. Behalve de wetenschappelijk-inhoudelijke rol die de afdeling speelt, is de strategische positie van de nucleaire geneeskunde tussen kliniek en techniek in van cruciaal belang. Het signaleren van de klinische probleemstelling waarvoor beeldvorming een oplossing zou kunnen leveren, is even obligaat als uitdagend.

De punten van onze speren binnen ons wetenschappelijk onderzoek zijn gericht op de neuro-imaging, de gastro-enterologie, de oncologie en de nucleaire cardiologie.

De ontwikkeling van nieuwe radioliganden hierbinnen, heeft in het verleden geleid tot de introductie van nieuwe radiofarmaca voor het afbeelden van dopamine-transporters, dopamine-receptoren en oestrogeen-receptoren. Nieuwe radioliganden die een rol kunnen gaan spelen in de diagnostiek en behandeling van de ziekte van Alzheimer hebben op dit ogenblik onze volle aandacht.[11] Samenwerking met de afdeling farmacotherapie, de Technische Universiteit Eindhoven en de industrie is hierbij van essentieel belang.

Neuro-imaging:

Op het gebied van het afbeelden en meten van receptoren op specifieke celsystemen in de hersenen kent de afdeling een rijke historie en een overvolle portefeuille van lopende onderzoeken en onderzoeken die op stapel staan. Onder leiding van Jan Booij zijn er activiteiten op het gebied van de vroegdiagnostiek van de ziekte van Parkinson, effecten en bijwerkingen van geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van psychiatrische beelden zoals schizofrenie en het bepalen van schade aan de hersenen door excessieve stress of blootstelling aan toxische stoffen. Bijzonder eigentijds en tot de verbeelding sprekend is het grote, door ZON-Medische Wetenschappen gefinancierde onderzoek naar de vroege en late effecten van het gebruik van ecstasy. In dit onderzoek, dat onder leiding staat van Wim van den Brink, hoogleraar verslavingsleer, wordt niet alleen met nucleair geneeskundige methoden naar de effecten van deze populaire partydrug gekeken, maar wordt ook door middel van neuropsychologisch onderzoek en radiologische beeldvormende methodieken Magnetische Resonantie Imaging (MRI) en functionele-MRI (fMRI) gezocht naar eventuele hersenschade.

In alle eerdergenoemde projecten is de nauwe samenwerking met wetenschappers uit het klinisch veld en de radiologie van cruciaal belang. Het betreft hierbij niet alleen samenwerking binnen de Universiteit van Amsterdam maar ook met omringende universiteiten en buitenlandse universiteiten.

Maag-darm-leverziekten:

De belangstelling die de afdelingen maag-darm-leverziekten en de nucleaire geneeskunde voor elkaar kregen, viel samen met de komst van nucleair geneeskundige Roel Bennink uit Leuven. Zijn belangstelling voor inflammatoire darmziekten viel in goede aarde bij de hoogleraar op dit gebied, Sander van Deventer, en in zijn fascinatie voor de motiliteit van het maag-darmstelsel sprak hij dezelfde taal als Guy Boeckxstaens, leider van de projecten op dit gebied. Dat is niet alleen in figuurlijke zin het geval. Inmiddels zijn vele gezamenlijke projecten afgerond of in volle gang. Met behulp van op onze afdeling ontwikkelde technieken kon het gedrag van geactiveerde lymfocyten en het resultaat van experimentele behandeling in muizen met ontsteking van de dikke darm in vivo 3-dimensionaal worden afgebeeld.[12] Het beschikbaar hebben van deze techniek opent nieuwe wegen voor in-vivo bestudering

van inflammatoire darmziekten en de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën.

Studies op het gebied van het in beeld brengen en kwantificeren van maagmotiliteit heeft het mogelijk gemaakt de veranderingen van die motiliteit onder fysiologische en pathologische omstandigheden niet-invasief te bepalen. Invasieve meetmethoden kunnen hierdoor worden vermeden. Hetzelfde geldt voor het door middel van scintigrafie kwantificeren van de leverfunctie. Dit is een belangrijke parameter bij patiënten die door operatie een deel van de lever kwijt zullen raken. De inmiddels betrouwbaar gebleken scintigrafische, en dus niet-invasieve methode heeft de bewerkelijke ICG-klaring vervangen. Een bijkomend voordeel van de scintigrafische methode is dat het nu ook mogelijk is regionale functieverschillen binnen de lever vast te stellen.

Het ligt in de lijn der verwachting dat Roel Benninks werk binnenkort zal leiden tot diens verkrijging van de graad van doctor.

Nucleaire oncologie:

Bij de behandeling van de patiënt met kanker staat nucleair geneeskundige diagnostiek en therapie steeds meer in de belangstelling. Dit is vooral te danken aan de introductie van nieuwe radiofarmaca zoals ^{111}In-Octreotide en ^{90}Yttrium gemerkte peptiden of antilichamen, maar vooral ook door de introductie van Positron Emissie Tomografie (PET). Die nieuwe mogelijkheden zijn ook in het AMC niet onopgemerkt gebleven bij de wetenschappelijke staf van de behandelend specialismen waaronder oncologie, oncologische chirurgie, longziekten en gynaecologie. Onder leiding van Gerrit Sloof kon met hen een aantal ambitieuze projecten opgezet worden en zijn enkele ervan recent van start gegaan. Een van die projecten werd, ondanks het ontbreken van PET in het AMC, door NWO financieel gehonoreerd. De mooie keerzijde van het ontbreken van deze modaliteit in het AMC is dat het project kon uitgroeien tot een multi-centrisch onderzoek waarbij onderzoeksvragen en beschikbare expertise gebundeld en geoptimaliseerd konden worden.

Nucleaire cardiologie:

'Nucleaire geneeskunde: een zaak van hart en hoofd.' Dit was de titel van de oratie van mijn voorganger Eric van Royen. Het zal u dus niet verbazen dat ook nucleaire

cardiologie een speerpunt van de afdeling is en, gezien mijn eigen belangstelling, ook is gebleven. Veelal heeft de nucleaire geneeskunde deelgenomen aan primair door de cardiologie geïnitieerd onderzoek zoals de ILIAS-studie onder leiding van Jan Piek, hoogleraar interventiecardiologie, en de studie naar de effecten van Trans Myocardiale Laser Revascularisatie, onder leiding van Johan Beek en Raymond Tukkie. Enkele uren geleden verdedigde op deze plaats Menno Huikeshoven met succes zijn proefschrift handelend over de resultaten van het laatstgenoemde project.

Behalve deelname aan cardiologieprojecten is er ook sprake van eigen successen op het gebied van de nucleaire cardiologie. De ontwikkeling van apparatuur en programmatuur voor het 3-dimensioneel afbeelden van kleine objecten, zoals het proefdierhart, was niet alleen succesvol als project, maar werd ook door het Amerikaanse *Journal of Nuclear Medicine* verkozen tot het beste artikel in de categorie 'outstanding basic science investigations' van het jaar 2001.[13] Ook de ontwikkeling van het hartfantoom, waarin een kloppend hart gesimuleerd kan worden, werd beloond door een prijs voor jonge onderzoekers tijdens de vijfde International Conference on Nuclear Cardiology, gehouden in Wenen in mei 2001.[14]

Met de veranderende populatie van patiënten waarmee de cardioloog te maken krijgt, is ook ons nucleair cardiologisch wetenschappelijk onderzoek meer gericht op de specifieke vraagstellingen die deze verschuiving met zich meebrengt. Het zoeken naar het aangrijpingspunt van nieuwe behandelmethoden bij hartfalen staat dan ook centraal bij een aantal van onze onderzoeksprojecten. Voortbouwend op het werk van Aernoud Somsen en Paul de Milliano[15,16] wordt door Hein Verberne de pathofysiologie van bijzondere vormen van hartfalen en het effect van verschillende behandelingen getoetst aan de veranderde activiteit van het autonome zenuwstelsel, zoals dat kan worden gemeten met ^{123}I-MIBG. Bovendien heeft de installatie van een coïncidentiecamera ons de mogelijkheid gegeven het glucosemetabolisme van de hartspier in beeld te brengen. Hierdoor is het mogelijk niet-samentrekkende delen van de hartspier te karakteriseren en het effect van behandelstrategieën te verklaren.

Parallel aan en geïnspireerd door het onderzoek naar de mogelijkheden om nieuwe hartspiercellen te laten infiltreren in het bindweefsel dat is ontstaan na een hartinfarct of om nieuwe bloedvaten te laten groeien in gebieden met chronische doorbloedingsstoornissen, zullen wij er hard aan werken dit proces in beeld te krijgen. Het opzetten van dergelijk innoverend onderzoek vergt echter behalve expertise ook mankracht, laboratoriumfaciliteiten en geld.

Op een dag als vandaag, waarop er in de academische ziekenhuizen door middel van een staking aandacht wordt gevraagd voor de slechte concurrentiepositie van deze ziekenhuizen ten opzichte van niet-academische ziekenhuizen is het goed om even stil te staan bij de uitvoerbaarheid van grote wetenschapsprojecten. Niet alleen vanwege de achterstand aan salariëring is het voor jonge specialisten weinig aantrekkelijk om in een academische omgeving te werken, ook zijn de financiële mogelijkheden om wetenschappelijk onderzoek te doen in Nederland slechter dan in andere hoogontwikkelde landen zoals het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, de Scandinavische landen en de Verenigde Staten. Het bedrag dat in Nederland wordt besteed aan gezondheidsonderzoek is ca. 2,5% van het bedrag dat aan de totale gezondheidszorg wordt besteed. In de Verenigde Staten is dat driemaal zo hoog. Ook per hoofd van de bevolking en uitgedrukt als percentage van het bruto nationaal product komen wij er in het vergelijkende onderzoek dat werd gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* in juli dit jaar, steevast als slechtste vanaf.[17] Dat is onrustbarend voor een land waarvan kennis een van de belangrijkste exportproducten is.

Patiëntenzorg:

Het scala van mogelijkheden voor behandeling van patiënten is een amorfe massa die continu verandert. Wat eens als definitieve oplossing van een probleem werd gelanceerd, wordt enige tijd later weer bijgesteld of zelfs geheel van tafel geveegd. Voor de mogelijkheden in de diagnostiek is dat niet anders. Enerzijds spelen richtlijnen voor diagnostiek in op de veranderende inzichten in behandeling, anderzijds leiden veranderingen in de diagnostische mogelijkheden tot aanpassingen van de behandelwijze.

Zo was twintig jaar geleden het leverscintigram, of de leverscan, het onderzoek van eerste keuze om uitzaaiingen van kanker naar de lever in beeld te brengen. Door de ontwikkeling van de echografie is deze indicatie volledig uit het assortiment van de nucleaire geneeskunde verdwenen. Moeten we hier rouwig om zijn? Nee, want zo goed was het leverscintigram nu ook weer niet. Alleen uitzaaiingen met een diameter van meerdere centimeters konden worden gedetecteerd en dat is ten enenmale onvoldoende om uitzaaiingen uit te sluiten en het optimale behandeltraject voor de patiënt vast te stellen.

Ontwikkelingen op het gebied van de computertomografie, CT, en de biochemie lijken bij de diagnostiek van longembolie hetzelfde te gaan doen met het longperfusie/ventilatie scintigram en het pulmonalis angiogram. Moeten wij, als nucleair geneeskundigen, ons daar met hand en tand tegen verzetten? Ik denk het niet. Afhankelijk van de populatie die naar ons verwezen wordt, kunnen wij met de longperfusie/ventilatie scintigrafie bij 40-60% van de verwezen patiënten de diagnose longembolie bevestigen of uitsluiten. De rest van de patiënten moet dus alsnog een pulmonalisangiogram ondergaan om de diagnose te stellen. Deze stap gaat voor veel behandelaars te ver en daarom wordt de patiënt nogal eens lukraak behandeld of juist een behandeling onthouden. In het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* van het begin van deze maand is daar een zeer lezenswaardig artikel over verschenen, met een uitstekend commentaar afkomstig van de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het AMC.[18, 19]

De verkeersstroom is ook wel eens andersom; bij de diagnostiek van neuronendocriene tumoren van de alvleesklier heeft het beschikbaar komen van een radiofarmacon dat specifiek de somatostatinereceptoren op deze tumorsoort kan afbeelden ertoe geleid dat scintigrafie een belangrijke rol is gaan spelen bij zowel de diagnose van de ziekte als bij het in kaart brengen van de uitgebreidheid ervan. Drie dimensionale beelden verkregen met ^{111}In-Octreotide Single Photon Emissie Computer Tomografie zijn veel accurater gebleken dan beelden verkregen met echografie, CT en MRI.[20-22]

Hetzelfde geldt voor de introductie van Positron Emissie Tomografie (PET). PET zou het diagnostisch traject de komende jaren wel eens drastisch kunnen veranderen – en niet alleen in de oncologie – ook de behandeling door de bevindingen op de PET-scan zal sterk worden beïnvloed. Bij een aantal neurologische aandoeningen, een aantal vormen van kanker, en bij de bepaling van de vitaliteit van niet meer samentrekkende delen van de hartspier is al aangetoond dat het dure PET-onderzoek een accurate maar vooral ook kosteneffectieve methode is om de juiste diagnose te stellen, het juiste behandeltraject uit te stippelen of het effect van de behandeling te bepalen.[23-25] Introductie van deze techniek kan vérstrekkende gevolgen hebben voor de indicatiestelling en de plaats van sommige operaties, van sommige diagnostische chirurgische ingrepen, zoals mediastinoscopie, en radiologische onderzoeken als CT en MRI. Voorzichtige schattingen gaan er vanuit dat de nu bekende klinische indicaties de komende vijftien jaar een toename van de behoefte aan

PET-faciliteiten in Nederland zal genereren, waardoor installatie van zeventien tot negenenveertig PET-scanners noodzakelijk zal zijn.[26]

Op dit ogenblik telt Nederland vier, mogelijk vijf operationele scanners. Drie van deze PET-scanners worden bovendien niet alleen voor patiëntenzorg, maar ook voor wetenschappelijk onderzoek gebruikt.

Dat in een Academisch Centrum, dat taken heeft op het gebied van de topklinische zorg en het onderwijs, een dergelijke modaliteit aanwezig dient te zijn, spreekt voor zich. Naar mijn mening is het wenselijk dat er met voorrang op dít gebied aanzienlijk geïnvesteerd wordt.

Al met al wordt het er voor de behandelaar niet gemakkelijker op om de juiste weg te vinden. Hoewel er van hem nauwelijks verwacht kan worden steeds gedetailleerd op de hoogte te zijn van de meest recente ontwikkelingen moet hij er wél rekening mee houden dat een foutieve keuze misleidende informatie kan opleveren. Hierdoor kan het diagnostisch traject onnodig lang en mogelijk ook duur worden en, erger nog, de patiënt de juiste behandeling onthouden worden of een niet geïndiceerde behandeling ondergaan. Er komt misschien een tijd dat aanvraagformulieren voor diagnostisch onderzoek en het receptenpapier van de arts zullen worden voorzien van het opschrift: foutieve keuzes in de geneeskunde kunnen de gezondheid ernstige schade toebrengen.

Onderwijs:

Over onderwijs aan studenten geneeskunde kan ik kort zijn. In het curriculum geneeskunde komt nucleaire geneeskunde niet voor, en mijns inziens ten onrechte. Volgens de beschrijving in de *Studiegids*[27] van het profiel van de arts aan het einde van zijn opleiding heeft de pasafgestudeerde arts zeven kenmerken, waarvan ik u er drie zal voorleggen:

> **Kenmerk één**: 'De arts heeft zich het proces van het medisch probleemoplossen eigengemaakt'; dat wil dus ook zeggen dat hij zich een weg kan banen door het woud van diagnostische en therapeutische opties. Onderwijs in nucleaire geneeskunde hoort daar dus bij!

Kenmerk vijf: 'De arts is flexibel, kan op ontwikkelingen inspelen'; hij zal dus op de hoogte moeten zijn van nieuwe diagnose- en behandeltechnieken. Nucleaire geneeskunde hoort daar dus bij!

Kenmerk zeven: 'De arts is geschoold in evidence-based medicine'; kennis over de waarde, de beperkingen en de plaats van nucleaire geneeskunde bij behandeling van patiënten hoort daar dus bij!

In januari van het komend jaar zal aan het practicum Medische Fysica over de druk-stroomrelatie bij vaatstenosen een practicum myocardperfusiescintigrafie worden gekoppeld, een bescheiden begin. Ik hoop u in mijn afscheidscollege een totaal ander beeld te kunnen schetsen.

Onderwijs aan artsen in opleiding tot specialist:

Het spreekt bijna vanzelf dat in een klein vakgebied als het mijne bijna iedere senior nucleair geneeskundige bijdraagt aan het landelijk onderwijs aan nucleaire geneeskundigen in opleiding, georganiseerd door de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde. Ook AMC-stafleden leveren hieraan een belangrijke bijdrage als cursusleider, docent en als lid van de onderwijscommissie. Zowel beide fysici als vrijwel alle artsen zijn bij dit onderwijs betrokken.

In tegenstelling tot het onderwijscurriculum van studenten komt nucleaire geneeskunde wél voor in het curriculum van sommige specialistenopleidingen. Zo kent de opleiding tot radioloog een stage nucleaire geneeskunde. Geholpen door de verregaande digitalisering van beide beeldvormende specialismen en de daarmee samenhangende onbeperkte beschikbaarheid van beelden, kunnen zowel de radioloog in opleiding als de nucleair geneeskundige in opleiding getraind worden om bij de interpretatie van hun 'eigen beelden' rekening te houden met de bevindingen van ander beeldvormend onderzoek en zich steeds kritisch op te stellen ten aanzien van de aanvraag.

Ook voor de cardioloog is enige nucleair cardiologische kennis verplicht. Naast het uitvoeren van myocardperfusiescintigrafie is ook wat theoretische kennis van het deelgebied vereist. Jammer genoeg is het voor de cardioloog in opleiding nog niet verplicht samen met de nucleair geneeskundige in opleiding de hoogaangeschreven cursus nucleaire cardiologie in het Heart House te volgen. Daarmee

wordt een unieke kans voor optimale integratie van expertise van het ene specialisme in het andere gemist.

Straling als medisch instrument:

Volgens Albert Einstein is het gemakkelijker een atoom te splitsen dan een vooroordeel weg te nemen. Atomen splitsen behoort niet tot m'n talenten, maar misschien wel het splijten van vooroordelen.

De cellen waaruit wij zijn opgebouwd, staan continu bloot aan toxische stoffen. Deze worden door het lichaam zelf geproduceerd in de vorm van reactieve zuurstofsoorten, of zijn afkomstig uit de omgeving. Ongeacht de oorsprong veroorzaken deze toxische stoffen schade aan het DNA van de cel, maar dat wordt meestal zonder enige moeite weer hersteld. Per cel vinden er ca. één miljoen DNA-beschadigingen per dag plaats. Dus niet ten gevolge van straling, maar gewoon door invloeden van uit het lichaam zélf en onze omgeving. De natuurlijke achtergrondstraling van gemiddeld twee millisievert per jaar veroorzaakt daarentegen ca. twee DNA-beschadigingen per cel per jaar. De schade door straling is echter vaak minder gemakkelijk te herstellen omdat het om een complete breuk van beide DNA-strengen gaat, dit in tegenstelling tot de schade door niet-radioactieve stoffen.[28] Al met al is de kans op een definitieve verandering in het DNA van de cel door twee millisievert per jaar ongeveer 100.000 keer lager dan door 'normale' toxische invloeden. Is de cel onherstelbaar beschadigd of is er definitieve verandering in het DNA-materiaal opgetreden, dan zal deze onder andere door apoptose volledig worden opgeruimd. Van dit systeem maken we in de nucleaire geneeskunde dankbaar gebruik als we patiënten met radioactieve stoffen behandelen. Door de radioactieve stof in de vorm van een radiofarmacon toe te dienen, zorgen we dat veel en langdurige straling in het te behandelen weefsel terechtkomt en weinig in de rest van het lichaam of slechts kortdurend. Bovendien kunnen we, door bij therapie te kiezen voor straling met een korte reikwijdte, het beschadigende effect van de straling concentreren op de plaats waar het radiofarmacon terecht is gekomen, het orgaan of weefsel dat het doel was van onze behandeling. Het DNA van de cellen die op deze wijze blootstaan aan straling wordt definitief beschadigd, en apoptose doet de rest.

De extra straling waaraan patiënten blootstaan als gevolg van nucleair geneeskundige diagnostiek is in de orde van grootte van de natuurlijke achtergrondstraling, soms twee tot vijf keer hoger, soms evenzoveel keren lager. Ook als een patiënt

tien keer zo'n onderzoek per jaar zou ondergaan, is de kans op het ontstaan van onomkeerbare DNA-schade aan één van de 10^{14} lichaamscellen 1000-10.000 keer lager dan door niet-radioactieve toxische invloeden.

Waarom dan die publieke angst voor straling en de strenge regelgeving? Straling is inderdaad potentieel dodelijk of ziekmakend, dat kennen we allemaal van de gevolgen van het gebruik van de atoombom op Hiroshima en Nagasaki en van de ramp met de kerncentrale in Chernobyl. Maar dat is vooral een kwestie van overmaat en de vorm waarin de straling daarbij vrijkwam.

Ter vergelijking leg ik het volgende aan u voor:

Per jaar sterven er ca. 40.000 mensen aan de gevolgen van een overmaat aan water, ofwel verdrinking.[29] Maar dat is toch geen reden om bang te worden te overlijden aan het glas water dat u bij de maaltijd geserveerd wordt? Het is overigens terecht een reden om in de buurt van zwembaden regels in te stellen om verdrinking te voorkomen.

Het gebruik van straling als medisch instrument is niet minder veilig dan het gebruik van het mes. Maar zoals het gebruik van het mes ook alleen aan medici is toegestaan, dient het toepassen van straling alleen aan medici te worden toegestaan en wel alleen aan die medici die daarvoor de benodigde opleiding, kennis en kunde in huis hebben. Het verwerven van stralingsdeskundigheid van welk niveau dan ook is niet voldoende om straling als instrument in de geneeskunde te kunnen toepassen.

In het rapport van de Inspectie voor de Volksgezondheid getiteld *Kwaliteitswaarborgen afdelingen nucleaire geneeskunde voor verbetering vatbaar*, dat in april van dit jaar werd uitgebracht, wordt vermeld dat op 23 van de 61 geënquêteerde afdelingen (38%) de medische verantwoordelijkheid bij een niet-in-dit-specialisme-opgeleid medicus berust.[30] Het aantal afdelingen waar zelfs niet-medici de scintigrafische beelden interpreteren en voor de verslaglegging zorgdragen, wordt niet vermeld. Helaas werd geen enkele aanbeveling over dit onderwerp geformuleerd.

De aanbevelingen in het overigens zeer zorgvuldig opgestelde rapport zullen er wel toe leiden dat in de komende jaren verbetering van de kwaliteit van de afdelingen de volle aandacht van zowel ziekenhuismanagement, staf van de afdelingen nucleaire geneeskunde en het werkveld zal krijgen. Hierbij is het essentieel dat de krachten gebundeld worden.

Aan het einde gekomen van mijn oratie wil ik als eerste u, geachte toehoorders, bedanken voor uw belangstelling. Ik hoop dat ik voor u heb kunnen schetsen wat de kern is waar de nucleaire geneeskunde om draait en zichtbaar heb weten te maken wat onze speerpunten in dit vakgebied zijn.

Verder wil ik de Raad ven Bestuur van het AMC en het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam danken voor het instellen van een strategische leerstoel Nucleaire Geneeskunde. Ik voel het als een erkenning van het onafhankelijke medische specialisme en als een persoonlijke eer deze leerstoel te mogen bekleden. Ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hooggeleerde Lie, beste Henk,

De gastvrijheid waarmee ik bij mijn komst naar het AMC ben opgenomen in het CRIA, het Cardiologisch Research Instituut Amsterdam, heeft een belangrijke rol gespeeld bij mijn overwegingen het hoogleraarschap te aanvaarden. Binnen het CRIA heb je 'de beste krachten' op het gebied van cardiovasculair wetenschappelijk onderzoek weten te bundelen. Ik hoop vanuit de beeldvorming daar een eigen en herkenbare bijdrage aan te kunnen leveren.

Hooggeleerde Laméris, beste Han,

Het vertrouwen dat mij door de Raad van Bestuur van het AMC en het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam is gegeven, is hen grotendeels door jou ingegeven. Ik ben je hiervoor buitengewoon dankbaar en heb bewondering voor de wijze waarop je als voorzitter van de Divisie en als hoofd van de afdeling Radiologie tussen de klippen van de belangen van de Raad van Bestuur, de Divisie en de afdelingen weet door te manoeuvreren.

Hooggeleerde den Heeten, beste Ard,

Niet alleen ík ben je bijzonder veel dank verschuldigd, maar de hele afdeling nucleaire geneeskunde. Je hebt ons met verve door een moeilijke tijd heengeloodst en hebt mij het zelfvertrouwen gegeven dat nodig is om een taak als deze te vervullen. Je passie voor neuro-imaging zal de bijzondere band tussen de beide afdelingen

moeiteloos instandhouden. Wees ervan overtuigd dat die band ook aan mijn zijde stevig vastgehouden zal worden.

Hooggeleerde van der Schoot, beste Jan,

Jij bent de pater familias van de nucleaire geneeskunde in wat nu het AMC is. Met grootvaderlijke zorg heb jij je over mij ontfermd, me onvoorwaardelijk gesteund en me raad gegeven. Ik ben er trots op als een soort kleindochter in jouw voetsporen te mogen treden.

Hooggeleerde van Royen, beste Eric,

Jij hebt mijn loopbaan een bijzondere wending gegeven en niet alleen door me uit te nodigen naar Amsterdam te komen. Het bouwwerk van jouw afdeling waarvan basaal wetenschappelijk onderzoek, neuro-imaging en nucleaire cardiologie de fundamenten vormen, zal ik wellicht een andere façade geven en zal ik hopelijk uit kunnen breiden met enkele opzienbarende vleugels. De kenmerken van jouw visie zullen echter zichtbaar blijven.

Hooggeleerde van der Wall, Zeer geleerde van Rijk, beste Ernst, beste Peter,

Jullie beiden hebben in belangrijke mate mijn opleiding bepaald. Peter, jij hebt me opgeleid in het nieuwe medisch specialisme dat nucleaire geneeskunde heet. Ik denk dat ik destijds, in 1986, niet de enige van ons beide was die nog geen goed beeld had van wat dat precies inhield.

Ernst, jij hebt me niet alleen geschoold in de nucleaire cardiologie, maar je hebt me ook het belang van de samenwerking tussen de clinicus en diagnosticus laten zien. Als geen ander ijver jij nog steeds voor integratie van beide disciplines, zowel in de routinezorg als in onderwijs en onderzoek. Ik ben jullie beiden buitengewoon dankbaar voor jullie wijze lessen en hoop dat jullie tevreden zijn met het behaalde resultaat.

Dames en Heren studenten,

Door overheid en maatschappij gestimuleerd, zult u de komende jaren in steeds grotere getale de faculteit geneeskunde binnenstromen om in steeds kortere tijd en met minder middelen opgeleid te worden tot arts. Het is bekend dat de student aan de Universiteit van Amsterdam zich als geen ander de tijd gunt de verplichte stof tot zich te nemen. In uw zucht naar bezigheden buiten het vaste curriculum om, kan ik u dit fascinerende vakgebied van harte aanbevelen.

Dames en Heren, medewerkers van de afdeling nucleaire geneeskunde,

Uw steun is een absolute voorwaarde voor mijn welbevinden en functioneren. U bepaalt de kleur van de achtergrond waartegen ik m'n werk doe en past, zoals dat in de nucleaire geneeskunde gebruikelijk is, soms enige filtering toe. Door uw bijna onuitputtelijke energie en enthousiasme hebben we de afgelopen jaren veel bereikt en ook de lastige perioden goed doorstaan. Ik hoop dat u dit allen nog jaren zult volhouden.

Mijn familie en schoonfamilie,

Hoewel mijn beide ouders en mijn schoonvader deze dag niet meer kunnen meemaken, zijn zij nadrukkelijk vertegenwoordigd door negentien van hun rechtstreekse nakomelingen, vrijwel allemaal vergezeld door hun partner. Ik ben onder de indruk van jullie belangstelling en dankbaar voor jullie komst.

Lieve Saskia en Gerda, mijn schoondochters,

In hun keuze voor jullie lees ik de waardering van mijn eigen kinderen voor de mondige, geëmancipeerde vrouw. Daar ben ik trots op en ik verbeeld me daar een bijdrage aan te hebben geleverd. Natuurlijk hoop ik dat jullie blijvend deel zullen uitmaken van ons gezin.

Lieve Floor en Anouk, mijn kleindochters,

Besef dat alleen mensen echte oma's hebben! Het is niet dankzij de jacht, maar dankzij de oma erecta dat de mens zich ontworsteld heeft aan een bestaan als chimpanseeachtig wezen – aldus *de Wetenschapsbijlage van NRC Handelsblad* afgelopen zaterdag.[31] Ik ben dankbaar dat ik via jullie zo'n essentiële bijdrage aan de mensheid mag leveren. Wat is wetenschap toch fascinerend!

Tot slot, Lieve Hans, Tom en Michiel,

Een vrouw kan zich niet beter wensen dan door drie mannen op handen gedragen te worden.

Tom en Michiel, ruim zes jaar geleden waren jullie de paranimfen bij mijn promotie. Dat was een geweldig moment. Nu sta ik er op het oog alleen voor, maar ik weet me op afstand gesteund.

Lieve Hans, het lastigst is het om in één enkele zin te vervatten hoe jouw aanwezigheid en steun van invloed zijn op mijn functioneren. Je bent een conditio sine qua non; kortom een voorwaarde.

Ik heb gezegd.

Bronnen

1. Nobelprijs: onderzoek celdood. *NRC Handelsblad*, 7 oktober 2002.
2. Köhler W., Vreemde veren. *NRC Handelsblad*, 2 november 2002.
3. Nicholson D.W., From bench to clinic with apoptosis based therapeutic agents. *Nature* 2000 (404) p. 810-816.
4. MO. The Biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000 (404) p. 770-776.
5. Meier P., Finch A., Evan G., Apoptosis in development. *Nature* 2000 (404) p. 796-801.
6. Koopman G., Reutelingsperger C.P., Kuijten G.A. et al. Annexin-V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis. *Blood* 1994 (84) p. 1415-1420.
7. Hofstra L., Liem I.H., Dumont E.A., et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2000 (356) p. 209-212.
8. Bennink R.J., Van den Hoff M.J., Van Hemert F.J., et al. Annexin-V imaging of acute doxorubicin cadiotoxicity (apoptosis) in rats. *Eur J Nucl Med* 2002 (29) p. S49.
9. Weissleder R., Mahmood U., Molecular imaging. *Radiology* 2001 (219) p. 316-333.
10. Cheson B.D., Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 2002 (epub ahead of print).
11. Knol R.J.J., Booij J., De Bruin C.M., et al. In vitro and in vivo evaluation of mewly sythesized TZTP-derivatives as potential radioligands for imaging of muscarinic M2 receptors with SPET. *Eur J Nucl Med* 2002 (29) p. S75.
12. Van Montfrans C., Bennink R.J., De Bruin C.M., et al. *In vivo evaluation of T lymphocyte homing in experimental colitis: imaging of ^{111}In labelled T lymphocytes*. In: *Interleukin 10 gene therapy for Crohn's disease*. Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam 2002, ISBN 90 9015 880 4.
13. Habraken J.B.A., De Bruin K., Shehata M., et al. Evaluation of High resolution Pinhole SPECT using a small rotating animal. *J Nucl Med* 2001 (42) p. 1863-1869.
14. Visser J.J.N., Busemann Sokole E., Van der Stadt H., et al. A new 3-d gated dynamic cardiac phantom: quality control of volume and ejection fraction in gated myocardial SPECT. *J Nucl Cardiol* 2001 (8) p. S57.
15. Somsen G.A., *Cardiac neuronal dysfunction in heart failure assessed by 123-Iodine Metiodobenzylguanidine scintigraphy.* In: *Cardiac neuronal dysfunction in heart failure assessed by 123-iodine metaiodobenzylguanidine scintigraphy.* Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam 1996, ISBN 90 9009 597 7.
16. De Milliano P.A.R., *Influence of medical intervention on sympathetic activity in heart failure*. In: *Influence of medical intervention on sympathetic activity in heart failure*. Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam 2002, ISBN 90 5170 593 X.

17. Ellenbroek S.P.H., Van Ark G., Klasen E.C., Vergelijking van de uitgaven aan gezondheidsonderzoek in 7 westerse landen in 1997: Nederland op de laatste plaats. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002 (146) p. 1369-1374.
18. Kamphuisen P.W., Jacobs E.M.G., Mol J.J., et al. Resultaten van het invoeren van diagnostiek van longembolie volgens de CBO-richtlijn in een algemeen opleidingsziekenhuis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002 (146) p. 2083-2087.
19. Büller H.R., Diagnostiek bij aanwijzingen voor longembolie: nog niet optimaal. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002 (146) p. 2073-2074.
20. Chiti A., Van Graafeiland B.J., Savelli G., et al. Imaging of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours using radiolabelled somatostiatin analogues. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 (31) p. S190-194.
21. Zimmer T., Stozel U., Bader M., et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996 (39) p. 562-568.
22. Corleto V.D., Scopinaro F., Angeletti S., et al. Somatostatin receptor localization of pancreatic endocrine tumors. *Word J Surg* 1996 (20) p. 241-244.
23. Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001 (42) p. 1S-93S.
24. Cook G.J.R. The clinical use of PET-where are we now? *The British Journal of Radiology* 2001 (74) p. 399-401.
25. Van Tinteren H., Hoekstra O.S., Smit E.F., et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002 (359) p. 1388-1393.
26. Terpstra S., Coeberg J.W.W., Lassche HW., et al. PET Zuid. *Positron emissie tomografie in Zuid-Nederland*. Eindhoven: Integraal Kankercentrum Zuid 2002.
27. *Studiegids geneeskunde,* UvA, 2002/2003.
28. Feinendegen L.E., Biologic responses to low doses of ionizing radiation: detriment versus hormesis. *J Nucl Med* 2001 (42) p. 17N-27N.
29. *World Health Report 2000*. Annex Table 3: Death by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 1999.
30. *Kwaliteitswaarborgen afdelingen nucleaire geneeskunde voor verbetering vatbaar*. Inspectie voor de Volksgezondheid, april 2002.
31. Spiering H., Oma Erecta. De antropologie heeft de grootmoeder ontdekt. Wetenschapsbijlage *NRC Handelsblad*, 24 november 2002.