

University of Groningen

Translationele fysica

Paans, A.M.J.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Paans, A. M. J. (2006). Translationele fysica. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Translationele Fysica

Rede

**Uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van bijzonder hoogleraar
Biomedische Technologie, in het bijzonder de Nucleaire Geneeskunde/PET
aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 17 oktober 2006**

door

Dr. A.M.J. Paans

Meneer de Rector Magnificus, zeer geachte aanwezigen

Inleiding

Met translationeel fysisch onderzoek wordt het ontwikkelen van wetenschappelijke fysische vindingen naar toepassingen in de diverse velden van de geneeskunde bedoeld, de vaak complexe stap van principe naar praktische toepassing. Het translationele proces is zeer breed: van het ontwikkelen van apparatuur en instrumenten voor een eerste meting tot het industriële product dat klaar is voor de verkoop.

Een mens van deze tijd kan deze betekenis snel vinden, immers hij begint bij Google en hij eindigt bij Wikipedia. In dit nazoek proces komt u de traditionele translaties uit de mechanica tegen maar ook komt u translationeel onderzoek zoals hierboven geformuleerd tegen.

In de mij toegemeten tijd wil ik met een aantal met elkaar verweven onderwerpen aangeven hoe dergelijke processen in het verleden zijn verlopen en zullen evolueren in de nabije toekomst. Tenslotte wil ik enige woorden wijden aan ontwikkelingen in het onderwijs die van belang kunnen zijn bij deze translationele processen.

Translationele ontwikkelingen

Het eerste translationele proces dat ik u zou willen noemen is het cyclotron. In de twintiger jaren van de vorige eeuw werd het nut van het tracer principe, door gebruik te maken van natuurlijk radioactief lood en bismut, in experimenten met planten en dieren door De Hevesy reeds aangetoond en hij ontving hiervoor de Nobelprijs in 1943. Met het beschikbaar komen van versnellers en met name cyclotrons in de dertiger jaren kunnen er ook kunstmatige radioactieve isotopen voor medische toepassingen gemaakt worden. Voor de uitvinding van het cyclotron ontving Lawrence de Nobelprijs in 1939. Radionucliden als koolstof-11 en stikstof-13 gaven onmiddellijk aanleiding tot het concept van in-vivo biochemie door bijvoorbeeld een koolstof-12 atoom in biologisch belangrijk molecuul te vervangen door een koolstof-11. De chemische en biochemische identiteit is behouden maar het molecuul heeft een vlag waarmee het in-vivo gevolgd kan worden. Het concept van Positron Emissie Tomografie, afgekort PET, lag zeventig-tachtig jaar geleden al op tafel. Een andere toepassing waar men aan dacht was neutronen therapie. Immers, zodra de bundel in het cyclotron materiaal treft zullen er snelle neutronen gegenereerd worden die voor therapie gebruikt kunnen worden.

In zijn algemeenheid probeerde men inzicht in de elementen te krijgen door te kijken naar de energie van de karakteristieke Röntgenstraling als functie van het atoomnummer. De energie van de Röntgenstraling werd gemeten met een speciale spectrometer die gebaseerd was op de reflectiewet van Bragg. Zo ontdekten Perrier en Segré in 1937 ook het missende element met atoomnummer 43 in het afschraapsel van de van molybdeen gemaakte deflector van het 37 inch cyclotron in Berkeley. ^{99}Mo , met een halveringstijd van 66 uur, vervalst naar dit element dat nergens anders bekend was en het kreeg de naam Technetium. Een jaar later ontdekten Seaborg en Segré dat er ook een Technetium-99m bestond, een metastabiel niveau in Technetium-99 met een halveringstijd van 6 uur en een gamma quant van 140 keV. Echter, beeldvorming was niet mogelijk immers de eerste scintillatie detector komt pas na de tweede wereld oorlog beschikbaar en in 1956 komt Anger met het concept van de gamma camera, een NaI scintillatie kristal uitgelezen door een plaatsgevoelig netwerk van fotomultiplicator buizen. Deze gamma camera is nog steeds het werkpaard van de Nucleaire Geneeskunde. In 1958 presenteren Tucker en Richards een generator systeem voor $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Door ^{99}Mo op een kolom te brengen en deze te elueren komt alleen het $^{99\text{m}}\text{Tc}$ beschikbaar. Het originele productie proces in een cyclotron wordt vervangen door een productie in een kernreactor waar ^{99}Mo als splijtings product met een hoge opbrengst en hoge specifieke activiteit te produceren is. Door de halveringstijd van 66 uur van ^{99}Mo kan deze generator de hele wereld worden overgevlogen en is $^{99\text{m}}\text{Tc}$ overal beschikbaar. De gamma camera werkt optimaal bij een gamma energie van 100 tot 200 keV en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ met een gamma energie van 140 keV past daar dus perfect in. De ontwikkelingen in de chemie hebben geleid tot een breed scala van technetium gemerkte radiofarmaca. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is “het” werkpaard van de conventionele nucleaire geneeskunde. In Groningen kreeg Woldring in 1956 de opdracht te kijken wat er mogelijk was met radionucliden in de geneeskunde, zowel voor in vitro als in vivo toepassingen. In Groningen komen dan in 1966 zowel de eerste gamma camera als de eerste Technetium generator beschikbaar voor de geneeskunde.

Als dan in de loop van de zestiger jaren ook de computer beschikbaar komt is de tijd rijp voor digitale data acquisitie en beeldreconstructie van gamma straling en met name positron emitters. De wiskunde voor de reconstructie van tomografische beelden aan de hand van gemeten projecties was reeds in 1917 gepubliceerd door Radon, een Duits wiskundige. Deze reconstructie techniek wordt dan ook toegepast in de reconstructie van CT, MRI, SPET, PET en radioastronomische beelden. Immers al deze afbeeldingstechnieken zijn gebaseerd op het meten van projecties.

In de zeventiger jaren wordt op een aantal universiteiten gewerkt aan het ontwikkelen van PET camera's en PET radiofarmaca. Vaalburg startte hiemeer in Groningen in 1972. Het meten in coïncidentie van de annihilatie straling is het basis principe van de PET camera. In Groningen komen de eerste PET beelden beschikbaar in 1977. Vandaar dat er in 2007 een symposium zal worden georganiseerd met als werktitel: 30 jaar PET in Groningen.

Na een eerste commerciële scanner in 1978 komen in de tachtiger jaren veel complexere scanners beschikbaar met BGO als detector materiaal en door de blokstructuur van deze detectoren is de "multi-slice" scanner mogelijk.

In de beschikbaarheid van PET radiofarmaca wordt in de zeventiger jaren een belangrijke ontwikkeling in gang gezet door Sokoloff die koolstof-14 desoxyglucose gebruikte om de glucose consumptie in de ratten hersenen te meten via autoradiografie. Desoxyglucose is een glucose analagon dat na de fosforylase niet verder deelneemt aan het glucose metabolisme. Juist dit omzetten naar desoxyglucose-6-fosfaat maakt een mathematische beschrijving niet alleen relatief simpel maar ook oplosbaar uit de meetgegevens via autoradiografie met behulp van een compartimenten model. Dit koolstof-14 gemerkt desoxyglucose is de inspiratiebron om ook fluor-18 desoxyglucose of ^{18}F FDG te ontwikkelen. Het lukt Ido in 1976, als post doc vanuit Japan werkzaam op het Brookhaven National Laboratory, om ^{18}F FDG te synthetiseren. Fluor-18 werd geproduceerd met een cyclotron en kwam in moleculaire vorm (F_2) beschikbaar voor de synthese van ^{18}F FDG. Het ^{18}F FDG werd overgevlogen naar Philadelphia om voor de eerste humane onderzoeken, met name hersen onderzoek, gebruikt te worden. In de universitaire wereld werd met de toenmalige scanners zeer veel hersenonderzoek gedaan. Echter de hoeveelheid ^{18}F FDG was beperkt o.a. door de synthese route via de moleculaire vorm. Omstreeks 1983 vind Hamacher op de Kernforschungs Anlage in Jülich een nieuwe synthese route via het $^{18}\text{F}^-$ ion. Dit is veel makkelijker in grote hoeveelheden te maken en bovendien chemisch veel efficiënter. Deze productie methode wordt wereldwijd ingevoerd en met de inmiddels ontwikkelde multi-slice scanner kan het brein in zijn geheel in beeld gebracht worden. Maar naast het brein kan natuurlijk ook het hart en andere organen in beeld gebracht worden. Steeds meer met koolstof-11, stikstof-13, zuurstof-15 en fluor-18 gemerkte radiofarmaca komen beschikbaar. Er zijn natuurlijk nog vele andere positron emitters maar deze vier vormen de basis in de dan bestaande PET centra. Door middel van dynamische scans, het meten van de concentratie in het bloed en het meten van eventuele metaboliëten is het mogelijk genoeg meetbare gegevens te krijgen om het stelsel van differentiaal vergelijkingen die het compartimenten model beschrijft op te lossen. Het

berekenen van functionele parameters als energie consumptie, doorbloeding, bloedvolume, eiwit synthese snelheid, receptor bezetting is mogelijk geworden.

Inmiddels zijn de cyclotrons ook verder ontwikkeld. In de tachtiger jaren komen medische cyclotrons op de markt, speciaal om de vier belangrijkste PET radionucliden te produceren. Deze machines zijn niet meer de kernfysische cyclotrons waarmee in de begintijd werd gewerkt maar speciaal ontworpen voor de radionucliden productie. Verdere ontwikkelingen met negatieve ionen bronnen hebben geleid tot de huidige generatie van compacte cyclotrons met een dubbele bundel extractie en een formidabele productie van radionucliden.

De vraag naar PET was relatief laag en bleef dat ook tot omstreeks 1995. Dan vinden er twee ontwikkelingen plaats van groot belang voor de invoering van de klinische toepassing van PET. De eerste ontwikkeling is de zogenaamde whole body scan. Door de patiënt eerst ^{18}F FDG toe te dienen en deze, na een inwerk periode van 60 tot 90 minuten, in stapjes door de PET scanner te halen is het mogelijk een totaal lichaamsbeeld op te bouwen en dan het hele lichaam te beoordelen op verhoogde opname van ^{18}F FDG. De tijd voor een whole body PET scan bedraagt ruwweg een uur. De tweede ontwikkeling is dat na een jarenlange strijd in de Verenigde Staten besloten wordt de oncologische ^{18}F FDG scan in het ziekenfonds pakket op te nemen. Dit resulteert wereldwijd in een snelle stijging van het aantal ^{18}F FDG whole body scans. Dit geldt ook voor Groningen, de 50 whole body ^{18}F FDG scans in 1995 stijgen naar 1600 scans in 2005. Wereldwijd neemt de installatie van PET scanners snel toe vanwege deze oncologische toepassing.

Omstreeks de eeuwwisseling komen Townsend en Nutt met het idee een PET en een CT te gaan combineren. De CT, in 1972 bedacht door Hounsfield en Cormac en beloond met de Nobelprijs in 1979, geeft de anatomie als een dichtheids verdeling in het lichaam weer. Door deze twee te combineren wordt anatomie en functie over elkaar gelegd. Deze fusie van beelden kan men natuurlijk ook achteraf proberen maar door weinige rigiditeit van het lichaam zal dit zeer moeilijk zijn. Het oorspronkelijke idee om de PET en de CT in hetzelfde vlak simultaan uit te voeren kon technisch niet gerealiseerd worden en de PET/CT wordt als een gecombineerde machine op de markt gebracht. De populariteit van deze hybride scanner is zodanig gestegen dat er nu bijna alleen PET/CT verkocht wordt en een PET scanner sec een zeldzaamheid is.

De situatie anno 2006

Waar staan we nu anno 2006 met de nucleaire beeldvormende technieken? Met open bronnen wordt in de nucleaire geneeskunde allerlei functies van het menselijk lichaam gemeten

gebruikmakend van de gamma camera als beeldvormend instrument, al dan niet in tomografische vorm (SPET) bedreven, en PET camera's. Voor de conventionele nucleaire geneeskunde zijn ^{99m}Tc gemerkte radiofarmaca het meest in gebruik terwijl bij de PET camera's FDG het meest gebruikte radiofarmacon is. Daarnaast zijn er hybride instrumenten als de PET/CT en sinds kort ook SPET/CT waar functie en anatomie worden gecombineerd. De eerste PET beelden in Nederland werden anno 1977 in Groningen gemaakt maar de eerste PET camera voor regulier patiënten onderzoek werd in 1991 met de opening van het PET-centrum in Groningen in gebruik genomen. Via drie PET camera's in 1997 zijn er aan het eind van 2006 zo'n 25 PET of PET/CT camera's in Nederland in gebruik terwijl er nog zo'n 10 te verwachten zijn in de nabije toekomst. Het aantal instituten dat zelf beschikt over een cyclotron voor de productie van radionucliden en de synthese van radiofarmaca is tot heden beperkt gebleven tot twee maar een uitbreiding is binnen een paar jaar te verwachten.

Toekomstige ontwikkelingen

Voor de toekomst van de conventionele nucleaire geneeskunde wordt veel verwacht van vaste stof detectoren voor gamma camera's. Dit heeft echter nog niet geresulteerd in een systeem met hetzelfde oppervlak als de huidige NaI gamma camera's. Het grote voordeel van de vaste stof detector is de veel betere energie resolutie waardoor er veel verstrooide straling buiten de beeldvorming wordt gehouden terwijl "dual isotope" beeldvorming veel beter mogelijk wordt. Voor de ruimtelijke resolutie heeft dit geen gevolgen want deze blijft bepaald worden door de collimator. Er zijn mathematische ontwikkelingen gaande waarin het "blurring" effect van de collimator deels wordt gecorrigeerd waardoor er een hogere ruimtelijke resolutie kan worden bereikt in de SPET reconstructie.

In navolging van de PET/CT zijn er ook SPET/CT systemen op de markt gekomen. Met de toenemende vraag uit de cardiologie zullen er geavanceerde CT systemen moeten worden gebruikt, net als bij de PET/CT, maar de vraag is dan of het niet beter is PET radiofarmaca te gebruiken in combinatie met een PET/CT.

De SPET/CT zal ook zijn waarde gaan bewijzen op het gebied beeld geleide therapie.

Op het gebied van μSPET voor muis en rat is een ontwikkeling gaande naar systemen met een resolutie van 300 μm en zelfs beter. Hierbij moet wel bedacht worden dat het bij μSPET gaat om een vergrotingstechniek, in principe een camera obscura, waardoor de omvang van het gebied en de hoeveelheid radiofarmacon in dat gebied een probleem kunnen worden.

In de ontwikkeling van de PET camera's moet men bedenken dat alle PET systemen tegenwoordig zijn uitgerust met LSO of LYSO als detector materiaal, een detector materiaal

dat snelle timing mogelijk maakt en waarmee de gedachte om “Time Of Flight” te gaan incorporeren in de beeldreconstructie weer opduikt. Immers door het tijdsverschil tussen twee detectoren te meten wordt de plaats van annihilatie in één keer bepaald en men hoeft dan niet meer projecties te meten en vanuit deze het beeld te reconstrueren zoals nu.

Te verwachten is ook dat axiale lengte van de PET camera zal toenemen waardoor er een hogere patiënten throughput mogelijk wordt. Bovendien is dit ook patiënt vriendelijker, immers de totale scan tijd zal beduidend korter kunnen worden.

Door gebruik te maken van een veel kleinere detector structuur is het mogelijk met μ PET systemen in rat en muis een veel betere ruimtelijk resolutie te verkrijgen. Dit zal ook zijn invloed hebben op humane systemen. Om deze resolutie dan ook op een grotere radius efficiënt mogelijk te maken zullen detector systemen met “Depth Of Interaction” weer in de belangstelling komen.

Een fundamentele beperking in ruimtelijke resolutie is de dracht van het positron. Voor koolstof-11 en fluor-18 is dit beperkt tot maximaal 1 mm maar voor andere radionucliden is dit groter. Door de gemiddelde dracht als een ruimtelijk invariante “blurring” functie in de reconstructie mee te nemen is het mogelijk hiervoor deels te compenseren.

De populariteit van de klinische PET in de laatste jaren was bijna volledig gelegen in de oncologie terwijl oorspronkelijk gedacht werd dat PET een grote rol zou spelen in de cardiologie. Deze oorspronkelijke gedachte ziet men nu weer terugkomen met het beschikbaar komen van een PET/CT waarbij de CT aan de cardiologische eisen moet voldoen. Met name in de Verenigde Staten is een stijging in de cardiologische PET/CT waarneembaar. Ook in Nederland ziet men deze gedachte veld winnen. Daarnaast is de verwachting dat er toch meer PET radiofarmaca dan ^{18}F FDG alleen op de commerciële markt zullen komen. Hierdoor zal de diagnostiek gebaseerd op PET een steeds belangrijker plaats gaan innemen in de nucleaire diagnostiek.

In een land als Japan is het gebruik van een ^{18}F FDG whole body PET scan als screenings scan niet ongebruikelijk. Dit begint nu ook in de Verenigde Staten ingang te vinden en zal ongetwijfeld ook in Europa opkomen, zie ook het gebruik van de CT en MRI als screenings scan bijvoorbeeld in de advertenties in de landelijke pers.

De PET/CT zal een grote rol gaan spelen in beeld geleide radiotherapie zowel voor tumor volume bepaling als voor de evaluatie van het effect van een therapie al gedurende de therapeutische sessies. Een adaptatie van de therapie is dan mogelijk. Radiotherapie is dan soms ook een belangrijke ondersteuner in de aanschaf van PET/CT systemen.

In het geval van proton of zware ionen therapie is het zelfs mogelijk de baan van de bundel en de energie depositie met een PET scanner vlak na de bestraling te bepalen. Met de laatste experimenten met het Philips cyclotron van het Kernfysisch Versneller Instituut in 1991 is dit in kunststoffen reeds aangetoond. En men kan nog een stap verder: voor de in vivo bepaling van de bundel positie heeft men op het Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt een speciaal PET systeem ontwikkeld.

Het gebruik van hybride systemen zal zich uitbreiden. Dat wil zeggen dat naast een PET/CT er een PET/MRI zal komen. In 1946 wordt Nuclear Magnetic Resonance, NMR, voor het eerst beschreven door Bloch en Purcell en zij krijgen hiervoor de Nobelprijs in 1952. Dankzij de intrinsieke spin van een aantal isotopen is het mogelijk in een magneetveld moleculaire structuren te bestuderen. Omstreeks 1970 komt het idee om, met behulp van magnetische gradienten en een frequentie gecodeerde uitlezing, de proton dichtheid in-vivo te gaan afbeelden. Lauterbur en Manfield krijgen hiervoor de Nobelprijs in 2003. Deze afbeeldingstechniek is nu onder de naam Magnetic Resonance Imaging, MRI, in bijna alle ziekenhuizen aanwezig. De uitlezing van de PET-detectoren met fotomultiplicator buizen kan niet in een magneetveld en zal dan gedaan worden door fotodioden die niet door het magneetveld beïnvloed worden. Te verwachten valt dat in 2007/2008 de eerste PET/MRI systemen beschikbaar zullen zijn. Hierbij moet aan een hersen PET systeem gedacht worden dat in een bestaande MRI geschoven kan worden. In een volgend stadium kan dan gedacht worden aan een whole body PET/MRI systeem.

Dit betekent dan ook dat de klinisch fysici, nu gespecialiseerd in de richtingen nucleaire geneeskunde, radiologie en radiotherapie, zich nadrukkelijker met elkaars specialisaties moeten gaan bemoeien, kortom er zal een kruisbestuiving moeten plaats vinden. Dit zal ongetwijfeld ook gelden voor de betrokken medische specialismen.

U begrijpt natuurlijk dat deze translationele processen uitstekend beschreven kunnen worden met: Biomedische Technologie, in het bijzonder Nucleaire Geneeskunde en PET.

Onderwijs en opleiding

In de ziekenhuizen in Nederland zijn omstreeks 250 fysici werkzaam als klinisch fysicus. Deze fysici hebben een post initiële opleiding van vier jaar gevolgd conform de eisen van de in 1973 opgerichte Nederlandse Vereniging van Klinisch Fysica. Inmiddels is deze beroepsgroep binnen de BIG gebracht. Kijkend naar de omvang en leeftijdsopbouw van deze beroepsgroep en de toenemende vraag, zoals onder andere verwoord in de eindrapportage “Techniek met Zorg” van de commissie Technologie, Zorg en Opleidingen, valt er een tekort

aan klinisch fysici te verwachten. Op de universiteiten is er al een aantal jaren aandacht voor de Biomedische Technologie. In Groningen was het binnen de opleiding Technische Natuurkunde mogelijk BMT colleges te volgen en een aantal klinisch fysici gaven in dit kader colleges aan studenten Technische Natuurkunde. Door hun keuze van colleges, stages en afstudeeronderzoek kunnen deze studenten zelfs in aanmerking komen voor een korting in hun opleidingsduur in de klinische fysica. Dit is ook conform de wensen van de Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra die in het algemeen een verkorting van post initiële opleidingen in de beta-vakken in de geneeskunde nastreeft. De Faculteit van Wiskunde en Natuurwetenschappen heeft in zijn reorganisatie de mogelijkheden van de BMT colleges laten vervallen. Binnen de Levenswetenschappen is echter een BMT variant met voldoende aandacht voor de wiskunde en natuurwetenschappen ingericht zodat de weg via de Biomedische Technologie naar de klinische fysica naar verwachting open blijft. Ik verwacht dat deze variant, in 2006 van start gegaan, in de komende jaren verder zal opbloeien.

Dankwoord

Tenslotte, een kort dankwoord is hier op zijn plaats. Ik wil graag het College van Bestuur van deze universiteit, de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Groningen en het bestuur van de Jan Kornelis de Cock Stichting danken voor het in mij gestelde vertrouwen, blijkend uit mijn benoeming. Tevens wil ik de directie van het Kernfysisch Versneller Instituut, met name de Hoogleraar Siemssen, en de medewerkers van het KVI danken voor de gastvrije inwoning en de facilitaire mogelijkheden in de periode van 1974 tot 1991 om Positron Emissie Tomografie in Groningen en daarmee ook in Nederland mede op te bouwen.

Ik heb gezegd.

Afkortingen

BGO	Bismutgermetaat, detector materiaal
BMT	Biomedische Technologie
CT	Computer Tomografie, Tomografische Röntgen techniek
FDG	¹⁸ F-fluoro-desoxyglucose
LSO	Lutetium-orthosilicaat, detector materiaal
LYSO	Lutetium-Yttrium-orthosilicaat, detector materiaal
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NaI	Natrium-Iodide, detector materiaal
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PET	Positron Emissie Tomografie
SPET	Single Photon Emissie Tomografie