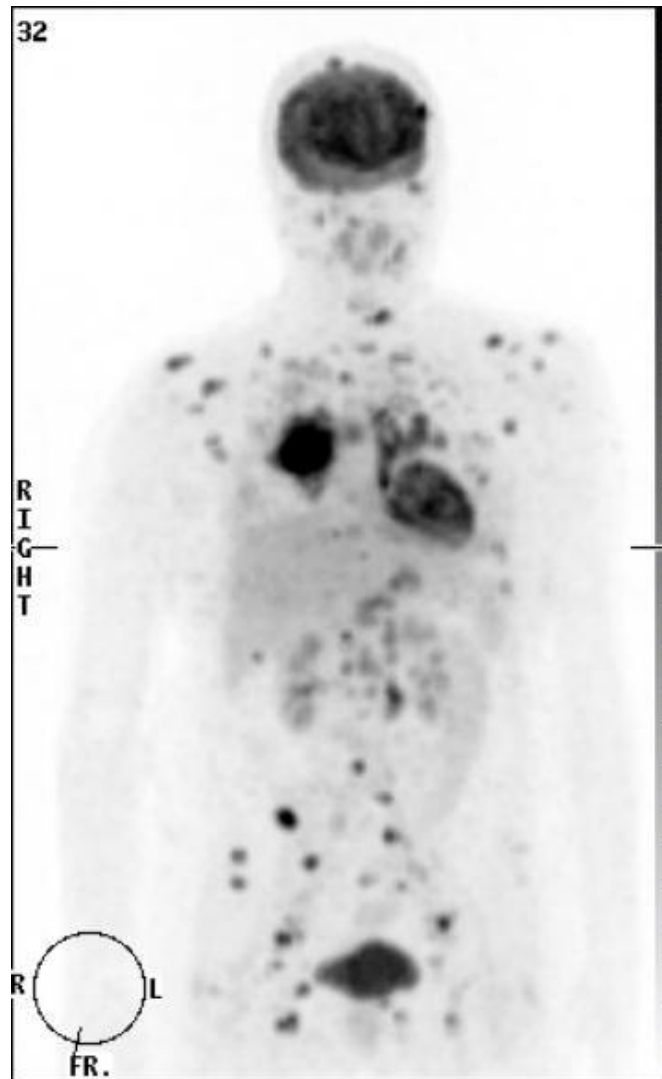


Kwantificatie van de ^{18}F -FDG-uptake in het longparenchym bij sarcoïdosepatiënten



Afstudeerproject HBO-Medische Beeldvorming en Radiotherapeutische Technieken
Fontys Paramedische Hogeschool
Eindhoven, mei 2007
Maaïke van den Berg
Roy van Cauter

Voorwoord

Dit afstudeerproject is uitgevoerd in opdracht van de HBO-opleiding Medische Beeldvorming en Radiotherapeutische Technieken aan de Fontys Hogeschool te Eindhoven.

Ons afstudeerproject wilden wij beiden graag uitvoeren binnen het vakgebied van de Nucleaire Geneeskunde. In het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein wordt uitgebreid onderzoek gedaan naar sarcoïdose en het gebruik van Fluor-18 Deoxyglucose (^{18}F -FDG) PET bij dit ziektebeeld. De mogelijkheid was er om hier onze afstudeeropdracht uit te voeren en daar zijn we met groot enthousiasme in maart 2007 aan begonnen.

Dit onderzoek beschrijft de kwantificatie van ^{18}F -FDG-uptake in het longparenchym bij sarcoïdosepatiënten: gecorreleerd met de longfunctie en bloedwaarden.

Dit project maakt deel uit van het promotieonderzoek van Ruth Keijsers, werkzaam op de afdeling Nucleaire Geneeskunde.

Graag willen we de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein bedanken voor hun medewerking en goede begeleiding tijdens ons afstudeerproject.

In het bijzonder willen wij bedanken:

- R. Keijsers, AIOS nucleaire geneeskunde
- Dr. L. Romijn, klinisch fysicus
- E. Theunissen, medisch fysisch technicus
- Dr. F. Verzijlbergen, nucleair geneeskundige

Tevens bedanken wij C. Bauduin van Nuclear Diagnostics voor al haar inzet en hulp met het HERMES-programma bij ons afstudeerproject.

Ook J. Los-Graafland willen wij graag bedanken voor de begeleiding vanuit de opleiding tijdens ons afstudeerproject.

Maike van den Berg
Roy van Cauter

Samenvatting

Sarcoïdose, ofwel de ziekte van Besnier-Boeck Schaumann is een inflammatoire ziekte waarbij vrijwel alle organen in het lichaam aangetast kunnen worden. De ziekte wordt veroorzaakt door een verhoogde werking van het immuunsysteem. In 90% van de gevallen wordt de ziekte gelokaliseerd in de longen. Met name het mediastinum en de hili zijn dan aangedaan. In de meeste gevallen verdwijnen de granulomen na verloop van tijd spontaan, soms blijven ze aanwezig of ontstaan er telkens nieuwe granulomen. In dat geval kan de ziekte jaren blijven bestaan.

Op dit moment is de SUV-waarde een belangrijke parameter om de mate van sarcoïdoseactiviteit te bepalen. De SUV-waarde geeft echter alleen de pixel met de hoogste pixelwaarde binnen een ROI weer. Wanneer je de totale hoeveelheid activiteit in het gehele longvolume kunt bepalen zou er een beter beeld van de ziekteactiviteit kunnen ontstaan.

De onderzoeksgroep bestaat uit achttien patiënten die allemaal twee of meer ^{18}F -FDG PET-scans hebben gehad, met de indicatie sarcoïdose. Dit aantal is zo klein doordat niet iedere scan geschikt is voor het uitwerkprogramma, waardoor deze geëxclueerd zijn.

Het volume van het longparenchym wordt bepaald, zodat de totale hoeveelheid opgenomen ^{18}F -FDG in de longen gemeten kan worden. De onderzoeken zijn uitgewerkt via het HERMES-programma. Allereerst wordt door middel van de transmissiebeelden het longvolume berekend, waarna met behulp van de toegediende activiteit de ratio bepaald kan worden. Deze ^{18}F -FDG ratio zal worden gecorreleerd aan de longfunctie, serumwaarden ACE en s-IL2R.

Uit het onderzoek kan geconcludeerd worden dat de methode van tekenen betrouwbaar is, maar niet adequaat. De Intra- en Inter-Observer Variability zijn betrouwbaar in de Region Growing methode. Echter, het programma is onvoldoende in staat om overal de juiste begrenzing van de region te bepalen en daardoor niet betrouwbaar om te gebruiken ter bepaling van de hoeveelheid activiteit in het longparenchym.

Wij zijn van mening dat het gebruik van de masking tool in het HERMES-programma onvoldoende betrouwbaar is bij alleen een PET systeem. Dit probleem zou wellicht opgelost kunnen worden met het gebruik van een gecombineerde PET/CT scan, aangezien de contour van de longen dan exact kan worden gedefinieerd.

Vervolgonderzoek is echter nodig om vast te stellen dat volumemetingen in een PET/CT scan wel adequaat kunnen worden uitgevoerd en op die manier de totale hoeveelheid activiteit in het longparenchym bij sarcoïdosepatiënten kan worden bepaald.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	Blz. 4
Inleiding	Blz. 6
Hoofdstuk 1: Sarcoïdose	Blz. 7
1.1 Inleiding.....	Blz. 7
1.2 Etiologie.....	Blz. 7
1.3 Epidemiologie.....	Blz. 7
1.4 Symptomen.....	Blz. 8
1.5 Stellen van de diagnose.....	Blz. 8
1.6 ⁶⁷ Ga-scintigrafie.....	Blz. 10
Hoofdstuk 2: Bloedonderzoek	Blz. 11
2.1 Angiotensin-Converting Enzyme (ACE).....	Blz. 11
2.2 Soluble-Interleukine 2-receptor (s-IL2R).....	Blz. 11
Hoofdstuk 3: Longfunctieonderzoek	Blz. 13
3.1 Standaardisatie van longfunctiegegevens.....	Blz. 13
3.2 Referentiewaarden.....	Blz. 13
3.3 Diffusiecapaciteit.....	Blz. 13
3.4 Ventilatieonderzoek.....	Blz. 14
3.5 Volumecorrectie.....	Blz. 14
3.6 Longfunctie en sarcoïdose.....	Blz. 15
Hoofdstuk 4: Broncho-alveolaire Lavage (BAL)	Blz. 16
4.1 Techniek van de BAL-test.....	Blz. 16
4.2 Interpretatie van de resultaten van een BAL-test in relatie tot sarcoïdose	Blz. 16
Hoofdstuk 5: Behandeling van Sarcoïdose	Blz. 18
5.1 Corticosteroïden.....	Blz. 18
5.2 Methothrexaat.....	Blz. 19
5.3 Cyclofosfamide.....	Blz. 19
5.4 Infliximab.....	Blz. 19
5.5 Hydroxychloroquine	Blz. 19
Hoofdstuk 6: PET en Sarcoïdose	Blz. 21
6.1 Beeldvorming bij PET.....	Blz. 21
6.1.1 Transmissiescan.....	Blz. 21
6.1.2 Emissiescan.....	Blz. 21
6.1.3 ¹⁸ F-FDG.....	Blz. 21
6.2 ¹⁸ F-FDG PET-scan bij sarcoïdosepatiënten	Blz. 22
6.2.1 Voorbereiding.....	Blz. 22
6.2.2 De Scan.....	Blz. 22
6.2.3 Beeldherkenning.....	Blz. 22
6.2.4 SUV-waarde.....	Blz. 23

Hoofdstuk 7: Opzet van het onderzoek	Blz. 24
7.1 Achtergrond van het onderzoek	Blz. 24
7.2 Aanleiding van het onderzoek	Blz. 24
7.3 Doel van het onderzoek	Blz. 24
7.4 Probleemstelling	Blz. 24
7.5 Onderzoekspopulatie	Blz. 24
7.6 Methode van onderzoek	Blz. 24
Hoofdstuk 8: Bepaling Longvolume	Blz. 26
8.1 'Transverse Inverse'	Blz. 26
Hoofdstuk 9: Multi Modality	Blz. 27
9.1 Region Growing	Blz. 27
9.1.1 <i>Seed point</i>	Blz. 27
9.1.2 <i>Limit point</i>	Blz. 27
9.2 Eén beeld (1beeld)	Blz. 28
9.3 Emissiebeelden * 1beeld	Blz. 28
Hoofdstuk 10: Berekenen Ratio	Blz. 30
Hoofdstuk 11: Resultaten	Blz. 31
11.1 Intra- en Inter-Observer Variability	Blz. 31
11.1.1 <i>De Intra-Observer Variability</i>	Blz. 31
11.1.2 <i>De Inter-Observer Variability</i>	Blz. 31
11.2 Controlegroep	Blz. 32
11.3 Onderzoekspopulatie	Blz. 33
11.4 Correlatie	Blz. 33
Conclusie en Aanbevelingen	Blz. 34
Literatuurlijst	Blz. 35
Bijlagen	Blz. 37
Bijlage I: Theorie PET algemeen	
Bijlage II: Protocol afdeling en Koolhydratenarm dieet	
Bijlage III: Volume Display V2	
Bijlage IV: Total counts longen bepalen met behulp van transmissiebeeld	
Bijlage V: Intra- en Inter-Observer Variability – Multi Modality	
Bijlage VI: Resultaten Uitwerkingen	

Inleiding

Sarcoïdose is een granulomateuze ontstekingsziekte en kan in elk orgaan voorkomen. In 90% van de patiënten zijn de longen aangedaan.

^{18}F -FDG PET lijkt een belangrijke rol te kunnen gaan spelen in de bepaling van sarcoïdoseactiviteit in de longen. Bij patiënten met actieve ziekte in de longen is er een verhoogde opname van ^{18}F -FDG in het longparenchym. De hypothese is dat de mate van opname van ^{18}F -FDG in dit longparenchym correleert met de mate van ziekteactiviteit. Dit zal terug te zien zijn in een afgenomen longfunctie en gestegen serumwaarden ACE en s-IL2R.

Op dit moment is de SUV-waarde in het St. Antonius ziekenhuis een belangrijke parameter om de mate van sarcoïdoseactiviteit te bepalen. De SUV-waarde geeft echter alleen de maximale pixelwaarde binnen een ROI. Wanneer de totale hoeveelheid activiteit in het gehele longvolume bepaald kan worden ontstaat er een beter beeld van de ziekteactiviteit.

Doel van de studie is te kijken of de ratio (^{18}F -FDG-uptake in het longparenchym / totale toegediende dosis) een verband laat zien met longfunctie en serumwaarden. Dit wordt herhaald in een tweede en eventueel derde ^{18}F -FDG PET die is verricht nadat de patiënt behandeld is met immunosuppressiva.

Dit onderzoek wordt begonnen met een theoretisch gedeelte, waarna een beschrijving van de onderzoeksmethode volgt, met als afsluiting de conclusies en aanbevelingen.

Als probleemstelling voor dit project geldt:

Kwantificatie van ^{18}F -FDG-uptake is een maat voor de sarcoïdoseactiviteit in het longweefsel en heeft daarmee ook een prognostische betekenis.

Klopt deze hypothese?

Om deze probleemstelling te kunnen beantwoorden is gebruik gemaakt van een aantal onderzoeksvraagstellingen:

- Wat is de relatie tussen de berekende ratio en de 1^e en 2^e FDG PET scan?
- Wat is de relatie tussen de berekende ratio en de serumwaarden?
- Wat is de relatie tussen de berekende ratio en de longfunctie?
- Wat is de intra- en inter-observer variability van de berekende ratio's?
- Welke gevolgen heeft de gevonden ratio voor de keuze in behandeling?
- Welke gevolgen heeft de gevonden ratio voor eventuele nabehandeling?

Naar aanleiding van de vraagstellingen willen we kijken of deze onderzoeksmethode geschikt is om te kijken naar de sarcoïdoseactiviteit in de longen.

Hoofdstuk 1: Sarcoïdose

1.1 Inleiding ⁽²²⁾

Sarcoïdose, ofwel de ziekte van Besnier-Boeck Schaumann (genoemd naar de ontdekkers ervan) is een inflammatoire ziekte waarbij vrijwel alle organen in het lichaam aangetast kunnen worden. De ziekte wordt veroorzaakt door een verhoogde werking van het immuunsysteem, doordat het immuunsysteem door een tot nu toe onbekende prikkel wordt gestimuleerd. De immunologische respons op deze prikkel leidt tot granuloomvorming, waarbij deze granulomen kunnen ontstaan in alle organen. Een granuloom bestaat uit verschillende soorten witte bloedcellen die zich ophopen, ook wel pseudo-tuberkels genoemd. De granulomen zijn opgebouwd rond een centrale necrose waar omheen de ontstekingscellen zich gaan rangschikken. De diagnose sarcoïdose wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van dergelijke granulomen, klachten van de patiënt en het uitsluiten van andere ziekten die ook granulomen kunnen veroorzaken zoals tuberculose.

In 90% van de gevallen wordt de ziekte gelokaliseerd in de longen. Met name het mediastinum en de hili zijn dan aangedaan. In de meeste gevallen verdwijnen de granulomen na verloop van tijd spontaan, soms blijven ze aanwezig of ontstaan er telkens nieuwe granulomen. In dat geval kan de ziekte jaren blijven bestaan. Wanneer granulomen genezen kan er littekenweefsel voor in de plaats komen. De aanwezigheid van vele granulomen, al dan niet in combinatie met littekenweefsel, kan leiden tot stoornissen in de functie van de betreffende organen, zoals bijvoorbeeld de longen. Dit kan dan de oorzaak zijn van het ontstaan van klachten zoals kortademigheid.

1.2 Etiologie ⁽²⁴⁾

Het is niet precies bekend waardoor sarcoïdose wordt veroorzaakt, maar het is het meest waarschijnlijk dat het ontstaat door een combinatie van factoren. Sommige onderzoekers suggereren dat het door een bacterie, virus of een chemische prikkel ontstaat. Daarnaast is het mogelijk dat bepaalde genetische aanleg het immuunsysteem er toe aanzet om ontstekingen te veroorzaken.

Het is wel een feit dat de kans dat mensen de ziekte ontwikkelen groter is wanneer de ziekte in de familie voorkomt, waardoor de genetische aanleg een zekere rol lijkt te spelen. Onderzoekers hebben echter het gen dat de sarcoïdose veroorzaakt nog niet ontdekt, maar men denkt dat er meer dan één gen bij betrokken is.

1.3 Epidemiologie ^(24,28)

Sarcoïdose is een ziekte die mensen over de gehele wereld kan treffen. De ziekte kan mensen van alle leeftijden, elk ras en elk geslacht treffen. Over het algemeen wordt de ziekte waargenomen bij volwassenen tussen de twintig en veertig jaar. In de Scandinavische landen en Japan is een tweede piek te zien bij vrouwen boven de vijftig jaar:

- In de Verenigde Staten komt de ziekte vooral voor bij Afro-Amerikanen en Europeanen van vooral Scandinavische afkomst.
- Afro-Amerikanen lopen een risico van ongeveer twee procent om de ziekte te krijgen.
- De meeste studies naar deze ziekte suggereren dat er een hogere kans bestaat dat vrouwen de ziekte krijgen.

In de meeste etniciteiten komt de ziekte meestal voor in de longen. Maar bij Afro-Amerikanen komt sarcoïdose vooral voor in de ogen (chronische uveïtis), bij Noord-Europeanen in de huid en bij Japanners in de ogen en het hart.

1.4 Symptomen ^(22,28)

Sarcoïdose presenteert zich vaak met aspecifieke symptomen als vermoeidheid en algehele malaise, koorts, gewichtsverlies en nachtzweeten.

Verder zijn de klachten afhankelijk van het orgaan waarin de ziekte zich presenteert.

Als bijvoorbeeld de longen zijn aangetast geeft dit klachten zoals hoesten, dyspnoe en/of pijn op de borst. Aantasting van de spieren kan leiden tot spierpijn, stramheid en uiteindelijk tot krachtsverlies. In onderstaand overzicht (Tabel 1.1) wordt een indicatie gegeven van het voorkomen van sarcoïdose in een orgaan of weefsel.

Tabel 1.1: Frequentie van voorkomen van sarcoïdose in de verschillende organen ⁽²²⁾

<i>Orgaan/weefsel</i>	<i>Frequentie van voorkomen</i>
Longen	> 90%
Lymfeklieren	70%
Ogen	25-63%
Lever	21-70%
Nieren	15-40%
Milt	40%
Zenuwstelsel inclusief de hersenen	3-5%
Gewrichten	25-38%
Skelet	5%
Spieren	50-80%
Neus	4%
Hart	15-40%
Huid	40-50%

Bij sarcoïdose worden niet alle organen of weefsels even vaak aangetast. Vooral de hoge frequentie waarmee de longen en het lymfestelsel worden getroffen valt hierbij op.

1.5 Stellen van de diagnose ^(13,19,22,23,24)

De diagnose sarcoïdose wordt gesteld op basis van histologie, klachten van de patiënt en het uitsluiten van ziekten die ook granuloomvorming geven, zoals tuberculose of maligne lymfomen.

Met behulp van een thoraxfoto kan pulmonale sarcoïdose worden ingedeeld in vijf stadia:

- Stadium 0: normale thoraxfoto
- Stadium 1: vergrote lymfeklieren zonder afwijkingen in de longen
- Stadium 2: vergrote lymfeklieren plus infiltratie in de longen
- Stadium 3: infiltratie in de longen, zonder vergrote lymfeklieren
- Stadium 4: tekenen van fibrose in de longen

Andere onderzoeken die gedaan worden voor het ondersteunen van de diagnose sarcoïdose zijn:

- Lichamelijk onderzoek: Hierbij wordt vooral gekeken naar specifieke symptomen die op sarcoïdose kunnen wijzen zoals rode verhevenheden in de huid, opgezwollen lymfeklieren, gewrichtsafwijkingen of rode ogen.
- Bloedonderzoek: Bij dit onderzoek wordt het level van verschillende proteïnen gemeten, zoals het “angiotensin convertend enzyme” (ACE). Dit enzym is betrokken bij immunologische activiteiten zoals het stijgen van de calciumlevels. ACE wordt gemaakt door de cellen in de granulomen, desondanks hoeven de ACE-levels niet verhoogd te zien bij deze ziekte. Bij het bloedonderzoek kunnen ook de lever, nieren en het beenmerg gecontroleerd worden op abnormale waarden die door de sarcoïdose veroorzaakt kunnen worden.
- Onderzoek van de longfunctie (blaastest): Longfunctietesten worden uitgevoerd om de ontwikkeling van de ziekte in de longen te kunnen controleren. Deze testen zijn veilig en makkelijk uit te voeren. Bij longfunctioneel onderzoek wordt er gebruik gemaakt van een spirometer waarbij gemeten wordt hoe snel een persoon de lucht uit zijn longen kan blazen na eerst diep ingeademd te hebben. De waarde van deze test zal lager zijn, naarmate de ontstekingen en fibrose ernstiger zijn. Ook kan de totale longcapaciteit zijn afgenomen bij patiënten met fibrose, wat eveneens terug te meten is met longfunctioneel onderzoek. Andere longtesten kijken naar de diffusie en de doorbloeding van de longen. Bij sarcoïdose is het voor de longen moeilijker om zuurstof te vervoeren door de bloedsomloop. Met een pulse oximeter, die geplaatst wordt op een vinger, kan de longarts kijken naar het zuurstofniveau in het bloed. Hierbij wordt ook bloed uit de slagader in de pols gehaald; hoe beter de longen werken, des te meer zuurstof de arteriën kunnen opnemen en vervoeren. (zie ook hoofdstuk 3)
- High Resolution CT-scan van de longen: Met een HRCT-scan krijgt men een beter beeld van de longen dan bij een conventionele thoraxfoto. Een HRCT-scan kan worden uitgevoerd om te kijken hoezeer de thorax en met name het longparenchym zijn aangetast door de sarcoïdose. Ze worden niet standaard uitgevoerd bij de diagnosticering van deze ziekte, maar zijn wel heel specifiek in het geval het wel nodig is, bijvoorbeeld wanneer de patiënt bloed begint op te hoesten.
- Bronchoscopie: Een bronchoscopisch onderzoek is een onderzoek waarbij de longarts in de luchtwegen kan kijken. Dit gebeurt via een bronchoscoop, een kijkinstrument, waarmee via een dunne slang en een lens of een kleine videocamera de luchtwegen worden onderzocht. Bovendien kunnen met behulp van dit kijkinstrument kleine stukjes weefsel uit de luchtwegen worden weggenomen.
- Broncho-Alveolaire lavage (BAL): Ook wel longspoeling genoemd. Hierbij wordt via een dunne slang gekeken in de longen, waarbij een kleine hoeveelheid vloeistof in de longen wordt gespoten en meteen daarna weer opgezogen. In die vloeistof zitten de longcellen die in een laboratorium worden onderzocht. Er wordt gekeken of de cellen een patroon hebben waarmee kan worden bewezen dat deze passen bij sarcoïdose.
- Biopsie: Bij een biopsie wordt een klein stukje weefsel (biopt) weggenomen voor onderzoek. In het geval van sarcoïdose in de longen wordt dit vaak uit de hilus gehaald. Het biopt wat uit de hilus is gehaald wordt opgestuurd naar het laboratorium voor verder onderzoek. Hier wordt gekeken of in het longweefsel typische granulomen zichtbaar zijn.

Wanneer de sarcoïdose is aangetoond zullen de andere organen ook onderzocht moeten worden om te kijken hoever de sarcoïdose zich al heeft uitgebreid. Welke onderzoeken

gedaan worden hangt af van de klachten van de patiënt. Op de nucleaire geneeskunde wordt doorgaans nog een ^{67}Ga -scintigrafie (^{67}Ga) vervaardigd. Hierbij verkrijgt men een indruk van de activiteit van de ziekte in het gehele lichaam.

1.6 ^{67}Ga -scintigrafie⁽²⁾

^{67}Ga -citraat wordt onder andere opgenomen in ontstekingsweefsel en granulomen. Galliumscintigrafie toont dan ook bij het merendeel van de patiënten met sarcoïdose een verhoogde opname van radioactiviteit in de longen, met name in het mediastinum en de hili. De hoogte van stapeling is een maat voor de activiteit van de ziekte en kan dus gebruikt worden voor follow-up van de ziekte (zie Fig. 1.1).

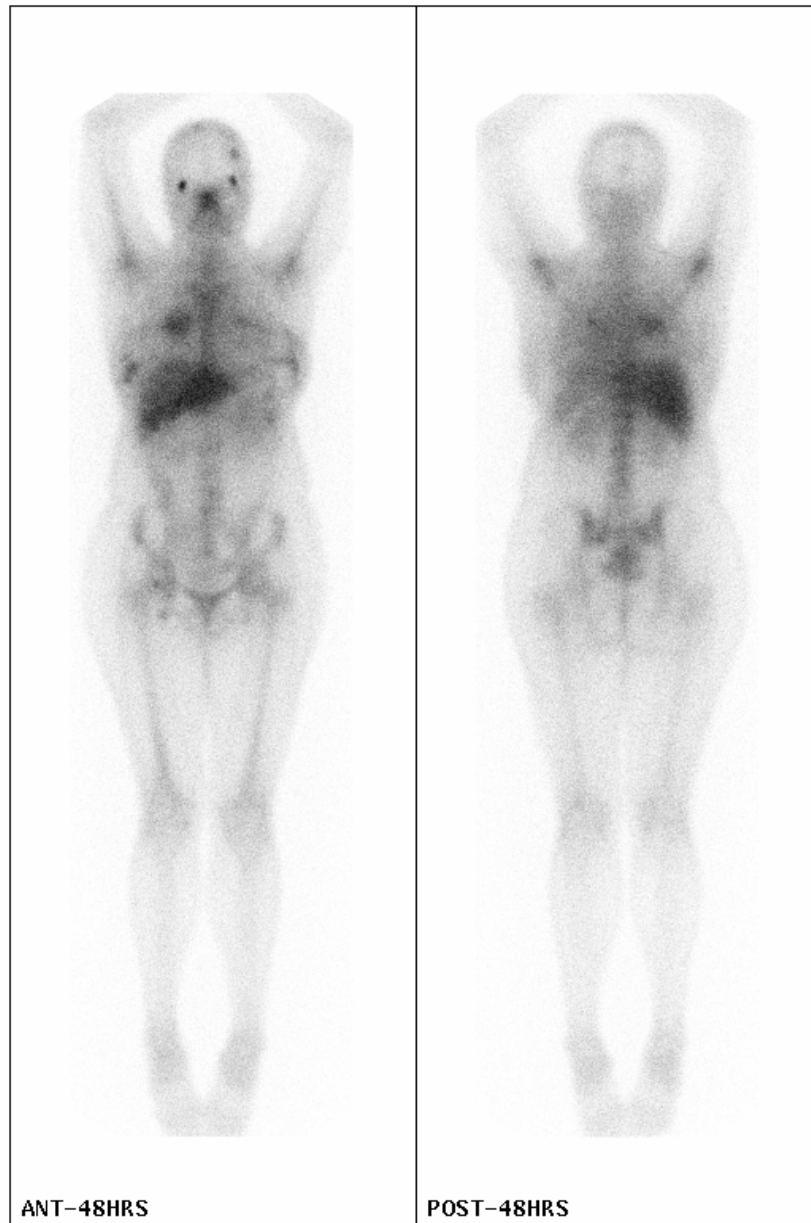


Fig. 1.1: ^{67}Ga -scintigrafie met verhoogde opname in schedel, longen en rechter lies passend bij sarcoïdose.

In dit hoofdstuk is in grote lijnen de diagnosticering van sarcoïdose beschreven. In de volgende hoofdstukken wordt dieper ingegaan op verschillende onderzoeken die een rol spelen bij de follow-up van de ziekte.

Hoofdstuk 2: Bloedonderzoek

Bloedonderzoek is belangrijk voor de diagnosticering en follow-up van sarcoïdose. Hierbij wordt vooral gekeken naar de ACE en de s-IL2R.

2.1 Angiotensin-converting enzyme (ACE) ^(26,31)

ACE is een exopeptidase. Dit is een enzym dat de verwijdering van aminozuren aan het einde van de polypeptideketen versneld.

De ACE heeft twee belangrijke functies:

- het versneld de omzetting van angiotensine I in angiotensine II, wat vaatvernauwend werkt
- het is betrokken bij de afbraak van bradykinine, wat vaatverwijdend werkt.

ACE heeft dus veel invloed op de regulatie van de bloeddruk.

ACE wordt gemaakt in de epitheliale cellen van de granulomen en in alveolaire macrofagen. ACE is veruit de meest uitgevoerde laboratoriumtest wat betreft sarcoïdose. ACE heeft een sensitiviteit van ongeveer 57% en een specificiteit van 90%. ACE-waarden zijn hoger bij actieve sarcoïdose, dan wanneer de ziekte inactief is en zijn vaak normaal in de eerste maanden wanneer de ziekte acuut is en gepaard gaat met erythema nodosum.

Bij de meting van de ACE in het bloed wordt onderscheidt gemaakt tussen mannen en vrouwen wat betreft normaalwaarden, daarnaast is de ACE ook in te delen volgens drie genotypen (I/I, I/D en D/D) die ook weer eigen normaalwaarden hebben (zie Tabel 2.1).

Tabel 2.1: Normaalwaarden ACE-meting

Geslacht	ACE in bloed	Eenheid in U/I (norm. 12-68)
M	ACE I/I	10-43
V	ACE I/I	2-51
M	ACE I/D	14-70
V	ACE I/D	17-53
M	ACE D/D	28-84
V	ACE D/D	16-82

2.2 soluble-Interleukine 2 receptor (s-IL2R) ^(21,27,30)

IL-2 behoort tot de familie van moleculen die de groei en functie van verschillende typen lymfocyten controleren. Het betreft een immunoproteïne dat geproduceerd wordt in de T-cellen. IL-2 heeft effect op de proliferatie, differentiatie en activiteit van verschillende immuunsysteemcellen, waaronder T-cellen, B-cellen en 'natural killer'-cellen (NK-cellen). IL-2 is een groeifactor voor T-cellen; ze zetten de T-cellen aan om zich te vermenigvuldigen.

Bij de ziekte sarcoïdose worden monocyten en alveolaire macrofagen geactiveerd en spelen een grote rol bij de ontwikkeling van deze ziekte. Ook B-lymfocyten en NK-cellen lijken een rol te spelen bij de ontwikkeling van sarcoïdose. NK-activiteit is vaak verhoogd bij patiënten met sarcoïdose en gezien het feit dat IL-2-receptoren zich op het oppervlak van de NK-cellen bevinden, is de waarde van IL-2 een betrouwbare index voor de activiteit van de ziekte.

Soluble-Interleukine 2 receptor-waarden zijn significant hoger bij patiënten bij een actieve sarcoïdose dan bij patiënten met de inactieve ziekte. Daarom is het een waardevolle waarde voor het in beeld brengen van de activiteit van de sarcoïdose.

Hoofdstuk 3: Longfunctieonderzoek

Het longfunctieonderzoek bestaat voornamelijk uit de bepaling van de longinhoud, de hoeveelheid lucht die maximaal in- en uitgeademd kan worden, de hoeveelheid lucht die maximaal in één seconde uitgeademd kan worden en de snelheid waarmee ingeademde zuurstof aan het bloed wordt doorgegeven.⁽³⁾

3.1 Standaardisatie van longfunctiegegevens^(3,4)

Tabel. 3.1: Verklaring gegevens longvolumes en gaswisseling⁽³⁾

Statische volumes	
VC IN	Vitale capaciteit: de inspiratoire VC wordt hiermee bedoeld, dit is de maximale hoeveelheid gas, die na een langzame maximale expiratie kan worden ingeademd.
TLC-He	Totale longcapaciteit: het totale volume gas in de longen aan het einde van een maximale inspiratie.
Dynamische volumes	
FEV1	Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde: de maximale hoeveelheid gas die na maximale inspiratie kan worden uitgeademd in de eerste seconde na het begin van de uitademing.
FVC	Geforceerde vitale capaciteit: het volume dat wordt uitgeademd tijdens een geforceerde uitademing beginnend bij een volledige ademhaling tot maximale uitademing.
Gaswisseling	
TL,CO/sb	Transferfactor (diffusiecapaciteit) voor een CO-mengsel. De meting gebeurt veelal door de “single breath”-methode (sb).

3.2 Referentiewaarden⁽⁴⁾

Bij gezonde personen worden de absolute waarden van de meeste longfunctie-indices mede bepaald door variabelen, zoals lengte en gewicht. De lichaamsafmeting heeft de belangrijkste invloed op de longvolume-afhankelijke indices. Verder heeft de leeftijd een effect: de meeste indices nemen toe tot ongeveer het achttiende levensjaar, blijven daarna constant tot ongeveer het vijfentwintigste levensjaar en met de veroudering vertonen ze een progressieve achteruitgang. Tevens zijn de meeste longfunctiewaarden afhankelijk van het geslacht en etnische afkomst.

3.3 Diffusiecapaciteit^(4,9)

Per definitie is de diffusiecapaciteit een bepaling van de opnamesnelheid van koolmonoxide (CO) uit de ademplucht. In de praktijk gebeurt de meting hoofdzakelijk met het gas CO (TL,CO) omdat dat diffusiekenmerken bezit die zeer gelijkend zijn met die van zuurstof. Dit maakt de meting van de TL,CO veel eenvoudiger doordat er zich praktisch geen CO in het gemengd-veneus bloed bevindt, waardoor de capillaire concentratie niet gemeten hoeft te worden. Voor de meting van de TL,CO bestaan drie technieken, maar de meest gebruikte techniek is de “single breath-methode”.

De “single breath-methode” is voor klinische doeleinden de meest gebruikte methode. De patiënt ademt een CO-mengsel snel in, en houdt op dat niveau tien seconden de adem in (in deze periode diffundeert CO naar het bloed). Daarna ademt de patiënt snel uit waarbij een

monster van het alveolaire gas wordt opgevangen. Bij gezonde personen in rust bedraagt de TI,CO met deze methode $20\text{--}45\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mmHg}$ of $6,5\text{--}15\text{mmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kPa}^{-1}$. De waarden nemen toe met de lengte en nemen af met de leeftijd en zijn bij vrouwen iets lager dan bij mannen. Resultaten die meer dan 25% van de referentiewaarden afwijken, worden als pathologisch beschouwd.

Theoretisch kan bij deze methode een ongelijkmatigheid van volume-diffusieverhoudingen tijdens inspiratoire apnoe ontstaan. Om betrouwbare resultaten te verkrijgen is echter een goede medewerking van de patiënt vereist (snelle in- en uitademing) en een VC van minstens één liter.

3.4 Ventilatieonderzoek ⁽⁴⁾

Een nuttige, maar eenvoudige longproef is het meten van de geforceerde expiratie. Een spirometer registreert de maximale inademing en de daaropvolgende snelle, krachtige en volledige uitademing. Het in de eerste seconde uitgeademde volume wordt het 'forced expiratory volume (FEV1)' genoemd, ofwel de expiratoire secondewaarde. Het totale uitgeademde volume is de geforceerde vitale capaciteit (FVC). Normaal is het FEV1 ongeveer 80% van de FVC; deze verhouding wordt het éénsecondenpercentage genoemd. Bij patiënten met een longziekte kun je twee verschillende algemene patronen onderscheiden. Bij restrictieve ziekten, zoals longfibrose, zijn zowel FEV1 als FVC verlaagd, maar kenmerkend is dat het éénsecondenpercentage normaal of toegenomen is. Bij obstructieve aandoeningen, zoals asthma bronchiale, is het FEV1 veel sterker verlaagd dan de FVC, waardoor het éénsecondenpercentage ook lager is.

Tijdens de test wordt twee keer gemeten. Het verschil mag maximaal 10% zijn. Een afwijking van 20% van de voorspelde waarden is nog aanvaardbaar.

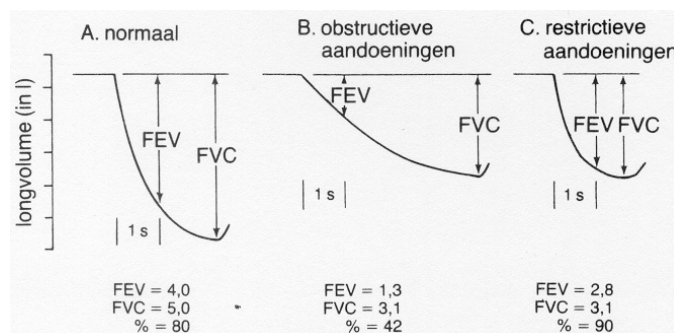


Fig. 3.2: Meting van het geforceerde expiratie volume (FEV) en de geforceerde vitale capaciteit (FVC) ⁽⁸⁾

3.5 Volumecorrectie ⁽⁸⁾

De waarde van een aantal longfunctieparameters wordt beïnvloed door factoren die onafhankelijk zijn, zoals omgevingsvariabelen en longfunctievariabelen. Om dit te corrigeren wordt onder andere gebruik gemaakt van een volumecorrectie.

Als het longvolume (VC en TLC) verandert, ten gevolge van bijvoorbeeld een extrapulmonale oorzaak (w.o. sarcoïdose) dan heeft dit invloed op de waarde van andere indices. Bij bovengenoemde oorzaak zal de FEV1 afnemen, zonder dat de luchtwegdiameter verandert, en zal de TI,CO dalen, zonder dat het gaswisselingsoppervlak afwijkingen vertoont. Dit 'volume-effect' kan je omzeilen door de index 'per volume-eenheid' te berekenen, bijvoorbeeld FEV1/VC (Tiffeneau-index). Deze volumecorrectie is echter niet volumeonafhankelijk, dus bij afnemend longvolume (bijv. door een extrapulmonale oorzaak) zal de FEV1/VC licht afnemen.

3.6 Longfunctie en sarcoïdose ⁽³⁶⁾

In stadium 0 en 1 zijn er geen longfunctiestoornissen meetbaar. In stadium 2 en 3 ziet men kenmerkende veranderingen van restrictieve aard, hoewel het radiologisch beeld soms grote afwijkingen van longfunctie doet vermoeden. In stadium 4 kan een uitgebreide longfibrose optreden met ernstige longfunctieafwijkingen.

Hoofdstuk 4: Broncho-alveolaire Lavage (BAL)

Broncho-alveolaire lavage is een onderzoek waarbij zowel cellen als proteïnen van de epitheliale wand van het onderste gedeelte van de tractus respiratorius worden weggenomen. De verkregen cellen en non-cellulaire componenten zijn representatief voor de mate van ontsteking en de werking van het immuunsysteem in dat gebied. Broncho-alveolaire lavage is een simpel en routinematig onderzoek waarbij een fiberoptisch instrument gebruikt wordt. Bij een BAL-test wordt een gemiddeld volume (100-400ml) fysiologisch zout in een subsegment van de longen gespoten en daarna weer opgezogen. De gehele vloeistof gaat dan naar het laboratorium voor verder onderzoek. ⁽¹⁾

Cytologisch onderzoek van BAL-vocht wordt voornamelijk toegepast voor de diagnostiek van longinfiltraten bij immuungecompromitteerde patiënten. BAL heeft een hoge diagnostische opbrengst. In de eerste plaats voor Pneumocystis Carinii-infecties, maar ook voor schimmelinfecties en virale infecties (intracellulaire inclusies) kan cytologisch onderzoek van BAL-vocht een belangrijk bijdrage leveren. BAL kan eveneens nuttig zijn voor de diagnostiek van maligniteit of voor bepaalde vormen van interstitiële longziekten (bijv. sarcoïdose) bij niet-immuungecompromitteerde patiënten. ⁽⁵⁾

BAL kent geen contra-indicaties die anders zijn dan die bij bronchoscopie, omdat een BAL makkelijk en zonder veel risico's op complicaties kan worden verricht, wordt dit onderzoek regelmatig uitgevoerd. ⁽¹⁾

4.1 Techniek van de BAL-test ⁽¹⁾

Broncho-alveolaire lavage wordt meestal uitgevoerd tijdens fiberoptische bronchoscopie met plaatselijke anesthesie gevolgd door een algehele inspectie van de tracheo-bronchiale takken. De BAL-test kan ook gedaan worden onder algehele anesthesie of bij patiënten die een roesje hebben gehad. De fiberoptische bronchoscoop wordt dan door een starre bronchoscoop gevoerd of door een endotracheale tube geleid.

4.2 Interpretatie van de resultaten van een BAL-test in relatie tot sarcoïdose ^(4,5)

De normale cellulaire samenstelling van BAL-vocht bij een niet-roker bestaat voornamelijk uit macrofagen (85 tot 95%), naast lymfocyten (<15%, waarvan 70% T-lymfocyten met een CD4/CD8-ratio van 2,5) en een zeer klein aantal neutrofielen (<3%) en eosinofielen (< 0,5%). Roken verhoogt het aantal neutrofielen met gemiddeld 2 tot 5% en vermindert het aantal lymfocyten (tot gemiddeld <10%).

Bij patiënten die een BAL-test hebben ondergaan wordt ten tijde van de diagnosticering van sarcoïdose, in 90% van de gevallen lymfomatische alveolitis gevonden.

Patiënten met een actieve sarcoïdose hebben vaak een verhoogd aantal lymfocyten in vergelijking met patiënten met een inactieve sarcoïdose (gemiddeld 50% versus 30%). In een later stadium van sarcoïdose zijn vaak het aantal neutrofielen toegenomen, evenals het aantal mestcellen. Bij patiënten met primaire extrathoracale sarcoïdose, zijn bij de lavage vaak pulmonale afwijkingen te zien, terwijl de scans een normaalbeeld laten zien.

Wanneer de waarde van de CD4/CD8-ratio groter dan 3,5 is, met een sensitiviteit van 53% en een specificiteit van 94%, kan de diagnose sarcoïdose vastgesteld worden. Bij ongeveer 55% van de patiënten met sarcoïdose wordt de karakteristieke verhoging van de CD4/CD8-ratio

ook daadwerkelijk gemeten. Echter, bij 15% van de patiënten wordt ten tijde van de diagnose een verlaging van de CD4/CD8-ratio gemeten, waarbij deze zelfs kleiner dan 1,0 kan zijn.

Een verhoogde CD4/CD8-ratio is een indicatie om een biopsie te verrichten, maar een biopsie wordt maar bij 50% van de patiënten uitgevoerd vanwege de geringe sensitiviteit. De CD4/CD8-ratio is vooral verhoogd bij patiënten met het Lofgren's syndroom en bij patiënten die een later stadium van de ziekte sarcoïdose zitten. Bij inactieve sarcoïdose is de CD4/CD8-ratio vaak normaal.

Hoofdstuk 5: Behandeling van Sarcoïdose

De behandeling van sarcoïdose is afhankelijk van de symptomen van de patiënt en de bedreiging van vitale organen. Vanwege het feit dat de symptomen en de ernst van de ziekte nogal varieert is het belangrijk om elke patiënt met veel aandacht te behandelen.

Sarcoïdose wordt, zoals eerder gezegd, gekenmerkt door de aanwezigheid van granulomen in de organen, veroorzaakt door een uitgebreide immunologische reactie. De meeste medicijnen zijn dan ook gericht op het onderdrukken van het immuunsysteem. Het nadeel van deze behandelingen is dat de patiënten klachten ondervinden van de bijwerkingen, waardoor dit risico niet onderschat moet worden bij het kiezen van de juiste behandeling.^(17,20)

Het verwijderen van de granulomen is geen optie, omdat een chirurgische behandeling niet het onderliggende probleem verhelpt, want juist op die chirurgische littekens kunnen weer nieuwe granulomen ontstaan.⁽²⁰⁾

Voor elke patiënt geldt dus een andere behandeling, vaak worden verschillende behandelingen met elkaar gecombineerd. In sommige gevallen is geen behandeling nodig, maar als organen zoals de longen, ogen, hart of het centrale zenuwstelsel zijn aangetast is juist zeer intensieve behandeling nodig.⁽¹⁷⁾

Wanneer er wel voor behandeling wordt gekozen zijn er verschillende manieren van behandeling mogelijk. De meest voorkomende behandelingen zijn:

- Corticosteroïden (o.a. prednison)
- Methothrexaat
- Cyclofosfamide
- Infliximab
- Hydroxychloroquine

5.1 Corticosteroïden ^(10,14,17,20,25)

Corticosteroïden worden meestal als eerste behandeling toegepast bij het behandelen van de sarcoïdose. Er zijn verschillende corticosteroïden, zoals Prednison en Prednisolon. Prednison en Prednisolon zijn zeer sterke medicijnen, die op een effectieve manier de ontstekingen in het gehele lichaam aanvallen en reduceren en de organen kan beschermen tegen de schade die sarcoïdose kan aanrichten. Corticosteroïden kunnen als enige behandeling gebruikt worden, maar ook in combinatie met andere medicatie. Bij corticosteroïden is noch de dosis, noch de duur van de behandeling gestandaardiseerd, waardoor artsen vaak hoge doseringen voorschrijven om de sarcoïdose tegen te gaan, maar zodra de symptomen verdwijnen of als de ziekte onder controle is worden deze doseringen weer omlaag gebracht. Dit is nodig omdat langdurig gebruik van hoge doseringen corticosteroïden ernstige bijwerkingen kan veroorzaken. Een aantal bijwerkingen die voor kunnen komen:

- gewichtstoename
- cataract (staar) en glaucoom (verhoogde oogboldruk)
- osteoporose
- slechte nachtrust
- bloeddrukstijging
- acne
- diabetes mellitus
- stemmingswisselingen
- oedeemvorming

Mensen met chronische sarcoïdose ondergaan vaak zeer lange tijd, of zelfs levenslang behandelingen met corticosteroïden en krijgen daarom een zo laag mogelijke dosis voorgeschreven, die echter nog wel voldoende is om de ontstekingen te onderdrukken.

5.2 Methothrexaat ⁽²⁵⁾

Methothrexaat werd eerst gebruikt voor het behandelen van kanker. Dit gebeurde vooral met lage doseringen. Tegenwoordig wordt het gebruikt voor het behandelen van inflammatoire ziekten zoals psoriasis, rheumatoïde arthritis en lupus. Het is ook gebleken dat het een zeer effectieve behandelingsmethode is voor sarcoïdose. Uit onderzoek is gebleken dat tweederde van de patiënten positief reageert op een behandeling met methothrexaat, terwijl 80% positief reageerde bij een gecombineerde behandeling van methothrexaat en een lage dosis corticosteroïden. Het nadeel is dat methothrexaat nare bijwerkingen heeft, waaronder misselijkheid, braakneigingen, mondzweren en haaruitval. Ook het immuunsysteem wordt verzwakt. Het veroorzaakt een verhoogd risico op het krijgen van infecties. Methothrexaat veroorzaakt ook wel eens allergische reacties in de longen, maar dit stopt zodra gestopt wordt met het slikken van methothrexaat. Het grootste risico van de behandeling met methothrexaat is het ontstaan van leverschade, maar dit kan gecontroleerd worden door het regelmatig uitvoeren van leverfunctietesten in combinatie met laboratoriumonderzoek. Zwangere vrouwen mogen niet met methothrexaat behandeld worden, omdat dit schade kan toebrengen aan de ongeboren vrucht.

5.3 Cyclofosfamide ⁽²⁵⁾

Ook cyclofosfamide werd in eerste instantie gebruikt voor het behandelen van kanker, maar het wordt af en toe ook voorgeschreven om sarcoïdose mee te behandelen. Cyclofosfamide is toxischer dan bijvoorbeeld methothrexaat, waardoor de meeste artsen het alleen voorschrijven als de andere medicatie niet aanslaat of wanneer de symptomen erg bedreigend worden. Uit onderzoek is gebleken dat cyclofosfamide mogelijk goed werkt bij patiënten met symptomen in de hersenen en het zenuwstelsel en bij wie andere behandelingen niet geholpen hebben. Net zoals de andere behandelingen kent ook cyclofosfamide een hoop bijwerkingen, enkele bijwerkingen zoals misselijkheid, gewichtsverlies, haaruitval en acne komen ook voor bij het gebruik van deze immunosuppressiva. Het sporadische gebruik van cyclofosfamide is mede door het vergrote risico op het krijgen van kanker, in het bijzonder blaaskanker. Ook bij het gebruik van cyclofosfamide geldt weer dat het niet voorgeschreven wordt bij zwangere vrouwen.

5.4 Infliximab ^(15,25)

Infliximab, ook wel Remicade genoemd, is ontwikkeld voor het behandelen van de Ziekte van Crohn, een inflammatoire darmziekte. Sindsdien wordt het gebruikt voor de behandeling van verschillende ziekten, waaronder rheumatoïde arthritis. Infliximab wordt toegediend via een infuus, waarbij het tot doel heeft om de symptomen veroorzaakt door de sarcoïdose te verminderen. Infliximab kent enkele bijwerkingen, zoals pijn op de borst, koorts, rillingen, hoofdpijn en hoestklachten. Een behandeling met infliximab verhoogt het risico op het krijgen van infecties en zorgt voor een licht verhoogde kans op het krijgen van bepaalde typen kanker.

5.5 Hydroxychloroquine ⁽²⁸⁾

Hydroxychloroquine remt het ontstekingsproces en wordt daarom vaak toegepast bij rheumatoïde arthritis. Het medicijn werkt echter zeer langzaam, soms duurt het wel drie tot zes maanden voordat er effect merkbaar is en daarom wordt het vaak in combinatie met andere medicijnen toegediend. Hydroxychloroquine verlaagt het insulinegehalte in de lever,

want het onderdrukt de gluconeogenese. Dit is de reden dat met name diabetici met een milde vorm van sarcoïdose baat hebben bij deze vorm van behandelen. Hydroxychloroquine kent enkele bijwerkingen, waaronder oogafwijkingen, vertigo, braken, diarree, hoofdpijn, huidreacties en afwijkingen in het bloedbeeld.

Patiënten met sarcoïdose worden regelmatig onderworpen aan controles tijdens de verschillende behandelingen die zij ondergaan. Dit is nodig om te kijken of de aanwezige symptomen verdwijnen en om te controleren of de sarcoïdose nog actief is. Patiënten met sarcoïdose worden daarom ook vaak doorverwezen voor thoraxfoto's, longfunctietesten en bloedonderzoeken. De resultaten van deze onderzoeken zorgen er regelmatig voor dat doseringen of behandelingen worden aangepast, afhankelijk van de symptomen die de patiënt heeft en bijwerkingen die de behandelingen veroorzaken.

Hoofdstuk 6: PET en Sarcoïdose

PET is een afbeeldingstechniek die een meting geeft van de concentratie van de tracer in het lichaam. De meest gebruikte isotopen bij PET zijn ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O en ^{18}F . Voor het onderzoek naar sarcoïdose wordt gebruikt gemaakt van fluor: dit is de ^{18}F dat gekoppeld is aan glucose. Het uiteindelijke radiofarmacon is ^{18}F -Fluor Deoxyglucose (^{18}F -FDG). (voor meer informatie over de werking van de PET-camera zie bijlage I).

6.1 Beeldvorming bij PET

De Beeldvorming bij PET vindt plaats met behulp van een transmissie en emissiescan.

6.1.1 Transmissiescan ^(2,6,38)

Met behulp van deze scan kan bepaald worden hoeveel verzwakking heeft plaatsgevonden in een bepaald deel van het lichaam. Zodoende kan de scan gebruikt worden om te kunnen corrigeren voor de verzwakking in de individuele emissiemeting. In een 3D-mode is de transmissie belangrijk voor de scattercorrectie. Per bedpositie is één transmissiescan nodig.

Meerdere factoren beïnvloeden de beeldkwaliteit en de juiste kwantificatie van absolute radioactiviteit:

- de verzwakking van fotonen door het weefsel op weg naar de detectoren
- de spatiële resolutie en de effectieve slicedikte van de PET-scanner
- de detectie van scatterfotonen
- de detectie van randomfotonen

De scan wordt gemaakt met een uitwendige bron, terwijl de patiënt in de camera ligt. De verzwakking wordt individueel voor de patiënt in beeld gebracht. De transmissiescan wordt achteraf gebruikt om de verzwakking in de emissiescan te corrigeren. De externe bron is standaard in de camera ingebouwd.

6.1.2 Emissiescan ^(6,38)

De emissiescan is een weergave van de coïncidenties opgevangen van het toegediende ^{18}F -FDG. Aan de hand van deze gegevens kan een 3D-reconstructie gemaakt worden van de patiënt. Bij een onderzoek van het hele lichaam, een Whole Body (hoofd tot en met liezen) onderzoek, is één emissiescan nodig. Men past in dit geval wel een overlap van de bedposities toe om randartefacten te voorkomen. Voor een Whole Body onderzoek zijn tien tot elf bedposities nodig.

6.1.3 ^{18}F -FDG ^(2,38)

Fluorodeoxyglucose (FDG) is een positron emitterend radiofarmacon, wat grote overeenkomsten vertoont met glucose, waardoor een verhoogd glucosemetabolisme zichtbaar wordt gemaakt. Er is een fysiologische opname van FDG in hersenen, hart, lever en in mindere mate in het skelet. Omdat FDG via de nieren wordt uitgescheiden, zijn ook de nieren en de blaas zichtbaar. In tumoren of ontstekingen is er eveneens een verhoogd metabolisme zodat deze processen met FDG PET kunnen worden gevisualiseerd.

Het glucose wordt opgenomen in cellen waar glucosestofwisseling plaatsvindt, hoe hoger de glucosestofwisseling hoe groter de uptake zal zijn. Ontstekingen hebben een verhoogde glucosestofwisseling en daardoor een verhoogde uptake, waardoor ze zichtbaar worden op de PET-beelden.

6.2 ^{18}F -FDG PET-scan bij sarcoïdosepatiënten ⁽³⁷⁾

Bij dit onderzoek wordt er alleen gekeken naar FDG PET-beelden van patiënten met sarcoïdose, die allemaal een onderzoek ondergaan hebben op de afdeling nucleaire geneeskunde van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein.

In de volgende paragrafen wordt beschreven hoe deze afdeling het onderzoek uitvoert (zie ook bijlage II).

6.2.1 Voorbereiding ⁽³⁷⁾

De voorbereiding bij de indicatie ‘sarcoïdose’ voor een PET-scan met ^{18}F -FDG is anders dan bij andere indicaties. De patiënten die voor deze indicatie komen, krijgen een speciaal koolhydratenarm dieet de dag voor het onderzoek, mogen 24uur geen cafeïne nuttigen, moeten 12uur nuchter zijn, $\frac{1}{2}$ liter water drinken en zes uur rust houden. Het koolhydratenarm dieet zorgt ervoor dat de ontstekingen meer ^{18}F -FDG opnemen waardoor ze beter zichtbaar zijn op de scan. Op afdeling wordt voor het toedienen van de ^{18}F -FDG eerst nog 5mg diazepam toegediend om de spieractiviteit en verschijning van brown fat te verminderen. Verder wordt 20mg furosemide toegediend om de uitscheiding van ^{18}F -FDG door de nieren te versnellen en zo de stralingsbelasting te reduceren (zie ook bijlage II).

6.2.2 De Scan ⁽³⁷⁾

De dosering is afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Patiënten met een gewicht tot 80kg krijgen een dosering van 296MBq toegediend. Bij patiënten vanaf 80kg wordt de dosering: “Gewicht/10 *37MBq” met een maximum van 400MBq.

Bij de uitvoering is het belangrijk dat bij de indicatie sarcoïdose de armen van de patiënt omhoog in de armsteunen liggen in verband met het beoordelen van eventuele klieren in de oksels en ter correlatie met de CT scan waarbij de armen eveneens omhoog liggen. Voor het onderzoek wordt gebruik gemaakt van de Philips Allegro PET-scan met een externe bron van Cesium-137 voor de transmissiescan. Zestig minuten na de toediening van het ^{18}F -FDG wordt de transmissiescan gestart gevolgd door de emissiescan van het hoofd tot en met de liezen.

6.2.3 Beeldherkenning ^(6,16,29)

Bij het beoordelen van de scan moet rekening gehouden worden met de fysiologische stapeling van ^{18}F -FDG. Fysiologische stapeling wordt gezien in de hersenen en in wisselende mate in het myocard. Ook in het tractus urogenitalis (nieren, blaas en eventueel ureteren) is opname van ^{18}F -FDG te zien. Deze fysiologische opname is in het algemeen goed te herkennen door anatomische plaats en vorm, alsmede de hoge opname-intensiteit. Ook kan fysiologische opname worden gezien in de darmen, met name in het colon of de maagwand. Doordat dit patroon zeer wisselend kan zijn kan dit problemen geven tijdens de interpretatie. Verder kan spieractiviteit lokaal variërende ^{18}F -FDG opname veroorzaken.



Fig. 6.1 ^{18}F -FDG PET zonder afwijkingen

6.2.4 SUV-waarde^(6,16,29, 35)

SUV staat voor 'Standardized Uptake Value'.

Het is vaak gewenst om naast de visuele beoordeling van de PET-scan ook een kwantitatieve beoordeling te doen, zodat bijvoorbeeld verschillende scans vergeleken kunnen worden. De PET-beelden bestaan uit pixels met in iedere pixel een aantal counts. Door middel van het aantal counts dat in de pixel zit kan de SUV-waarde berekend worden door de computer met behulp van de volgende formule:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Activiteitsconcentratie in het VOI* [Bq/g]} \times \text{Lichaamsgewicht [g]}}{\text{Geïnjekteerde dosis [Bq]}}$$

De SUV gaat uit van de pixel met de hoogste SUV-waarde binnen een bepaald VOI.

Hoofdstuk 7: Opzet van het onderzoek methode

7.1 Achtergrond van het onderzoek.

Sarcoïdose is een granulomateuze ontstekingsziekte en kan in elk orgaan voorkomen. Het bepalen van de mate van activiteit van sarcoïdose is lastig aangezien er geen goud standaard beschikbaar is. ^{18}F -FDG PET lijkt echter wel een belangrijke rol te kunnen gaan spelen in de bepaling van sarcoïdoseactiviteit. Bij patiënten met deze actieve ziekte in de longen is er een verhoogde opname van ^{18}F -FDG in het longparenchym zichtbaar. De hypothese is dat de mate van opname van ^{18}F -FDG in dit longparenchym correleert met de uitgebreidheid van de ziekte. Een verhoogde opname van ^{18}F -FDG correleert met een afgenomen longfunctie en gestegen serum ACE en s-IL2R.

7.2 Aanleiding van het onderzoek.

In het St. Antonius ziekenhuis te Nieuwegein maakt op dit moment de SUV-waarde onderdeel uit van de bepaling van de sarcoïdoseactiviteit. De SUV-waarde geeft echter alleen de maximale pixelwaarde binnen een ROI weer. Dit wil niet zeggen dat dit in de andere pixels ook het geval is, hier kan de activiteit veel lager zijn. Wanneer de totale opgenomen hoeveelheid activiteit in een volume bepaalt kan worden ontstaat er een beter beeld van de mate van ziekteactiviteit.

7.3 Doel van het onderzoek.

Het betreft een retrospectieve studie.

Doel van de studie is te kijken of deze ratio (^{18}F -FDG-uptake in het longparenchym / totale toegediende dosis) een verband laat zien met longfunctie en serumwaarden. Dit alles wordt herhaalt in een tweede en eventueel een derde ^{18}F -FDG PET die is verricht nadat de patiënt behandeld is met immunosuppressiva.

7.4 Probleemstelling/hypothese

De hypothese is dat kwantificatie van ^{18}F -FDG uptake een maat voor de sarcoïdoseactiviteit in het longweefsel is en daarmee ook een prognostische betekenis heeft.

7.5 Onderzoekspopulatie

Voor de onderzoekspopulatie werd een groep van 45 patiënten, met de indicatie sarcoïdose, geselecteerd. Deze patiënten hebben allemaal twee en eventueel een derde ^{18}F -FDG PET gehad. Van de onderzoekspopulatie werden 26 patiënten geëxclueerd vanwege het feit dat hierbij de transmissiescan niet juist bewerkt kon worden. Verder werden nog drie patiënten geëxclueerd doordat deze niet uitgewerkt konden worden met het uitwerkprogramma. De onderzoeksgroep bestond uiteindelijk uit 18 patiënten die allemaal twee of meer ^{18}F -FDG PET-scan hebben gehad, met de indicatie sarcoïdose. Alle ^{18}F -FDG PET-scans zijn gemaakt in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein op de afdeling nucleaire geneeskunde.

Voor het berekenen van referentiewaarden is gebruik gemaakt van een controlegroep van elf patiënten. Deze patiënten hebben allemaal één ^{18}F -FDG PET onderzoek ondergaan, met als indicatie: screening in verband met een diepe veneuze thrombose. Initiële beoordeling liet geen longafwijkingen zien.

7.6 Methode van onderzoek

Het volume van het longparenchym wordt bepaald, zodat de totale hoeveelheid opgenomen ^{18}F -FDG in de longen gemeten kan worden. Deze hoeveelheid ^{18}F -FDG (in MBq) wordt vergeleken met de totale toegediende dosis (in MBq).

Deze ^{18}F -FDG ratio zal worden gecorreleerd aan de longfunctie, serumwaarden ACE en s-IL2R. De uitwerkingen vinden plaats via het HERMES-programma. Allereerst wordt doormiddel van de transmissiebeelden het longvolume berekend, waarna met behulp van de toegediende activiteit de ratio bepaald kan worden. Vervolgens worden de gegevens in SPSS ingevoerd om later de correlatie te kunnen uitvoeren.

Hoofdstuk 8: Bepaling longvolume

Bij het bepalen van een longvolume van een ^{18}F -FDG PET wordt gebruik gemaakt van de transmissiescan. Bij de transmissiescan wordt de verzwakking individueel per patiënt in beeld gebracht. Dit levert een beeld op waarbij de lichaamscontouren van de patiënt te zien zijn als een zwart beeld met daarin de longen als witte structuur. Dit komt doordat de longen de straling die van de uitwendige bron komt niet verzwakken. Echter met deze transmissiescan kan geen longvolume bepaald worden. Hiervoor moet de transmissiescan eerst aangepast worden door middel van 'transverse inverse'.

8.1 'Transverse inverse'

Voor het maken van een 'transverse inverse' wordt gebruik gemaakt van de maximum pixelwaarde van het totale volume. Deze maximale pixelwaarde wordt gebruikt in een formule om de inverse te realiseren. De formule luidt als volgt:

$1 : V1*0.0 + V2*0.0 + (\text{max. pixelwaarde})$ → Exchange $2 : V1*1.0 - V2*1.0 + 0.0$
--

Fig. 8.1: Formules voor het 'inversen' van de transmissiebeelden

Met het eerste gedeelte van de formule (Fig. 8.1 '1:') worden beiden volumina (V1 en V2) gelijkgesteld aan 0 en wordt bij iedere pixel de maximale pixelwaarde opgeteld, waardoor elke pixel dezelfde waarde krijgt en er een geheel wit beeld ontstaat. Vervolgens wordt dit beeld 'exchanged' en wordt de tweede formule (Fig. 8.1 '2:') ingevoerd. Hiermee wordt van beide volumina de oorspronkelijke waarde weer afgetrokken, waardoor er een geflipt beeld ontstaat: de lichaamscontouren zijn nu wit en de longen zwart. Dit zorgt ervoor dat de ROI/VOI's goed getekend kunnen worden, omdat de longgrenzen nu wel duidelijk te onderscheiden zijn.

Het maken van een 'transverse inverse' van de afbeeldingen gaat niet altijd even gemakkelijk. Het blijkt dat sommige transmissiebeelden een hele lage 'Signal-to-Noise Ratio' (SNR) hebben. Dit betekent dat de afbeelding teveel ruis bevat in vergelijking tot de hoeveelheid signaal, zoals in onderstaande figuur (Fig. 8.2) zichtbaar is. De maximale pixelwaarde in de longen is even hoog als de maximale pixelwaarde in het weefsel. Deze afbeeldingen 'inversen' is niet mogelijk. Dit heeft te maken met de methode die gebruikt wordt voor het reconstrueren van de transmissiescan, daarom wordt besloten om deze patiënten niet mee te nemen in het onderzoek.

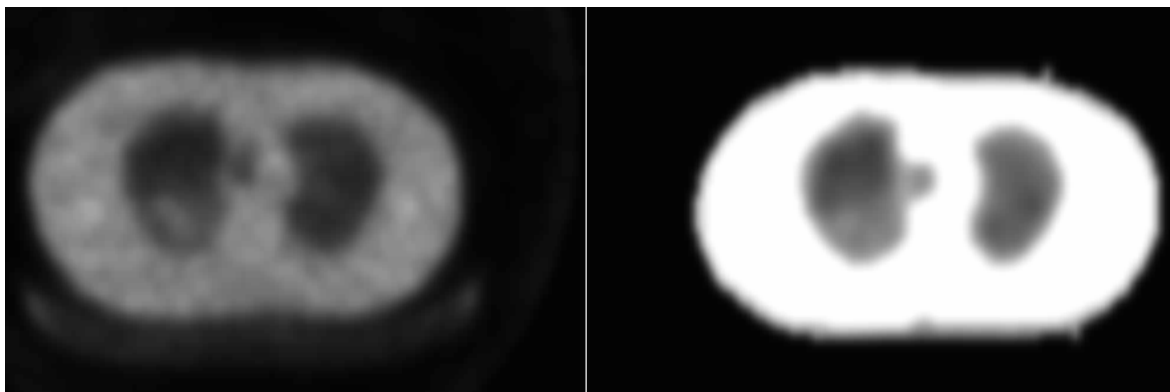


Fig. 8.2: Transverse inverse niet gelukt (links), transverse inverse gelukt (recht)

Hoofdstuk 9: Multi Modality

(zie ook bijlage IV)

De eerste methode die gebruikt is voor het uitwerken van alle scans bleek al snel niet voldoende resultaat op te leveren, daarom is met deze methode “Volume Display V2” (zie bijlage III) niet bruikbaar. Hierna is op zoek gegaan naar een nieuwe methode: Multi Modality.

Bij het uitwerken via het Multi Modality programma worden de transmissiebeelden eerst bewerkt met ‘inverse transverse’, via de methode zoals eerder beschreven (zie hoofdstuk 8). Wanneer dit is gebeurd worden deze beelden geladen in het Multi Modality programma.

Bij het bepalen van de longgrenzen wordt gebruik gemaakt van de Region Growing-methode.

9.1 Region Growing

Region Growing wordt gebruikt voor het opnieuw definiëren van 3D-volumes. Dit gebeurt door middel van een constante threshold. Region Growing werkt echter met termen: ‘seed point’ en ‘limit point’.

9.1.1 Seed point

Bij het kiezen van een seed point wordt bij voorkeur een ‘hot’ pixel gekozen, ofwel een hot spot. De seed point wordt gezet in het volume waarop de Region Growing toegepast moet worden (in dit onderzoek: één van de longen). De pixelwaarde van de seed point is een percentage van de maximale pixelwaarde van het gehele volume.

9.1.2 Limit point

Dit is een punt wat aan de rand van het volume waarop de Region Growing wordt toegepast gekozen. De limitwaarde wordt daarna manueel op 25% gezet. Bij een hogere limitwaarde wordt teveel longparenchym niet meegenomen in de Region Growing. Alle pixels die een hogere waarde (>25% van de maximale pixelwaarde in het gehele volume) dan de limit hebben worden geïnccludeerd in de region.

Als deze twee punten bepaald zijn vindt het Region Growing-proces plaats. Vanuit het ‘seed point’ wordt elke omliggende pixel geanalyseerd en meegenomen in de region als deze aan het gestelde percentage voldoet. Er ontstaat uiteindelijk een 3D-volume (VOI) over de originele patiëntendata waarbij alle voxels twee keer de maximale pixelwaarde krijgen. Hierdoor ontstaat een contour van de long.

Deze methode dient voor beide longen apart uitgevoerd te worden en beide longen dienen dan ook als twee aparte bestanden opgeslagen te worden, alvorens ze verder bewerkt kunnen gaan worden.

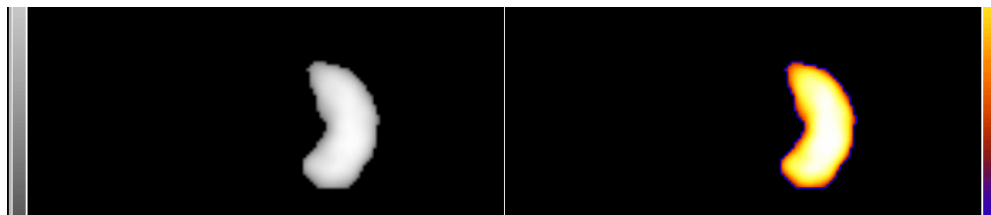


Fig. 9.1: Linker long uitgewerkt met Region Growing

9.2 Eén beeld (1beeld)

Beide longen zijn in aparte bestanden uitgewerkt. Hierna moet op elke long een berekening uitgevoerd worden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de 'Volume Math'. De volgende formule wordt ingevoerd:

$$V1*1.0 / V2*1.0 + 0.0$$

Fig. 9.2: Formule voor het creëren van het 1beeld

Met de uitvoering van deze formule, wordt het eerste volume (de linker long), gedeeld door het tweede volume (de linker long). Dezelfde getallen worden op elkaar gedeeld, waardoor elke pixel in het VOI de waarde "1" krijgt. Het zogenaamde '1beeld'.

Ook hier geldt dat deze bewerking voor beide longen apart uitgevoerd moet worden en apart moeten worden opgeslagen.

Het gemaakte '1beeld' wordt samen met de emissiebeelden gebruikt om uiteindelijk de totale counts te kunnen berekenen.

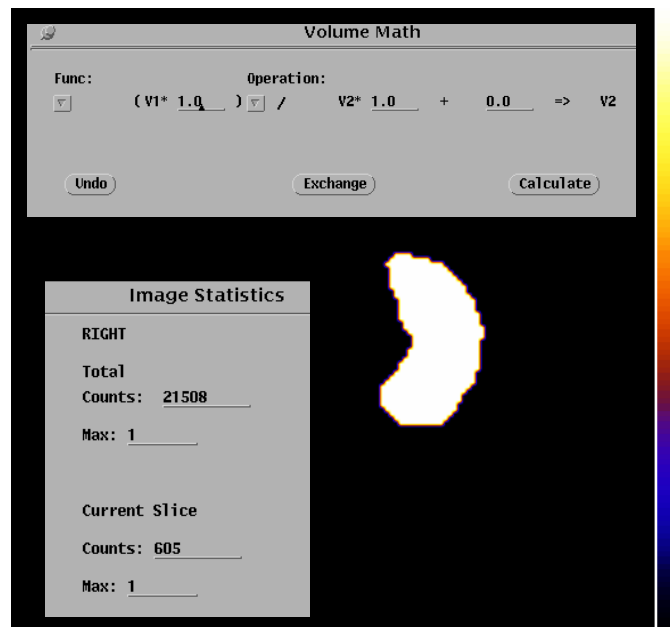


Fig. 9.3: Linker long 1beeld

9.3 Emissiebeelden * 1beeld

Eerst worden de emissiebeelden (gecorrigeerd voor attenuatie) geselecteerd en daarna het '1beeld'. De volgende formule wordt ingevoerd:

$$V1*1.0 * V2*1.0 + 0.0$$

Fig. 9.4: Formule om emissiebeelden (V1) te vermenigvuldigen met het 1beeld (V2)

Door de emissiebeelden te vermenigvuldigen met het '1beeld' ontstaat er een 3D-beeld waarbij de longen de oorspronkelijke waarde behouden, die ze in de emissiebeelden hebben; deze worden namelijk vermenigvuldigd met 1. Aangezien de omgeving van het '1beeld' de waarde 0 heeft, zal de vermenigvuldiging met het emissiebeeld ertoe leiden dat de pixels rondom de longen de waarde 0 krijgen. Op deze manier kan het aantal counts in de longen direct afgelezen worden in de 'Image Statistics', zonder te hoeven corrigeren voor counts die zich in de omgeving bevinden.

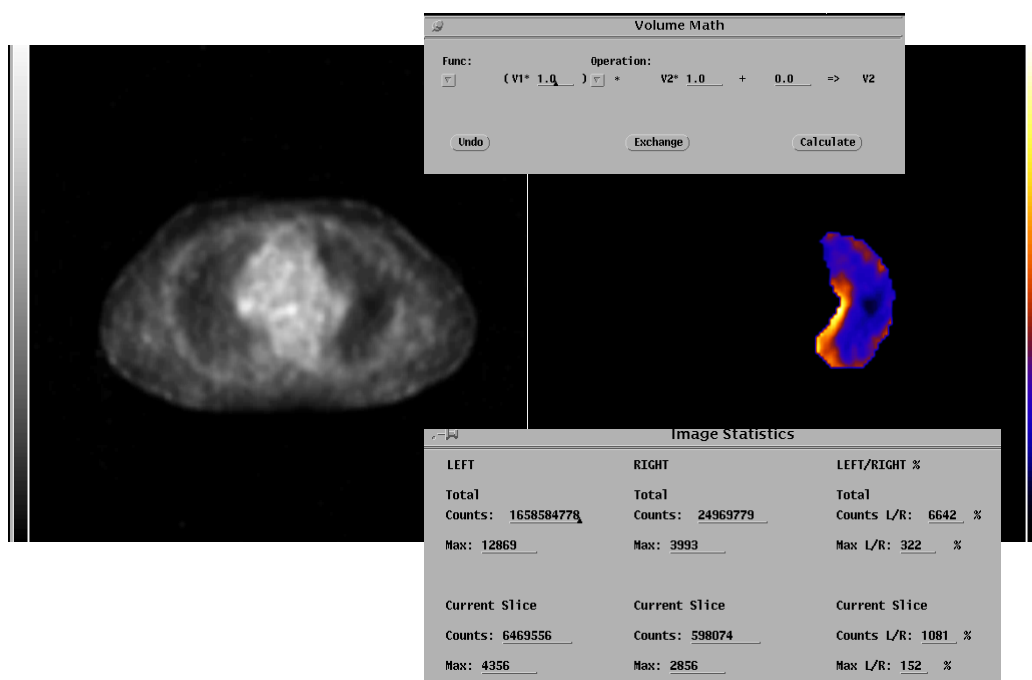


Fig. 9.5: Linker long vermenigvuldigd met emissiebeelden en total counts

Wanneer het aantal counts bekend is moet echter nog het aantal (M)Bq berekend worden en gekeken worden hoeveel procent dit is van de totaal toegediende dosis.

Hoofdstuk 10: Berekenen Ratio

Nadat de ^{18}F -FDG PET-scans via het Multi Modality programma zijn uitgewerkt en het totaal aantal counts per long bekend is moet de ratio nog berekend worden. Hiervoor moeten een aantal correcties op de toegediende dosis uitgevoerd worden, zoals de vervaltijd van het radiofarmacon en tijd tussen injectie en start van de scan. Daarnaast moet ook het pixelvolume bepaald worden.

Voor het berekenen van de gecorrigeerde dosis voor verval zijn de gegevens van de toegediende dosis en de tijd tussen injectie en start van de scan (in min.) nodig. Wanneer deze bekend zijn kan de volgende formule ingevuld worden.

$$A(t) = A(o) \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

Fig. 10.1: Vervalformule

A_t : is de activiteit op tijdstip 't' tijdens het maken van de scan

A_0 : is de activiteit op tijdstip '0' is het tijdstip van toediening

t: is de tijd tussen injectie en scan. De wachttijd in minuten

De $T_{1/2}$ (halveringstijd) van het ^{18}F -FDG bedraagt 109 minuten.

Ook moet het pixelvolume (in cc) bepaald worden. Dit is in het geval van het onderzoek 0.064. Dit getal wordt berekend door in de 'study header' van de emissiescan in het HERMES-programma te zoeken naar de oppervlakte van een pixel en die te vermenigvuldigen met de slicedikte.

Wanneer al deze gegevens bekend zijn kan de dosis in MBq berekend worden door het totaal aantal counts te vermenigvuldigen met het pixelvolume en dit getal vervolgens te delen door $1 \cdot 10^6$, zodat de uitkomst van Bq naar MBq omgerekend wordt.

De ratio wordt uiteindelijk bepaald door de dosis in de longen (in MBq) te delen door de gecorrigeerde, toegediende dosis (in

Hoofdstuk 11: De Resultaten

(zie bijlage VI)

De resultaten zijn alleen geschreven voor het Multi Modality programma, daar de eerste methode al tijdens het onderzoek niet bruikbaar bleek.

11.1 Intra- en Inter-Observer Variability

Het Multi Modality programma bleek een betrouwbare Intra- en Inter Observer Variability te hebben.

Tijdens het onderzoek naar de betrouwbaarheid is gekeken naar de Intra- en Inter-Observer Variability bij elf patiënten, die allemaal één ^{18}F -FDG PET hebben gehad. Bij het Multi Modality programma blijkt er geen verschil in uitwerken te zitten tenzij voor de ‘region growing’ bepaalde delen ‘gemasked’ moeten worden, omdat de patiënt zo dun is dat anders voor het beeld een open verbinding buiten het lichaam ontstaat. Het blijkt dat dit heel gebruikersafhankelijk is, en dat indien dit gebeurt er verschillen ontstaan in de Intra- en Inter-Observer Variability.

De scans zijn door iedere observer twee keer uitgewerkt en ook hebben beide observers dezelfde scans uitgewerkt zodat de uitkomstwaarden vergeleken kunnen worden. Het verschil is berekend door de laagste waarde van de hoogste waarde af te trekken, deze uitkomst te delen door de hoogste waarde en de uitkomst te vermenigvuldigen met 100%.

De grens voor betrouwbaarheid is gesteld op een maximale afwijking van 5%. Dit wordt op de afdeling gehanteerd als bovengrens bij het bepalen van de betrouwbaarheid.

11.1 De Intra-Observer Variability

Hierbij wordt gekeken naar de verschillen in waarden wanneer één observer dezelfde scan op twee verschillende tijdstippen uitwerkt.

In de gegevens is te zien dat de afwijking binnen observer 1 gemiddeld 0,04% bedraagt, met een hoogste afwijking van 0,5%. Bij observer 2 liggen de getallen iets hoger, met een gemiddelde van 0,06% en een hoogste afwijking van 0,6%.

11.2 De Inter-Observer Variability.

Hierbij wordt gekeken naar de verschillende waarden binnen één scan wanneer deze door twee verschillende observers uitgewerkt worden.

Het gemiddelde hier ligt op 0,33% en is dus wel hoger dan de Intra-Observer Variability. Hiervan ligt de hoogste afwijking wat hoger, namelijk op 1,0%. Ook deze ligt onder de 5% en is dus betrouwbaar.

11.2 Controlegroep

Uit de normaalwaarden, berekend in de controlegroep, wordt een ratio gemeten van $1,21 (\pm 0,16)$. In de controlegroep zijn echter enkele waarden niet betrouwbaar, wat veroorzaakt wordt doordat bij het berekenen van de ratio een gedeelte van het myocard wordt meegenomen door het programma (Fig. 13.1). Verder worden er gebieden met longparenchym niet meegenomen (Fig. 13.2). Dit leidt tot een onjuist totaal aantal counts, waardoor deze berekende ratio niet als referentiewaarde gebruikt mag worden voor de onderzoekspopulatie.

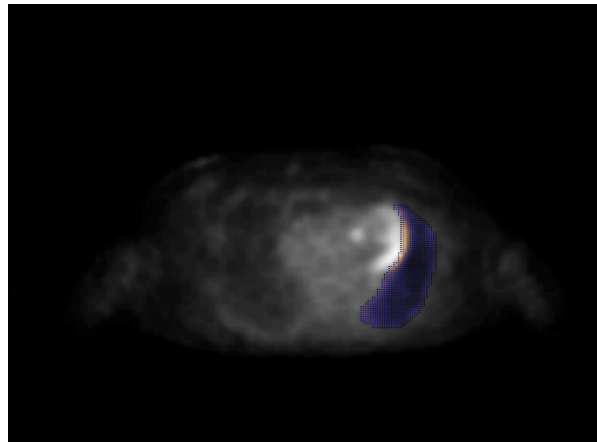


Fig. 11.1: Uit deze afbeelding blijkt dat in deze transversale slice een deel van het myocard wordt meegenomen in de region growing

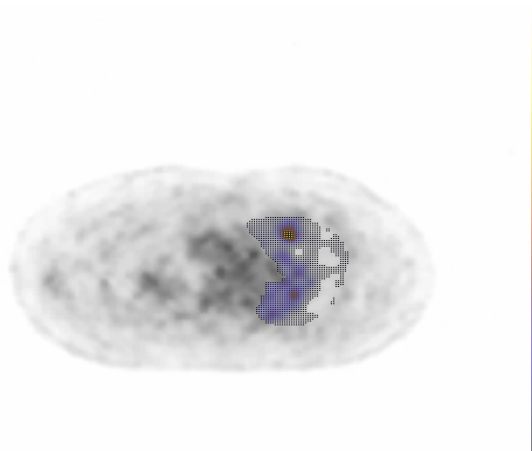


Fig. 11.2: In deze afbeelding is te zien dat niet het gehele longparenchym wordt meegenomen tijdens de region growing.

11.3 Onderzoekspopulatie

De resultaten uit de onderzoekspopulatie zijn op dezelfde wijze berekend en hebben ook te maken met het probleem dat myocard wordt meegenomen in het VOI. Daarnaast worden afwijkingen die aan het mediastinum grenzen niet meegenomen in de region growing, terwijl deze wel aantoonbaar zijn op de transmissiescan (Fig. 13.3). Ook afwijkingen die zich in het longparenchym bevinden worden bij enkele patiënten uit het VOI geëxcludeerd.

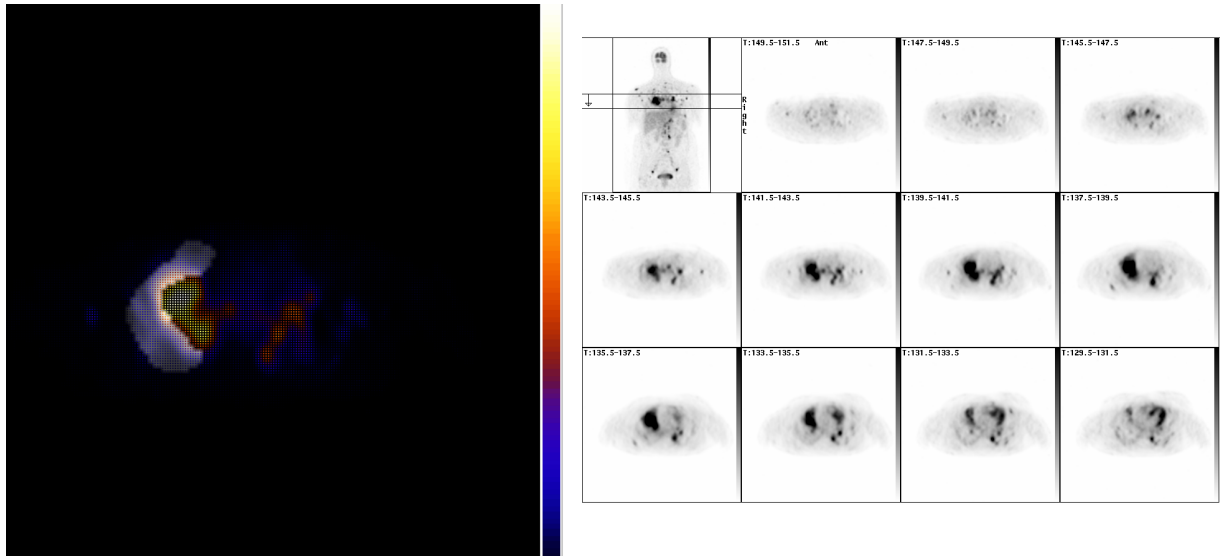


Fig. 11.3: Afwijking in longparenchym grenzend aan het mediastinum wordt niet meegenomen in region growing

11.4 Correlatie

De onderstaande tabel (tabel 11.1) laat de resultaten zien van de berekende ratio voor zowel de controlegroep als onderzoekspopulatie. Deze getallen zijn echter niet bruikbaar, waardoor er niet gekeken kan worden naar eventuele correlaties.

Tabel 11.1 Ratio Controlegroep vs. Onderzoekspopulatie

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Ratio controlegroep	11	,84	1,62	1,2072	,26533
Ratio onderzoekspopulatie	36	,09	5,00	1,8818	1,28467

Conclusies en Aanbevelingen

Conclusies

Uit het onderzoek kan geconcludeerd worden dat de methode van tekenen betrouwbaar is, maar niet adequaat. De Intra- en Inter-Observer Variability zijn betrouwbaar in de Region Growing methode. Echter, het programma is onvoldoende in staat om overal de juiste begrenzing van de region te bepalen en daardoor niet betrouwbaar om te gebruiken ter bepaling van de hoeveelheid activiteit in het longparenchym.

Aanbevelingen

Wij zijn van mening dat het gebruik van de masking tool in het HERMES-programma onvoldoende betrouwbaar is bij alleen een PET systeem. Dit probleem zou wellicht opgelost kunnen worden met het gebruik van een gecombineerde PET/CT scan, aangezien de contour van de longen dan exact kan worden gedefinieerd.

Vervolgonderzoek is echter nodig om vast te stellen dat volumemetingen in een PET/CT scan wel adequaat kunnen worden uitgevoerd en op die manier de totale hoeveelheid activiteit in het longparenchym bij sarcoïdosepatiënten kan worden bepaald.

Literatuurlijst

Boeken:

1. Baughmann, Robert P. Bronchoalveolar Lavage (1992) St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.
2. Camps, dr. ing. J.A.J., Broek W.J.M. van den, Kroonenburgh dr. M.J.P.G. van, Urk dr. P. van.(redactie) Leerboek Nucleaire geneeskunde tweede druk 2003 Maarssen: Uitgeverij Elsevier gezondheidszorg
3. Demedts, M., Decramer, M. (Redactie) Longfunctieonderzoek, Technieken, Toepassingen, Interpretaties (1998) Leuven-Apeldoorn: Garant
4. Demedts, M., e.a. (Redactie) Longziekten Band I 4^{de} herziene druk (1999) Assen: Van Gorcum
5. Schwarz, Marvin I. (MD), King jr. Talmadge E. (MD) Interstitial Lung Diseases (2003) 4e editie. Hamilton, London: BC Decker Inc.
6. Valk, P.E. (e.a.) Positron Emission Tomography, Basic Science and Clinical Practice (2003) London: Springer-Verlag London Limited
7. Weissman, F., e.a. Stralingsfysica 1e druk (1996) Utrecht: De Tijdstroom
8. West, John B. De fysiologie van de ademhaling Tweede herziene druk (1994) Utrecht: Uitgeverij Lemma BV.
9. West, John B. De pathofysiologie van de ademhaling Tweede herziene druk (1994) Utrecht: Uitgeverij Lemma BV.

Websites

10. www.aafp.org/afp/980800ap/zoorob.html
11. www.amc.uva.nl/index.cfm?sid=487#Bodybox
12. www.amc.uva.nl/index.cfm?sid=487#Diffusiemeting
13. www.diagned.nl/pdf/Diagned08-4.pdf
14. www.efarma.nl/pages/winap.asp?ID=1137&Method=infotekst
15. [www.fk.cvz.nl/default.asp?soort=preparaattekst&naam=infliximab%20\(verwijzing\)](http://www.fk.cvz.nl/default.asp?soort=preparaattekst&naam=infliximab%20(verwijzing))
16. www.fontysmediatheek.nl/wiki/images/9/95/THEORETISCHEVERANTWOORDING-suv-fdg-pet.doc
17. www.geneesmiddelenbulletin.nl
18. www.hlcu.nl/Ziektebeelden/Sarcoidose.htm
19. www.longziekte.web-log.nl/longziekte/2004/06/sarcodose_.html
20. www.nfu.nl/files/NFU_ZeldzaamGewoon.pdf
21. www.orpadt.be/index.php/04_04_04
22. www.sarcoidose.nl
23. www.sarcoidose.nl/Pdf/Sarcoidose_brochure.pdf
24. www.stopsarcoidosis.org/sarcoidosis/diagnosis.htm
25. www.stopsarcoidosis.org/sarcoidosis/treatment.htm
26. www.treasuresoftheinternet.org/dictionary/aids/t/tc/TCGF.shtml
27. web.indstate.edu/thcme/mwking/growth-factors.html#il2

Overigen:

28. Artikel Statement on Sarcoidosis. (medical selection of the American lung association) American Thoracic Society, February: 1999
29. Artikel Quantification in PET Paul D. Action PhD, Hongming Zhuang, MD, PhD, Abass Alavi, MD, Radiologic Clinics of North America
PET imaging 1, ABASS ALAVI, MD Guest Editor Volume 42, number 6, November 2004
30. Artikel Soluble Interleukin 2 receptor in patients with sarcoidosis, Possible origin Ina Y. M.D., Takada K. M.D. (e.a.) American College of Chest Physicians. *Chest* 1992
31. Artikel Consensus conference: activity of sarcoidosis Third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8-11, 1993. Meeting Report, ERS Journals Ltd 1994
32. College Positron Emission Tomography
33. College PET PET: een nieuwe ontwikkeling in de nucleaire geneeskunde
34. College PET toepassingen deel 2
35. College PET toepassingen 2006-2007
36. Mondelinge uitleg Afdeling Longfunctie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
37. Protocol Sint Antonius ziekenhuis Nieuwegein.
38. Reader PET (school)

Bijlagen

- Bijlage I: Theorie PET algemeen
- Bijlage II: Protocol afdeling en Koolhydratenarm dieet
- Bijlage III: Volume Display V2
- Bijlage IV: Total counts longen bepalen met behulp van transmissiebeeld
- Bijlage V: Intra- en Inter-Observer Variability – Multi Modality
- Bijlage VI: Resultaten Uitwerkingen