Exendin PET imaging of the pancreas and beyond

Imaging of beta cell mass and GLP-1 receptor expression in people with type 2 diabetes and obesity

Exendin PET van de alvleesklier en andere organen

Beeldvorming van bètacellen en GLP-1 receptoren in mensen met suikerziekte type 2 en obesitas



INHOUDSOPGAVE

Voorwoord 3

Begrippen 4

Nederlandse samenvattingen 8

- Hoofdstuk 1 – Introductie 8
- Hoofdstuk 2 – Bètacellen bij diabetes type 2 en obesitas voor en na een gastric bypass operatie 10
- Hoofdstuk 3 & 4 - Beeldfouten bij GLP-1 receptorbeeldvorming 12
- Hoofdstuk 5 & 6 - GLP-1 receptorbeeldvorming buiten de alvleesklier 14
- Hoofdstuk 7- Betekenis van de resultaten en toekomstig onderzoek 16

Wetenschappelijke abstracts (Engels) 18

- Chapter 2 - Does Roux-en-Y gastric bypass surgery influence beta cell mass in people with type 2 diabetes? 18
- Chapter 3 - A 3D printed anatomical pancreas and kidney phantom for optimizing SPECT/CT reconstruction settings in beta cell imaging using 111In-exendin 20
- Chapter 4 - Assessing scatter-based artefacts caused by high organ uptake in 68Ga-exendin PET/CT using a 3D-printed phantom 22
- Chapter 5 - Quantification of organ-specific GLP-1 receptor expression in the pancreas and beyond by 68Ga-exendin PET/CT imaging in humans with metabolic disease 24
- Chapter 6 - Brain imaging of the GLP-1 receptor in obesity using 68Ga-NODAGA-exendin-4 PET 26

Dankwoord 29

Over de auteur 33

VOORWOORD

Voor je ligt het magazine dat hoort bij mijn proefschrift "Exendin PET imaging of the pancreas and beyond". In mijn proefschrift beschrijf ik het wetenschappelijk onderzoek dat ik de afgelopen jaren heb gedaan. Dit is niet altijd makkelijk te lezen en te begrijpen. Daarom heb ik dit magazine gemaakt. Zo hoop ik dat iedereen die geïnteresseerd is, kan lezen waar mijn onderzoek over gaat en wat de belangrijkste uitkomsten zijn.

Het magazine start met een overzicht van de meeste begrippen die voorkomen in mijn proefschrift. Dan vind je van alle hoofdstukken een geschreven Nederlandse samenvatting. Met daarna een samenvatting in woord en beeld. Daarna volgen de wetenschappelijke Engelse samenvattingen van alle hoofdstukken hoofdstuk. Ter afsluiting mijn dankwoord en CV.

Het doen van onderzoek heeft mij veel geleerd. Vragen stellen, zorgvuldig meten, kritisch nadenken en (proberen te) begrijpen wat metingen betekenen. Aan de basis hiervan ligt verwondering en nieuwsgierigheid. En ook vragen blijven stellen en zoeken naar antwoorden.

En (vervolg)vragen kunnen overal vandaan komen. Daarom vind ik het delen van bevindingen een belangrijk onderdeel van wetenschappelijk onderzoek doen. En niet alleen met collega-onderzoekers, maar ook in taal die voor velen leesbaar is.

Toepasselijk vond ik dit korte gedicht, van Mary Oliver:

Instructions for living a life:
Pay attention.
Be astonished.
Tell about it.

Ik hoop dat dit magazine helpt mijn onderzoek toegankelijker te maken. En je te inspireren vragen te blijven stellen. Veel leesplezier!

PS De volledige versie van mijn proefschrift "Exendin PET imaging of the pancreas and beyond - Imaging of beta cell mass and GLP-1 receptor expression in people with type 2 diabetes and obesity" mag je natuurlijk ook lezen. Deze kun je digitaal vinden of mij vragen.

BEGRIPPEN

Overgewicht: Bij overgewicht heeft iemand meer lichaamsvet dan gezond is. Mensen met overgewicht hebben een grotere kans op het krijgen van gezondheidsproblemen. Overgewicht wordt meestal bepaald met de BMI (body mass index). Deze wordt berekend door het lichaamsgewicht (in kilogram, kg) te delen door de lengte (in meters, m) in het kwadraat. De BMI wordt ingedeeld in verschillende categorieën:

- BMI lager dan 18 kg/m^2: te laag gewicht
- BMI tussen 18 en 25 kg/m^2: gezond gewicht
- BMI tussen 25 en 30 kg/m^2: overgewicht
- BMI hoger dan 30 kg/m^2: obesitas

Obesitas: Obesitas is een chronische ziekte waarbij er te veel lichaamsvet is. Dit kan leiden tot gezondheidsproblemen en ziektes. Obesitas is een complexe aandoening die vaak langzaam ontstaat. Obesitas ontstaat door een combinatie van leefstijl, hormonen, stofwisseling, erfelijke aanleg, en omgevingsfactoren. Vanaf een BMI van 30 kg/m^2 of meer is er sprake van obesitas. De behandeling van obesitas richt zich op gewichtsverlies, het verbeteren van de gezondheid en het behouden van een gezond gewicht op lange termijn.

Diabetes type 2: Bij suikerziekte type 2 kan het lichaam de hoeveelheid suiker in het bloed niet goed regelen. Dit leidt tot te hoge bloedsuikers. Vaak ontstaat diabetes type 2 bij mensen met overgewicht of obesitas. Diabetes type 2 wordt veroorzaakt door een combinatie van factoren. Het lichaam is minder gevoelig voor insuline en de bètacellen in de alvleesklier kunnen te weinig insuline aanmaken. Hierdoor is er meer insuline nodig om de bloedsuiker goed te houden dan er beschikbaar is. Langdurig te hoge bloedsuiker geeft kans op het krijgen van andere aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten en nieraandoeningen.

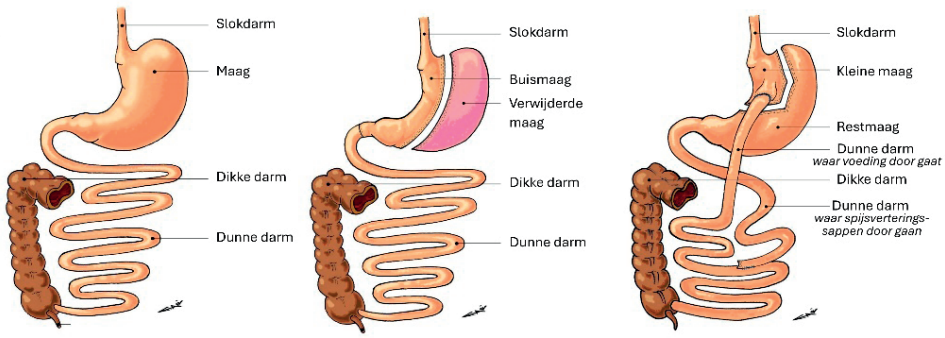
Bètacellen: Dit zijn de cellen in de eilandjes van Langerhans die insuline aanmaken. Deze eilandjes zijn groepen cellen die in de alvleesklier zitten.



Figuur 1. De bètacellen liggen in de Eilandjes van Langerhans in de alvleesklier.

Metabole bariatrische chirurgie of **maagverkleiningen:** operaties aan het maag-darmkanaal met als doel om gewicht te verliezen. Het is op dit moment de meest effectieve behandeling voor gewichtsverlies bij obesitas. De meest uitgevoerde operaties zijn een gastric bypass en een gastric sleeve. Bij een gastric sleeve operatie wordt een deel van de maag verwijderd. Er blijft een kleine buismaag over. Bij een gastric bypass operatie wordt de maag in twee delen gesplitst. In de kleine maag komt via de slokdarm voedsel. In de restmaag komt geen voedsel meer. De dunne darm wordt ook doorgenomen. De kleine maag wordt na ca. 1 meter op de dunne darm aangesloten. De restmaag en het eerste deel van de dunne darm wordt daarachter weer aangesloten (zie figuur 2). Op deze manier komt voedsel via de kleine maag eerst in het tweede deel van de dunne darm terecht. Verteringssappen uit de restmaag en de galblaas en alvleesklier komen via het eerste deel van de dunne darm pas later bij het voedsel.

Na metabole bariatrische chirurgie verliezen de meeste mensen 25-35% van hun gewicht. Beide operaties zorgen voor een verminderde eetlust en veranderingen in darmhormonen. De gastric bypass operatie heeft het grootste effect op de darmhormonen. Ook verminderen of genezen veel aandoeningen die veroorzaakt worden door obesitas. Zo hebben de meeste mensen met diabetes type 2 minder diabetesmedicijnen nodig na gewichtsverlies. Na een gastric bypass operatie treedt bij 40-60% van de mensen zelfs volledige **remissie** op. Zij hebben geen medicatie meer nodig hebben om hun bloedsuiker op normale waarden te houden.



Figuur 2. Van links naar rechts; normale-maagdarmkanaal, gatric sleeve operatie en gastric bypass operatie.

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1. Dit is een hormoon dat door de darmen wordt gemaakt wanneer je eet. Een belangrijke functie van dit hormoon is het stimuleren van de afgifte van insuline. Daarnaast vertraagt het ook de leging van de maag en geeft het een verzadigingsgevoel.

GLP-1 receptor: Dit is een eiwit op cellen waaraan het hormoon GLP-1 bindt.

GLP-1 receptor agonist: Dit is een medicijn of eiwit dat de werking van GLP-1 nabootst. De merknaam van een bekend medicijn is Ozempic.

Exendin-4: Dit is een GLP-1 receptor agonist. Hier kan een radioactieve stof aan gebonden worden. Dit heet dan een **radiotracer**.

Nucleaire beeldvorming: technieken binnen de medische beeldvorming om radiotracers in het menselijk lichaam af te beelden.

PET-CT, SPECT-CT: Positron emissie tomografie (PET) of single photon emissie computer tomografie (SPECT) gecombineerd met computer tomografie (CT). Een PET en SPECT scan kunnen de radioactieve straling die een radiotracer uitzendt opvangen. Met een CT wordt met röntgenstraling een afbeelding van het lichaam gemaakt om de anatomie in beeld te brengen. Door de combinatie van beide beeldvormingstechnieken kun je de activiteit van de radiotracer zien op de precieze locatie in het lichaam waar deze zich bevindt.

Exendin PET / GLP-1 receptor imaging: De gebruikte radiotracer is radioactief gelabeld Exendin-4. Met PET-CT of SPECT-CT wordt afgebeeld waar en hoeveel van deze radiotracer zich in het lichaam bevindt. Eerder is aangetoond dat de hoeveelheid van de radiotracer in de alvleesklier overeenkomt met het aantal bètacellen (de bètacelmassa) in de alvleesklier.



De radiotracer ^{68}Ga-Exendin. De radioactieve stof Gallium-68 is gebonden aan Exendin.

De radiotracer wordt via een infuus in het bloed gespoten.

Na 1 uur wordt een PET-CT scan gemaakt. Van het hoofd tot het bekken.

Figuur 3. GLP-1 receptorbeeldvorming

Nederlandse samenvattingen

HOOFDSTUK 1 - INTRODUCTIE

Obesitas en diabetes

Ernstig overgewicht (obesitas) en diabetes type 2 zijn ziekten die vaak samen voorkomen. Wereldwijd hebben steeds meer mensen hiermee te maken. Mensen met obesitas hebben een veel grotere kans om diabetes type 2 te krijgen.

Bij diabetes type 2 reageert het lichaam minder goed op insuline. Insuline is een hormoon dat ervoor zorgt dat suiker uit het bloed wordt opgenomen in de cellen. Daarnaast maken de bètacellen in de alvleesklier vaak minder insuline aan. Hierdoor blijft er te veel suiker in het bloed zitten.

Afvallen en een gezonde leefstijl zijn belangrijk eerste stappen bij de behandeling van zowel obesitas als diabetes type 2. Bij sommige mensen kan diabetes type 2 zelfs verdwijnen bij gewichtsverlies en leefstijlaanpassingen (remissie van diabetes). Toch zijn veranderingen in de leefstijl alleen vaak niet genoeg. Dan kunnen extra behandelingen nodig zijn.

Een van de meest effectieve behandelingen voor mensen met ernstige obesitas en diabetes type 2 is een maagverkleinende operatie, ook wel bariatrische chirurgie genoemd. Een veelgebruikte operatie is de Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Bij deze operatie wordt de maag kleiner gemaakt en wordt een deel van de dunne darm omgeleid, zie ook figuur 2. Hierdoor vallen mensen meestal veel af. Ook verbetert de bloedsuiker vaak sterk en kan diabetes type 2 bij veel mensen in remissie gaan.

Naast bariatrische chirurgie worden de laatste jaren ook steeds vaker medicijnen gebruikt om af te vallen. Vaak zijn dit GLP-1-receptoragonisten, zoals liraglutide (Saxenda) en semaglutide (Ozempic, Wegovy). GLP-1-receptoragonisten werden eerst gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2. Tegenwoordig worden ze ook gebruikt bij de behandeling van obesitas.

De GLP-1-receptoragonisten zijn medicijnen dat het hormoon GLP-1 nabootsen. GLP-1 is een hormoon dat van nature in het lichaam voorkomt. Het stimuleert de afgifte van insuline, zorgt ervoor dat mensen minder honger hebben en vertraagt de snelheid waarmee de maag leeg raakt. Hierdoor helpen GLP-1-receptoragonisten om de bloedsuiker te verlagen en om af te vallen.

Deze medicijnen werken via de GLP-1-receptor. Deze receptor komt veel voor op de bètacellen in de alvleesklier. Daarnaast is de GLP-1-receptor ook aanwezig in verschillende andere organen in het lichaam. De precieze plaatsen waar deze receptor zich bevindt en de precieze werking is nog niet bekend in mensen.

Exendin-4 beeldvorming

Beelvorming van GLP-1 receptoren is ontwikkeld om op een niet-invasieve manier bètacellen in de alvleesklier te onderzoeken. Voordat deze techniek beschikbaar was, was er geen methode om de bètacellen in het lichaam te onderzoeken.

Voor GLP-1 receptor beeldvorming wordt Exendin-4 gebruikt. Dit eiwit bindt net als GLP-1 aan de GLP-1 receptoren. Aan Exendin-4 wordt een kleine hoeveelheid radioactieve stof gekoppeld (gallium-68, ^{68}Ga; of Indium-111, ^{111}In). Nadat deze radiotracer in een bloedvat wordt toegediend, kan de stof in het lichaam afgebeeld worden met nucleaire beeldvormingstechnieken: PET/CT of SPECT/CT. Tegenwoordig wordt vooral PET/CT met ^{68}Ga-Exendin-4 gebruikt, omdat dit scherpere afbeeldingen geeft dan SPECT/CT.

Vragen in dit proefschrift

Eerder onderzoek heeft laten zien dat deze methode goed werkt voor het opsporen van een insulinoom, een zeldzame tumor die te veel insuline maakt. Ook is de techniek gebruikt om de hoeveelheid bètacellen te meten bij mensen met diabetes type 1. In dit proefschrift onderzoeken we

1) *Het aantal bètacellen in relatie tot de functie bij mensen met obesitas en diabetes type 2 met PET/CT met ^{68}Ga-Exendin-4 (hoofdstuk 2);*
2) *Enkele technische uitdagingen bij het maken en beoordelen van Exendin-4 beelden (hoofdstuk 3 & 4);*
3) *De opname van Exendin-4 in andere organen dan de alvleesklier (hoofdstuk 5 & 6).*

HOOFDSTUK 2 - BÈTACELLEN BIJ DIABETES TYPE 2 EN OBESITAS VOOR EN NA EEN GASTRIC BYPASS OPERATIE

Vraagstelling

Er is nog weinig bekend over de rol van bètacellen bij het ontstaan, verergeren en de remissie van diabetes type 2. Mogelijk neemt het aantal bètacellen en/of de functie van de bètacellen af bij mensen met diabetes type 2. Hierdoor wordt de ziekte erger en zijn meer medicijnen nodig om de bloedsuiker te reguleren. Na RYGB chirurgie wordt bij veel mensen een sterke verbetering en zelfs remissie (omkering) van diabetes type 2 gezien. Een hypothese hiervoor is dat het aantal bètacellen weer toeneemt. Dit is echter nog nooit in mensen onderzocht.

Methode

In deze studie is met Exendin PET-CT de hoeveelheid bètacellen bij mensen met diabetes type 2 onderzocht. Deze mensen ondergingen een RYGB operatie. De deelnemers werden verdeeld in twee groepen op basis van de diabetes medicijnen die zij gebruikten: mensen die alleen metformine (tabletten) gebruikten en mensen die insuline gebruikten. We namen aan dat mensen die alleen metformine gebruikten minder ernstige diabetes hadden en meer insuline zelf aanmaakten dan mensen die insuline nodig hebben. Bij alle deelnemers werd het aantal bètacellen en de functie van de bètacellen voor én na de operatie onderzocht.

Resultaten

Voor de operatie zagen we dat mensen die insuline gebruikten minder opname van radio-gelabeld Exendin hadden in de alvleesklier hadden dan mensen die alleen metformine gebruikten. Dit wijst mogelijk op minder bètacellen en past bij het beeld dat de hoeveelheid bètacellen afneemt naarmate diabetes type 2 ernstiger wordt. Eén jaar na de operatie bleef de opname in de alvleesklier gelijk bij de deelnemers die alleen metformine gebruikten. Bij de deelnemers die insuline gebruikten nam de opname van radio-gelabeld Exendin juist toe. Dit wijst mogelijk op herstel van bètacellen na de operatie. We vonden geen verband tussen veranderingen in de hoeveelheid bètacellen en de werking van deze cellen.

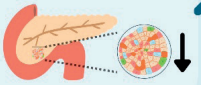
Conclusie

Deze resultaten laten zien dat mensen met ernstigere diabetes type 2 minder bètacellen hebben. Herstel van bètacellen na gewichtsverlies lijkt mogelijk bij mensen met ernstige diabetes type 2. Wel is meer onderzoek nodig om dit te bevestigen. Uit de resultaten kunnen we niet afleiden of de hoeveelheid bètacellen bij mensen die metformine gebruikte lager was dan bij mensen zonder diabetes. Ook hiervoor is meer onderzoek nodig.

Vraagstelling

Hoe verandert bètacel-massa en bètacel-functie bij mensen met suiker-ziekte type 2 na een RYGB-operatie?

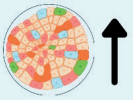
Bij mensen met suikerziekte type 2 neemt het aantal bètacellen af.



Na een RYGB operatie is er vaak remissie van diabetes.



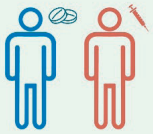
Het aantal bètacellen of hun functie neemt mogelijk weer toe.



Methode

We onderzoeken het aantal bètacellen en de functie van de bèta-cellen bij mensen met diabetes type 2 voor en na een RYGB operatie.

Deelnemers: Mensen met diabetes type 2



Voor RYGB: Exendin PET-CT om bètacellen te meten.



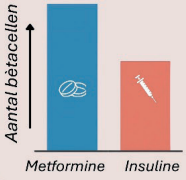
Eén jaar na RYGB: opnieuw een Exendin PET-CT.



Resultaten

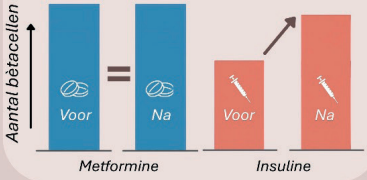
Voor operatie

Insulinegebruikers hadden minder opname van Exendin in de alvleesklier dan metforminegebruikers.



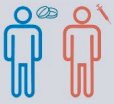
1 jaar na operatie

Bij insulinegebruikers nam de opname van Exendin in de alvleesklier toe. Deze bleef gelijk bij de metformine-gebruikers.



Conclusie

Mensen met ernstigere diabetes hebben mogelijk minder bètacellen.



Herstel van bètacellen lijkt in enige mate mogelijk.



Dit herstel moet bevestigd worden met toekomstig onderzoek.



HOOFDSTUK 3 & 4 - BEELDFOUTEN BIJ GLP-1 RECEPTOR-BEELDVORMING

Vraagstelling

In SPECT en PET met Exendin-4 worden artefacten, ofwel beeldfouten gezien. Dit technische probleem ontstaat doordat de nieren veel van de radiotracer opnemen. Dit komt door de werking van de nieren, en is onafhankelijk van de aanwezigheid van GLP-1 receptoren. De beeldfouten worden erger bij mensen met een grote buikomvang.

De beeldfouten maken het moeilijk om te meten hoeveel van de radiotracer naar de alvleesklier gaat. Hierdoor kan het aantal bètacellen mogelijk niet nauwkeurig bepaald worden. Juist bij mensen met obesitas en diabetes type 2, die centraal staan in dit proefschrift, is dit een probleem.

Methode

We gebruikten een 3D-geprint fantoom om de beeldfouten te onderzoeken. Dit model bootst de vorm en ligging van de alvleesklier en de nieren na in een buikmodel. Hiermee konden we beeldfouten onderzoeken zonder mensen te belasten.

Voor Exendin-4 SPECT/CT en PET/CT vergeleken verschillende manieren waarop de beelden gemaakt worden en met welke methode de beste beeldkwaliteit werd bereikt. Voor Exendin-4 PET/CT onderzochten we ook het effect van een grote buikomvang (obesitas) op beeldfouten. We hebben hiervoor twee extra fantomen ontworpen. Een met een buikomvang passend bij overgewicht en een passend bij obesitas.

Resultaten

Beide studies lieten zien dat het 3D-geprinte fantoom de Exendin-4 beeldvorming goed nabootst.

Aanpassingen in het maken van SPECT en PET beelden kon de ernst van beeldfouten verminderen, maar niet voorkomen. We konden de beste (minst slechte) instellingen bepalen.

De grootste beeldfouten zagen we in het fantoom met de grootste buikomvang. De hoeveelheid radioactieve stof in de alvleesklier kon dan niet betrouwbaar gemeten worden. De beeldfouten konden niet voorkomen worden in het grootste fantoom. Het was wel mogelijk om de hoeveelheid radioactiviteit te meten in een deel van de alvleesklier dat buiten de beeldfout ligt.

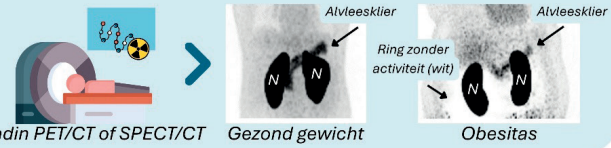
Conclusie

Deze studies laten zien dat een 3D-geprint fantoom Exendin-4 scans van mensen goed kan nabootsen. De huidige technieken kunnen de beeldfouten in PET/CT en SPECT/CT niet voorkomen. Toekomstige ontwikkelingen en onderzoeken zijn nodig om de beeldkwaliteit te verbeteren.

Vraagstelling

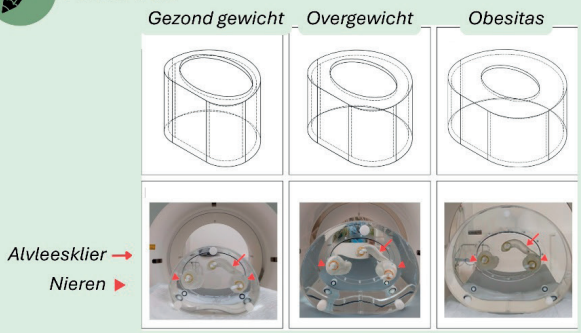
Kunnen beschikbare scaninstellingen beeldfouten in Exendin PET en SPECT verminderen?

De nieren nemen veel radiogelabeled Exendin op. Hierdoor kunnen beeldfouten ontstaan. Bijvoorbeeld een ring zonder signaal rondom de nieren. De alvleesklier ligt in dit gebied. Wanneer beeldfouten optreden kan opname in de pancreas niet goed bepaald worden. Deze beeldfout wordt erger bij een grotere buikomvang.



Exendin PET/CT of SPECT/CT *Gezond gewicht* *Obesitas*

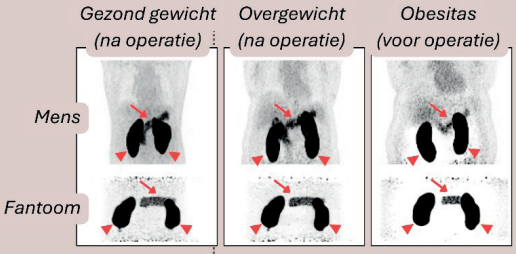
Methode



We ontwierpen een 3D-geprint fantoom van de alvleesklier en nieren. Deze plaatsten we in een buikomvang, passend bij een gezond gewicht, overgewicht en obesitas. Dit fantoom vulden we met activiteit zoals op een Exendin scan. We onderzochten de effecten van diverse scaninstellingen op de SPECT en PET beelden.

Resultaten

Het 3D-geprinte fantoom lijkt veel op Exendin beeldvorming van mensen (zie onder).



SPECT

We konden de best mogelijke instellingen bepalen. Beeldfouten konden niet voorkomen worden.

PET

De grootste beeldfouten werden gezien in het grootste fantoom. De hoeveelheid radioactieve stof in de alvleesklier kon dan niet goed bepaald worden. Scanaanpassingen zorgden voor kleinere fouten, maar konden beeldfouten niet voorkomen.

Conclusie

Het fantoom van de nieren en alvleesklier leidt tot PET en SPECT beelden vergelijkbaar met mensen



Scaninstellingen kunnen beeldfouten nu niet voorkomen bij Exendin-beeldvorming. Meer ontwikkelingen zijn nodig om de beeldkwaliteit te verbeteren.



HOOFDSTUK 5 & 6 – GLP-1 RECEPTORBEELDVORMING BUITEN DE ALVLEESKLIER

Vraagstelling

Bij het maken van de Exendin-4 PET/CT scans, viel op dat er ook in andere organen in het lichaam opname is van de radiotracer. Dit wijst mogelijk op de aanwezigheid van GLP-1 receptoren. Er is nog weinig bekend over de opname en GLP-1 receptoren in organen buiten de alvleesklier. In dit proefschrift is daarom Exendin-4 beeldvorming van andere organen dan de alvleesklier onderzocht. Dit is om twee redenen interessant:

1) Het is belangrijk om de normale verdeling van de radiotracer te begrijpen. Pas als de normale verdeling bekend is, kunnen afwijkingen herkend worden.
2) Er is nog veel onbekend over de verdeling van GLP-1 receptoren in het lichaam. De laatste jaren is er steeds meer bekend geworden over het effect van medicijnen op basis van GLP-1 receptor agonisten. Deze medicijnen hebben effecten op verschillende organen in het lichaam. Dit gaat waarschijnlijk via GLP-1 receptoren in die organen. Mogelijk kunnen we meer leren over deze effecten door de beeldvorming van de GLP-1 receptoren.

Methode

We beschrijven de opname van Exendin-4 in het lichaam bij deelnemers van verschillende klinische studies. Dit zijn onder andere deelnemers uit de studie beschreven in hoofdstuk 1 in dit proefschrift. Ook werden er scans beschreven van mensen met hypoglykemie door na een RYGB operatie of door een insulinoom en mensen met diabetes type 1 of type 2. Daarnaast gaan we dieper in op de opname van Exendin-4 in de hersenen van mensen met obesitas en diabetes type 2.

Resultaten

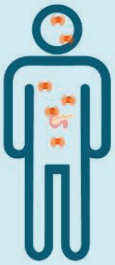
We lieten zien dat er opname is van Exendin-4 in organen en weefsels waarvan het bekend is dat er GLP-1 receptoren zijn. Bijvoorbeeld in de alvleesklier en duodenum (twaalfvingerige darm). Ook lieten we zien dat we de hoeveelheid radioactiviteit in deze organen konden meten. Daarnaast zagen we opname van Exendin-4 in organen waar minder bekend is over de GLP-1 receptoren. Dit was bijvoorbeeld in borstweefsel bij vrouwen, de speekselklieren en het hart. In de hersenen zien we alleen opname in de hypofyse.

Conclusie

Deze twee hoofdstukken laten de potentie zien van Exendin-4 beeldvorming om de expressie van GLP-1 receptoren in mensen te bestuderen.

Vraagstelling

Waar zien we opname van radioactief gelabeld Exendin anders dan de alvleesklier? En wat kan dit betekenen?

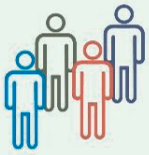


In Exendin PET/CT scans viel op dat er opname is in meerdere organen. Mogelijk is deze opname gerelateerd aan effecten van GLP-1 (medicijnen) in deze organen. Daarom hebben we onderzocht in welke organen er opname van radioactief gelabeld Exendin is. En uitgezocht of dit overeenkomt met bekende aanwezigheid van GLP-1 receptor en GLP-1 effecten.

Methode

We beschrijven de opname van Exendin in het hele lichaam en meer specifiek in de hersenen bij deelnemers uit andere studies.

Mensen met obesitas, diabetes type 1 of 2, te lage bloedsuikers, insulinoom



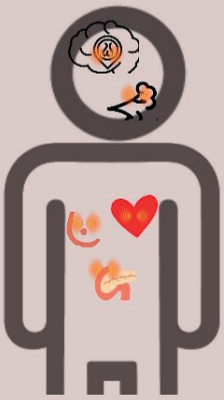
Exendin PET-CT om bètacellen te meten.



Opname van Exendin meten in organen waar we opname zien met het oog.



Resultaten



Hele lichaam

We zien opname in organen waar de aanwezigheid van GLP-1 receptoren bekend en minder bekend is. Zoals in de alvleesklier en twaalfvingerigedarm (bekend) en hart, borstweefsel bij vrouwen, speekselklieren, hypofyse (minder bekend).

Hersenen

We zagen duidelijk opname in de hypofyse. In de rest van de hersenen zien we geen opname.

Conclusie

Opname van Exendin lijkt gerelateerd met de aanwezigheid van GLP-1 receptoren.



We zien alleen opname van Exendin in de hypofyse. Over deze GLP-1 receptoren is weinig bekend.



Exendin PET/CT kan ingezet worden om GLP-1 receptoren verder te bestuderen.



HOOFDSTUK 7 – BETEKENIS VAN DE RESULTATEN EN TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Dit proefschrift laat zien dat beeldvorming van de GLP-1 receptor met radioactief gelabelde Exendin-4 een veelbelovende methode is om de hoeveelheid bètacellen en de aanwezigheid van GLP-1-receptoren bij levende mensen te onderzoeken.

In hoofdstuk 2 hebben we laten zien dat de techniek kan helpen om de rol van de bètacellen in diabetes type 2 beter te begrijpen. Ook is het mogelijk om veranderingen in het aantal bètacellen tijdens de ziekte of na een behandeling te volgen. In de toekomst kan dit mogelijk bijdragen aan onderzoek naar GLP-1-medicijnen en aan de ontwikkeling van meer persoonlijke behandelingen voor mensen met diabetes type 2 en obesitas.

Voordat deze beeldvormingstechniek in grotere studies en in de dagelijkse zorg kan worden toegepast, zijn verdere technische verbeteringen nodig. In hoofdstuk 3 en 4 onderzochten we beeldfouten veroorzaakt door de hoge opname van Exendin-4 in de nieren en een grote buikomvang. We hebben geen manier gevonden om de beeldfouten in Exendin-4 beeldvorming te voorkomen. In toekomstige onderzoeken en ontwikkelingen is het belangrijk om methoden te ontwikkelen die deze beeldfouten voorkomen. Niet alleen voor het gebruik van Exendin-4, maar ook voor andere (nieuwe) radioactieve tracers die een hoge opname in de nieren laten zien. Het gebruik van 3D geprinte fantomen om mensen na te bootsen lijkt hierbij nuttig.

In het lichaam werd het radioactief gelabelde Exendin-4 in verschillende organen opgenomen. In de alvleesklier is bekend dat er veel GLP-1 receptoren zijn. Ook is aangetoond dat de hoeveelheid Exendin-4 gemeten in de alvleesklier een maat is voor de hoeveelheid bètacellen. In andere organen is nog weinig bekend over GLP-1 receptoren. In bijvoorbeeld de duodenum (twaalfvingerige darm) is bekend dat deze receptoren er zijn en zichtbaar zijn op een Exendin-4 PET scan. De rol van deze receptoren is echter nog niet bekend. In andere organen, zoals borstweefsel bij vrouwen, het hart en de hypofyse, zijn eerder GLP-1 receptoren gevonden. Deze zijn nooit eerder beschreven met Exendin-4 beeldvorming. Ook is de functie van deze receptoren nog niet volledig bekend.

Hopelijk zijn de bevindingen uit mijn proefschrift een startpunt voor verder onderzoek. Exendin-4 beeldvorming kan gebruikt worden voor onderzoek naar de rol van bètacellen in diabetes type 2 en remissie van deze ziekte. Ook kan de relatie tussen de opname van radioactief gelabeld Exendin-4 en de aanwezigheid van GLP-1 receptoren en hun mogelijke rol verder onderzocht worden. En dit vooral om in de toekomst de behandeling en preventie van diabetes type 2 en obesitas en gerelateerde ziekten te kunnen verbeteren.

Wetenschappelijke abstracts (Engels)



2

Does Roux-en-Y gastric bypass surgery influence beta cell mass in people with Type 2 Diabetes? A clinical study using ^{68}Ga-exendin-4 PET/CT

L.N. Deden[1,2], M. Boss[2], H. de Boer[3], E.O. Aarts[1], A.C. van Bon[3], I.M.C. Janssen[1], F.J. Berends[1], B.E. de Galan[4,5,6], E.J. Hazebroek[1,7], M. Gotthardt[2]

ABSTRACT

Aim: High remission rates of type 2 diabetes (T2D) are observed after Roux-en-Y gastric bypass surgery (RYGB). Whether these effects are related to changes in beta cell mass remains unknown. In this study, we assessed beta cell mass using ^{68}Ga-exendin PET/CT in patients with T2D before and after RYGB surgery.

Materials and methods: Individuals with T2D undergoing RYGB surgery were included and divided into two groups: those using only metformin (METF) and those requiring insulin therapy (INS). Before and one year after RYGB, beta cell mass was assessed as total pancreatic activity to arginine stimulation divided by fasting blood glucose level (CPR_{ARGT}).

Results: Thirteen participants completed preoperative measurements (METF N=6, INS N=7). One METF participant was withdrawn from postoperative measurements. Participants lost 30 ± 6.6% of total body weight. Complete remission of T2D occurred in all METF participants and in one INS participant. One INS participant achieved partial remission and two clinically improved glycemic control. Prior to RYGB, CPR_{ARGT} was lower in the INS than METF participants (0.68 ± 0.30 vs 1.18 ± 0.47 nmol.min.mmol-1, p=0.0383). Similarly, TPA was lower in the INS than in the METF participants (4.7 ± 1.6 (N=5) vs. 6.9 ± 1.5 (N=5) kBq/MBq, p=0.059). After RYGB, TPA increased in INS participants from 4.7 ± 1.6 to 5.8 ± 1.5 kBq/MBq (p=0.0013, N=5) and remained unchanged in the METF group (7.3 ± 1.3 vs 7.3 ± 1.7, p=0.9974, N=4). CPR_{ARGT} remained unchanged after RYGB, and was 0.61 ± 0.29 nmol.min.mmol-1 in the INS group (p=0.439) and 1.23 ± 0.51 to 0.81 ± 0.29 nmol.min.mmol-1 in the METF group (p=0.203).

Conclusion: In people with T2D on insulin, pancreatic uptake of ^{68}Ga-exendin increased after RYGB surgery, reflecting recovery of beta cell mass. In people treated with metformin alone beta cell mass did not change. Beta cell function did not improve in individuals on insulin, neither in individuals using metformin only.



3

A 3D printed anatomical pancreas and kidney phantom for optimizing SPECT/CT reconstruction settings in beta cell imaging using ^{111}In-exendin

Wietske Woliner-van der Weg, Laura N. Deden, Antoi P. W. Meeuwis, Maaike Koenrades, Laura H. C. Peeters, Henny Kuipers, Geert Jan Laanstra, Martin Gotthardt, Cornelis H. Slump, Eric P. Visser

EJNMMI Phys. 2016 Dec 7;3:29. doi: 10.1186/s40658-016-0165-0

ABSTRACT

Background: Quantitative single photon emission computed tomography (SPECT) is challenging, especially for pancreatic beta cell imaging with ^{111}In-exendin due to high uptake in the kidneys versus much lower uptake in the nearby pancreas. Therefore, we designed a three-dimensionally (3D) printed phantom representing the pancreas and kidneys to mimic the human situation in beta cell imaging. The phantom was used to assess the effect of different reconstruction settings on the quantification of the pancreas uptake for two different, commercially available software packages.

Methods: 3D-printed, hollow pancreas and kidney compartments were inserted into the National Electrical Manufacturers Association (NEMA) NU2 image quality phantom casing. These organs and the background compartment were filled with activities simulating relatively high and low pancreatic ^{111}In-exendin uptake for, respectively, healthy humans and type 1 diabetes patients. Images were reconstructed using Siemens Flash 3D and Hermes Hybrid Recon, with varying numbers of iterations and subsets and corrections. Images were visually assessed on homogeneity and artefacts, and quantitatively by the pancreas-to-kidney activity concentration ratio.

Results: Phantom images were similar to clinical images and showed comparable artefacts. All corrections were required to clearly visualize the pancreas. Increased numbers of subsets and iterations improved the quantitative performance but decreased homogeneity both in the pancreas and the background. Based on the phantom analyses, the Hybrid Recon reconstruction with 6 iterations and 16 subsets was found to be most suitable for clinical use.

Conclusions: This work strongly contributed to quantification of pancreatic ^{111}In-exendin uptake. It showed how clinical images of ^{111}In-exendin can be interpreted and enabled selection of the most appropriate protocol for clinical use.



4

Assessing scatter-based artefacts caused by high organ uptake in ^{68}Ga-exendin PET/CT using a 3D-printed phantom

L.N. Deden[1,2], A.P.W. Meeuwis[1], M. Buitinga[1,3,4], M. Boss[1], I. Rausch[5], T. Beyer[5], E.P. Visser[1], M. Gotthardt[1], D. Lobeek[1]

Submitted

ABSTRACT

Introduction: PET quantification of the pancreatic accumulation of [^{68}Ga]Ga-exendin-4 (^{68}Ga-exendin-4) is challenged by spill-over or photopenic artefacts, as observed especially in patients with obesity. Using a 3D printed pancreas-kidney phantom in body casings mimicking individuals with normal weight (NW), overweight (OW) and severe obesity (OB) we investigated the effect of scatter-related artefacts on the quantification of pancreatic uptake in ^{68}Ga-exendin-4 PET/CT. In addition, the effect of adjustments in acquisition time (AT) and reconstruction methods was explored.

Methods: The phantom was filled with ^{68}Ga-activity concentrations corresponding with human ^{68}Ga-exendin-4 PET/CT. Images were reconstructed for AT of 5, 7, 10 and 20 minutes from list-mode data. The effect of prompt gamma correction (PGC) and absolute versus relative scatter scaling on reconstructed PET images was explored. Activity concentration (AC) was measured in spherical volumes in the the kidneys and pancreas. Recovery coefficients (RC) were calculated as $AC_{measured}/AC_{known} * 100\%$.

Results: The phantoms mimicked human ^{68}Ga-exendin-4 PET/CT very well. In the NW and OW phantoms no artefacts occurred, but a large photopenic artefact occurred in the OB phantom. Visually, PGC prevented minor spill-over artefacts in the OW phantom, but did not affect the photopenic artefact in the OB phantom. Absolute instead of relative scatter scaling did not reduce or resolve artefact occurrence neither. Increasing AT did not affect PET/CT reconstructions visually. However, it improved pancreas RC in the OB phantom, although RC remain low (max 52% ± 23%). In the NW and OW phantom pancreas RC was 77 ± 4.5% and 80 ± 4.1%. The pancreas body was largely unaffected by the photopenic artefact, reflected by similar RC values in all phantoms (80 ± 16%, 77 ± 14%, 73 ± 27%, for NW, OW and OB respectively, AT=10 minutes).

Conclusion: In the presence of a large photopenic artefact in the OB phantom, the RC of the whole pancreas was unreliable. The effect was only limited on the pancreas body. Most optimal settings included acquisition times of at least 7 minutes per bed position and applying prompt gamma correction for PET reconstruction. However, these settings did not reduce or prevent the appearance of a photopenic artefact in the OB phantom.



5

Quantification of organ-specific GLP-1 receptor expression in the pancreas and beyond by ^{68}Ga-exendin PET/CT imaging in humans with metabolic disease

Laura N. Deden[1,2], Marti Boss[1], Edo O. Aarts[2], Hans de Boer[3], Cees J. Tack[4], Mijke Buitinga[1,5,6], Ignace M.C. Janssen[2], Eric J. Hazebroek[2,7], Bastiaan E. de Galan[4,8,9], Martin Gotthardt[1]

Submitted

ABSTRACT

Knowledge about the actions of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and its receptor agonists in humans is increasing. However, understanding of GLP-1 receptor (GLP-1R) expression and its relation with GLP-1 signaling remains incomplete. Therefore, we assessed GLP-1R expression in humans through measurement of ^{68}Ga-NODAGA-exendin-4 (^{68}Ga-exendin) accumulation, visually and quantitatively, by positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in 62 participants included from ongoing studies. Clear radiotracer uptake was observed in the pancreas and duodenum in all participants. In addition, uptake was observed in salivary glands and the pituitary the majority of participants, in the myocardium of four participants and uptake in glandular breast tissue and uterus and ovary of half of the female participants. No accumulation higher than blood pool was observed in liver, adipose tissue and muscles. Our data confirm accumulation of ^{68}Ga-exendin in organs with well-known GLP-1R expression, such as pancreas and duodenum. Moreover, accumulation was observed in organs in which the physiological role of GLP-1R expression remains unclear, such as pituitary gland, salivary glands, glandular breast tissue and myocardium. These findings suggest that ^{68}Ga-exendin PET/CT is a promising tool to increase knowledge about physiological GLP-1R signaling and to elucidate pathophysiological mechanisms underlying (variable) treatment responses of GLP-1R agonists in humans.



6

Brain Imaging of the GLP-1 Receptor in Obesity Using ^{68}Ga-NODAGA-exendin-4 PET

Laura N. Deden[1,2], Jan Booij[1,3], Joanes Grandjean[1,4], Judith R. Homberg[4], Eric J. Hazebroek[2,5], Martin Gotthardt[1], Marti Boss[1]

Brain Sci. 2021, 11(12):1647. doi: 10.3390/brainsci11121647

ABSTRACT

Stimulation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors increases the insulin release in the pancreas during high glucose levels, and also stimulates a feeling of satiety. Likewise, synthetic GLP-1 receptor agonists derived from exendin are used successfully in the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Interestingly, preclinical and clinical studies further suggest that GLP-1 receptor agonists may decrease motor, behavioral, and cognitive symptoms in (animal models) Parkinson's disease and Alzheimer's disease and may slow down neurodegeneration. These observations suggest stimulation of GLP-1 receptors in the brain. The GLP-1 positron emission tomography (PET) tracer ^{68}Ga-NODAGA-exendin-4 (^{68}Ga-exendin) has been developed and successfully used for imaging in humans. In an ongoing study on the effects of bariatric surgery on GLP-1 receptor expression, we performed ^{68}Ga-exendin PET/CT in obese subjects. Here we evaluated whether GLP-1 receptor binding could be visualized in the central nervous system in 10 obese subjects (seven woman; body mass index: mean ± SD: 39 ± ± 4.4 kg/m2) before bariatric surgery. Although we observed clear uptake in the pituitary area (mean SUV_{max} 4.3 ± 2.3), we found no significant uptake in other parts of the brain. We conclude that ^{68}Ga-exendin PET/CT cannot be used to analyze GLP-1 receptors in the brain of obese subjects.



Dankwoord
Over de auteur

DANKWOORD

En daar was eens een proefschrift! Na wat meer jaren te spenderen aan mijn promotieonderzoek dan gedacht is het zo ver. Gelukkig bleef ik, met ups en downs, gemotiveerd om dit onderzoek af te maken. Het heeft daarbij zeker geholpen dat ik in de tusse tijd aan veel nieuwe dingen heb kunnen werken binnen Rijnstate. Dit proefschrift had ik niet alleen kunnen schrijven, maar is het resultaat van vele samenwerkingen en inhoudelijke bijdragen, motivatie en steun van anderen. Met zo veel fijne mensen waar ik mee samen mocht werken is het bijna niet mogelijk iedereen bij naam te noemen. Ik probeer het toch, al ben ik vrij zeker dat ik minstens één iemand vergeet te noemen. En daarom voor iedereen die in enige vorm heeft bijgedragen: Graag wil ik je bedanken voor hetgene je voor mij gedaan hebt om dit proefschrift te kunnen schrijven.

Als eerste wil ik alle deelnemers aan de studies opgenomen in dit proefschrift (en daarbuiten) enorm bedanken voor hun deelname. Door jullie deelname hebben we nieuwe inzichten op kunnen doen over de rol van bètacellen en GLP-1 receptoren bij type 2 diabetes en obesitas. Vrijwillig hebben jullie tijd vrijgemaakt voor testen en scans, en daarmee dit onderzoek mogelijk gemaakt.

Martin, mede dankzij jou kon ik aan dit onderzoek starten in Arnhem en Nijmegen. Bedankt voor je begeleiding en vertrouwen tot aan het einde van mijn promotietijd (en dat was een behoorlijke periode). Ik heb veel geleerd in deze tijd van onze gesprekken over eerst bètacelmassa, maar later steeds meer over de GLP-1 receptor, brainstorms, en hoe dit alles te verwoorden (of niet te noemen) op papier.. Ik heb jouw altijd kritische blik, out-of-the-box ideeën, maar ook het brengen van focus op de juiste momenten gewaardeerd. Ik ben benieuwd wat de Exendin radiotracer nog gaat brengen in de toekomst.

Marti, voor het eerst hebben onze paden gekruist bij onze sollicitatie op dezelfde (jouw) promotieplek. Wat fijn dat we uiteindelijk beide onderzoek hebben gedaan naar GLP-1 receptor imaging! Het was heel waardevol om de studies rondom bariatrische chirurgie samen op te zetten, waarbij jij veel van de taken die in het Radboudumc moesten gebeuren op je nam. Uiteindelijk heb jij mij als co-promotor geholpen focus te brengen in de onderzoeken voor mijn proefschrift. En last, but not least, heb jij mij ook de basics van het skiën bijgebracht.

Eric, toen jij startte in Rijnstate, was ik al een eind op weg met mijn promotie-onderzoek. Het was fijn (weer) iemand vanuit Rijnstate te hebben die meekeek naar de stukken. We hebben vooral veel samengewerkt voor het onderzoeksteam van Vitalys. Ik heb hierin mogen leren van jouw kunde, rust en brede blik bij de begeleiding van anderen en het leiden van een team of project. Bedankt voor de fijne samenwerking in de afgelopen jaren.

Edo, Frits en Ignace, bedankt voor jullie belangrijke rol in de eerste en meest intensieve jaren van mijn promotie-onderzoek. Zonder jullie was dit onderzoek nooit gestart en van de grond gekomen. Jullie namen mij aan als eerste technisch geneeskundige in een team van arts-onderzoekers en chirurgen. Als deel van dit team heb ik veel geleerd over de klinische zaken rondom obesitaszorg en bariatrische chirurgie. De vrijheid die jullie gaven, jullie vele ideeën en de gesprekken over het doen van onderzoek, maar vooral ook over de skills daaromheen, heb ik als erg waardevol ervaren. Dit bleek na een aantal jaar een goede basis om Edo op te volgen als onderzoekscoördinator bij Vitalys.

Hans en Arianne, bedankt voor jullie enthousiasme en het delen van jullie endocrinologische kennis en visie in mijn promotie-onderzoek. Hans, vanaf het begin ben jij betrokken geweest bij mijn onderzoeken. Jij had altijd vele praktische tips en was een bron van nieuwe ideeën. Daar heb ik veel van geleerd. Arianne, na het vertrek van Hans, heb jij met veel enthousiasme deze rol overgenomen.

Graag bedank ik alle co-auteurs, en overige collega's waarmee ik heb samengewerkt, voor jullie bijdragen aan de publicaties in dit proefschrift. Prof. dr. Bastiaan de Galan bedankt voor de fijne samenwerking en je altijd snelle, uitgebreide en kritische feedback op stukken. Ik heb geleerd over (type 2) diabetes en glucoseregulatie, en welke hypotheses aannemelijk zijn en welke niet. Prof. dr. Jan Booij, bedankt voor de samenwerking en het initiëren van de studie naar Exendin uptake in de hersenen. Dr Ivo Rausch and Prof Dr Thomas Beyer, thank you for the additional PET reconstructions and your contribution to the paper of the ^{68}Ga-Exendin PET phantom study.

De leden van mijn manuscriptcommissie, prof. dr. Maria Hopman, prof. dr. Ronald Boellaard en dr. Mark Smits, wil ik graag bedanken voor het beoordelen van mijn proefschrift.

Lieve onderzoeks-collega's bij Vitalys en in Rijnstate, bedankt voor de fijne, leerzame en leuke jaren op het 'Barrie-eiland' en in diverse Europese steden tijdens congressen. Bark, Jens en Wendy, jullie waren het team waar ik als eerste TG-er in startte, en jullie mij snel onderdeel van lieten zijn. Jullie hebben mij veel bijgebracht over de obesitas- en bariatrische zorg, maar ook de zorg in het ziekenhuis in het algemeen, zoals het draaien van een poli. Wendy, we hebben heel wat infusen weer 'lopend' gekregen. Bedankt voor je hulp bij de glucosetesten. Mellody, Abel, Debby, Laura, Sophie, Yonta, Claudia, Sietske, Emma, Mitchell, Nadia, Tessa en Adrianne, Suzanne en Daphne met jullie was werken ook gezellig. Termen als "promoveren kun je leren", "bariavaatjes", "powerpaint" en "de Augurkenparty" zullen altijd bijblijven. Mellody, Tessa en Adrianne, zonder jullie hulp had ik nooit alle patiënten kunnen includeren en de glucosetesten kunnen uitvoeren. Laura, na al een tijdje samen gewerkt te hebben, heb jij het stokje helemaal van mij overgenomen om de onderzoeksgroep te coördineren. Dat gaat je goed af, en ik wens je heel veel succes voor de toekomst!

Lieve Kristy, we hebben zo goed als dezelfde periode gewerkt bij Vitalys. Als manager heb je me als onderzoeker altijd gesteund en gaf je vertrouwen. Met alles kon ik bij jou terecht. En natuurlijk ook bedankt voor de gezelligheid tijdens congressen en uitjes.

Lief Vitalys-team, zonder jullie was onderzoek doen niet mogelijk en werken een stuk minder leuk. Wat een fijn team. Bedankt voor jullie betrokkenheid, gezelligheid, planningen, informatie, helpen bij inclusies en alles wat nodig was bij het uitvoeren van onderzoeken, eerst in Velp (o.a. Nadine, Gül, Linda, Annemieke, Sander, Lysbert, Brigit, Ada, Anja, Caroline, Ellen, Frieda, Peggy) en later, flink gegroeid, in Elst. Gelukkig kom ik jullie zo af en toe nog tegen bij het halen van een kop thee. Alle chirurgen, Theo, Bart, Wouter, Willem, bedankt voor jullie interesse in en medewerking aan de 'denk-tank'.

Onderzoek doen in Rijnstate was niet mogelijk geweest zonder ondersteuning vanuit het wetenschapsbureau, het trial-lab en de trial-apotheek. Esther, bedankt voor de beoordeling en nuttige feedback van alle onderzoeksprotocollen. Lian, bedankt voor jouw adviezen wat betreft epidemiologie en statistiek. Alle collega's van het trial-lab en de trial-apotheek, bedankt voor het altijd op tijd klaarmaken van alle benodigdheden voor de testen.

In het Radboudumc wil ik iedereen van de afdeling nucleaire geneeskunde bedanken voor jullie hulp, interesse en gezelligheid. Wietske, mijn promotie-onderzoek begon achteraf gezien eigenlijk al tijdens een stage bij jou, wat leidde tot het eerste artikel van mijn proefschrift. Bedankt voor jouw enthousiasme en de fijne samenwerking. Eric en Antoi, zonder jullie hulp waren de fantoomstudies niet mogelijk geweest. Bedankt voor het delen van jullie kennis over PET en SPECT reconstructies en de praktische hulp bij de experimenten, zoals het vullen van fantomen en maken van PET-scans. Het maken van de ^{68}Ga-Exendin PET/CT scans bij studie-deelnemers had nog al eens de nodige uitdagingen, maar jullie kregen het altijd weer opgelost. Maichel, Natascha, Danny, Peter, Michel, Judith, Peter, en alle andere collega's uit het Hotlab, laboranten en artsen, veel dank voor het labelen, plannen, organiseren, toedienen, scannen en beoordelen van ^{68}Ga-exendin scans. Mijke, Annemarie, Tom, Lieke, en alle andere onderzoekers en ondersteuners die ik tegen ben gekomen, bedankt voor de gezelligheid op mijn 'Radboud-werkplek' en het meedenken bij de onderzoeken. Sevilay, met jouw hulp hebben we de bariatriestudies af kunnen ronden. Bedankt voor je fijne samenwerking in de afgelopen paar jaar!

Lieve Daphne en Adrianne, wat fijn dat jullie mijn paranimfen zijn. Adrianne, jij was een grote steun bij het afronden van de studies met jouw hulp bij inclusies en glucosetesten voor de bètacelstudies. Jij had altijd alles perfect op orde, vond het nooit een punt om nog iets te doen en bovenal waren het gezellige ochtenden. Daphne, al vanaf onze studentenperiode trekken we samen op. Tijdens mijn promotie werkte jij ook in het Radboud, wat erg gezellig was, maar ook tot een fijne samenwerking heeft geleid voor

een van de artikelen in dit proefschrift. En al lopen we de deur niet plat bij elkaar, we zien elkaar nog steeds regelmatig, werkgerelateerd, en ook voor gezelligheid buiten werk.

Al een tijd 'rond ik mijn proefschrift af' naast mijn werk in Rijnstate. Gelukkig heb ik altijd steun en interesse ervaren van mijn collega's en heeft mijn werk me, ondanks het tijdgebrek, altijd gemotiveerd en energie gegeven om dit proefschrift af te ronden. Ik wil daarom alle collega's van de Radiologie en Nucleaire Geneeskunde en het team Robotics & 3D centrum hiervoor bedanken. En in het bijzonder Frank en Milan, voor jullie vertrouwen bij het opzetten van mijn functie als technisch geneeskundige en onderzoeker bij de vakgroep RNG.

Lieve TG chicks, jullie mogen hier niet ontbreken. Sinds onze eerste dag in Enschede zijn we vriendinnen en intussen is deze groep flink uitgebreid! De gezellige momenten hebben geholpen om naast de vele uurtjes schrijven, ook te ontspannen. En intussen heb ik gebruik kunnen maken van alle tips & tricks van de chicks die mij voor zijn gegaan. En Anniek, een heuse schrijfweek en 'Good luck chick' was een hele goede duw voor het 'laatste' schrijfwerk.

Lieve pap, mam en Bren. Zonder jullie was het me niet gelukt dit proefschrift te schrijven. Naast de praktische hulp om de laatste jaren wat schrijftijd vrij te maken, was jullie liefde, aandacht en vertrouwen voor dit werk en voor het (blijven) doen waar ik gelukkig van wordt een hele belangrijke bijdrage. Bedankt voor het er altijd en onvoorwaardelijk zijn.

Lieve Pat, Jurre en Jinte. Pat, jij weet als geen ander hoeveel uren, energie en soms frustratie er in dit proefschrift zit. Jouw geduld en vertrouwen in dit proces heeft een hele belangrijke rol gespeeld bij het afronden. Ik ben dankbaar voor alles wat we samen hebben meegemaakt en alle jaren dat we samen zijn. Lieve Jurre en Jinte, jullie liefde heeft mij extra gemotiveerd het schrijfwerk echt af te ronden. Bedankt voor alle slaapjes waarin ik nog even achter mijn laptop kon kruipen. Nu mijn promotietraject afgerond is, komen deze uren vrij om samen te zijn. Ik kijk uit naar een lange toekomst samen en een 'happily ever after'.

Over de auteur



Laura Deden werd geboren op 27 januari 1989 in Hilversum. Haar VWO diploma behaalde ze aan het Roland Holst College (Hilversum) in 2007. Daarna begon zij aan haar studie Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente. Tijdens haar studie was zij betrokken bij de organisatie van verschillende activiteiten voor zowel de roeivereniging Euros als de studievereniging Paradoks.

In 2010 behaalde Laura haar Bachelor of Science en startte met de masteropleiding Medical Imaging and Intervention van Technische Geneeskunde. Ze liep stages in diverse ziekenhuizen. Haar afstuderen deed zij op de afdeling Chirurgie van het NKI-AvL. In augustus 2014 behaalde ze haar diploma (cum laude).

Daarna startte Laura haar promotieonderzoek naar het in beeld brengen van bètacellen bij mensen met diabetes type 2 en obesitas. Dit was een samenwerking tussen de afdeling Bariatrische Chirurgie van Vitalys, Rijnstate en de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Radboudumc. De resultaten van een deel van deze onderzoeken zijn beschreven in dit proefschrift.

Naast haar promotieonderzoek werkte Laura mee aan verschillende klinische onderzoeken op het gebied van bariatrische chirurgie en medische beeldvorming. Ook was zij betrokken bij de zorg voor patiënten op de polikliniek.

Sinds januari 2018 werkt Laura fulltime als senior onderzoeker en technisch geneeskundige bij Rijnstate. Van januari 2018 tot september 2024 werkte zij als senior onderzoeker bij Vitalys. In deze functie hield zij zich bezig met het opzetten van onderzoeksprojecten binnen de bariatrische chirurgie en met focus op medische beeldvorming, medische technologie en voeding en obesitas. Daarnaast begeleidde zij promovendi en masterstudenten.

Momenteel werkt Laura als technisch geneeskundige op de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde (sinds januari 2018) en bij de afdeling Innovatie (sinds oktober 2024). Binnen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde begeleidt zij promovendi en masterstudenten, voert zij wetenschappelijk onderzoek uit en coördineert zij medisch-technische projecten, waaronder de implementatie van kunstmatige intelligentie binnen de radiologie. Bij de afdeling Innovatie is Laura betrokken bij het 3D Centrum en de implementatie van overige technisch-medische innovaties op diverse afdelingen.