

# Onderzoeker in de kijker

Interview met prof. Jan Booij



**Prof. Jan Booij** is sinds 2009 hoogleraar Experimentele Nucleaire Geneeskunde, in het bijzonder onderzoek naar neuropsychiatrische aandoeningen, aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). In zijn onderzoek richt hij zich op het afbeelden en kwantificeren van neuroreceptoren, met name ten aanzien van het dopaminerge systeem bij de ziekte van Parkinson, dementie met Lewy-lichaampjes, psychotische aandoeningen, obesitas, en drugsverslaving. Daarnaast richt hij zich op het cholinerge en het serotonerge systeem, onder andere bij depressie.

**Voor de nucleaire neurologie in het algemeen zijn de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw gouden jaren geweest. De vooruitgang van toen werd gebaseerd enerzijds op de introductie van specifieke radiofarmaca en anderzijds op de**

## **ontwikkeling van nieuwe toepassingsgerichte SPECT systemen. Wordt in de huidige tijden een soortgelijke ontwikkeling verwacht? Kan er nu al worden gesproken van een dominante technologie? En op welk gebied?**

Het klopt inderdaad dat er in de jaren '80 en '90 op researchgebied veel doorbraken zijn geweest op het gebied van neuroimaging met SPECT, aanvankelijk vooral met D2-receptorbeeldvorming. Vervolgens heeft het toch wel een behoorlijke tijd geduurd voordat het echt werd gebruikt, dit was in eerste instantie maar mondjesmaat. Ook kwamen toen perfusietracers als HMPAO en ECD beschikbaar, die aanvankelijk veel werden ingezet in de routinezorg bij dementie en epilepsie, maar gaandeweg werden deze perfusietracers vervangen door PET tracers. Ook thallium SPECT werd gebruikt binnen de differentiaaldiagnose van radionecrose versus tumorrecidief, maar dit had in de praktijk belangrijke nadelen gerelateerd aan de resolutie. Uiteindelijk was er rond de eeuwwisseling een sterke ontwikkeling waarbij de neuroimaging met nucleaire technieken meer werd toegepast. Dit werd mede gedreven door het feit dat voor toepassingen toen ook voor het eerst echt de meerwaarde moest worden aangetoond, onder andere in het kader van registratie van radiofarmaca bij de EMA. Hierbij valt te denken aan de introductie van DAT SPECT. De laatste tien jaar is er weinig progressie op het gebied van SPECT neurotracers. Bij de ontwikkeling van nieuwe PET tracers valt op dat

dit eerder circa 70% van de nieuwe tracers betrof, maar dit is inmiddels een duidelijk lager aandeel. Ook is het aantal neuroverrichtingen in de klinische praktijk nog altijd laag. Er wordt tegenwoordig kritisch gekeken naar de toegevoegde waarde van een toepassing ten opzichte van eventuele nadelen zoals kosten, waardoor de aantallen lager blijven. Anderzijds zien we ook dat als voordelen heel evident zijn, zoals in de oncologie voor gallium-dotataat versus octreotidescans, of PSMA versus choline PET, dat ontwikkelingen ook heel snel kunnen gaan, bijna van de één op de andere dag. Voor wat betreft de PET/MRI is duidelijk dat de niches nog gevonden moeten worden, hoewel interventies en challenges heel interessant lijken voor simultane beeldvorming. Of simultane acquisitie van amyloïd PET en MRI. Technisch zijn er veel verbeteringen ten opzichte van 6 à 7 jaar geleden, bijvoorbeeld op gebied van attenuatiecorrectie.

## **Is er thans nog plaats voor DAT scans op de gammacamera, of moet dat worden beschouwd als obsoleet?**

Hele interessante vraag. In Amsterdam maken we al ruim dertig jaar gebruik van brain-dedicated SPECT systemen, zoals het InSPira systeem. Maar nieuwe brain-dedicated SPECT systemen worden niet veel meer gemaakt, mede ook omdat er weinig nieuwe ontwikkelingen zijn ten aanzien van nieuwe neuro SPECT tracers. Zo is bijvoorbeeld de productie van IBZM stilgelegd. Voor diagnostiek van MSA wordt deze tracer ook niet meer gebruikt. Er zijn nog wel 'focusing'

systemen op de markt, die naast gerichte beeldvorming van het brein ook whole body imaging bieden. Ten aanzien van de DAT scans verwacht ik wel binnen 1 à 2 jaar een goed PET alternatief. Deze zou dan op termijn, over een jaar of vijf wellicht, DAT-SPECT kunnen vervangen. DAT-PET lijkt ook de voorkeur te hebben boven FDOPA-PET, vanwege de hogere sensitiviteit met name in de vroege fase van de ziekte van Parkinson.

### Zou ziekteprogressie ook beter te meten zijn met DAT-PET?

Er is hernieuwde interesse in het meten van ziekteprogressie bij neurodegeneratieve ziekten, met name voor de evaluatie van neuroprotectieve medicatie. Op groepsniveau zou DAT-PET hier goed voor kunnen werken, maar we weten dat er individueel veel biologische variatie is die nog niet helemaal wordt begrepen. Genetische polymorfismen spelen bijvoorbeeld een grote rol, maar recent hebben we gezien dat ook zonlicht een (klein) effect kan hebben. Onlangs werd dit nog gerepliceerd met D2 imaging door een Finse groep. De dopaminetransporter blijft een eiwit waarbij de hersenen proberen dit te reguleren, waardoor er inherent variatie is.

### Hoe ziet u algemeen de rol van nucleaire technieken binnen de psychiatrie? Waar liggen de hiaten en mogelijkheden? Zou deze beeldvorming uiteindelijk ook een rol kunnen spelen ten aanzien van de classificatie

### van aandoeningen of voor het uittesten van medicatie?

In het algemeen is nucleaire beeldvorming lastig gebleken binnen het psychiatrische veld, met name ten gevolge van de grote heterogeniteit binnen de psychiatrische diagnoses. Het zou kunnen helpen om meer beeldvorming te verrichten op basis van symptomen. Een aantal groepen blijven interessant, zoals *late onset* depressie. Bij psychoses is een verhoogde dopamine synthese capaciteit een consistente bevinding, maar deze groep is lastig te onderzoeken. Hiervoor hebben we een korte scantijd nodig, anders prijzen we onszelf uit de markt. In Londen is er al enige ervaring met zeer korte scantijden voor brein scans. Voor wat betreft voorspellen van therapie-effect is het zeer onwaarschijnlijk dat men PET gaat gebruiken voor psychoses. Bovendien is er nog heel veel onbekend over het onderliggende neurobiologische substraat bij veel psychiatrische aandoeningen hetgeen het lastig maakt om je target voor een nieuwe tracer te bepalen.

### Verwacht u dat het afbeelden van specifieke pathologieën zoals Tau- of amyloïdpathologie een grotere rol gaat spelen de komende jaren?

Voor wat betreft implementatie van tau-imaging gaat het nog spannend worden, gezien de hoge voorspellende waarde van tau-plasmabepalingen. Anderzijds verkrijgt je met die bepalingen geen ruimtelijke informatie over de verspreiding van Tau in de hersenen. Daarnaast is er onder neurologen

vermoedelijk met name ook interesse om onderliggende tauopathie bij progressieve supranucleaire parese (PSP) te kunnen aantonen, dat blijft toch een lastige diagnose.

### Ziet u verder nog interessante ontwikkelingen binnen de neuropsychiatrie waar u bij betrokken bent?

Op dit moment kijken we naar de voorspellende waarde van neuromelanine MRI ten aanzien van de werkzaamheid van eerste generatie klassieke neuroleptica bij psychosen. Een voordeel van deze techniek is dat de tijdsduur van sequentie mogelijk kan worden ingekort tot 5 à 7 minuten, waardoor deze makkelijker te implementeren is binnen het bestaande MRI protocol. De hoogte van het neuromelanine zou dan correleren met een hogere kans op therapie-effect. Verder wordt er veel onderzoek verricht bij patiënten met een verhoogd risico op psychosen of de ziekte van Parkinson, zoals subjecten met een 22q11.2 deletie, met neuromelanine MRI en DAT beeldvorming. Heel recent hebben we nog een aanvraag ingezet voor cholinerge beeldvorming bij patiënten met het Prader-Willi syndroom, een zeldzame diagnose met circa tweehonderd patiënten in Nederland. Deze patiënten hebben onder andere last van hyperfagie, waardoor ze erg zwaar worden. Met de PET tracer FEOBV, die in het UMCG wordt gemaakt, hopen we in samenwerking met Groningse collega's de recente postmortem bevindingen bij dit syndroom te repliceren, namelijk een hypocholinerge systeem. ♦

## Even voorstellen, de themagroep cardiovasculair

Naar aanleiding van de nieuwe reglementen van de themagroepen, hebben wij kortgeleden nagedacht over de invulling van onze taken als themagroep.

Uit een eerste sessie is daar al het plan van de enquête cardiovasculaire geneeskunde in Nederland gevolgd, waarvan de resultaten elders in dit nummer beschreven staan.

Als groep willen wij de

cardiovasculaire nucleaire geneeskunde zichtbaarder maken. Wij denken dat te gaan doen door op de NVNG site een voor ieder lid toegankelijke subsite te maken, waarin we een agenda op willen nemen voor cardiovasculaire cursussen/congressen en links naar richtlijnen op relevant cardiovasculair gebied willen gaan plaatsen. We gaan op de site ook een soort

vragenportaal openen, waar alle leden vragen op cardiovasculair gebied kunnen stellen in brede zin, van implementatie van een nieuwe techniek tot een vraag met betrekking tot een specifieke casus. We zijn daarvoor in gesprek met de beheerders van de NVNG website; houdt deze dus goed in de gaten! ♦

De themagroep bestaat uit de volgende actieve leden met hierbij hun aandachtsgebied:

Naam lid	Aandachtsgebied
Asbjorn Scholtens	inflammatie
Riemer Slart (UMCG)	cardiovasculaire infecties en inflammaties, Cardio PET
Remco Knol	<sup>13</sup> N-NH <sub>3</sub> myocardperfusie PET/CT, CCTA
Sergiy Lazarenko	software
Dirk Wyndale	fluor gelabelde perfusietracers zoals <sup>18</sup> F-Flurpiridaz
Niels Veltman	algemeen
Peter Raijmakers	algemeen
Hein Verberne	algemeen
Marjolein Hol	algemeen
Gitta Bleeker	algemeen
Klaas Pieter Koopmans	<sup>13</sup> N-NH <sub>3</sub> , economische kant cardioPET, software
Arthur Braat	algemeen