



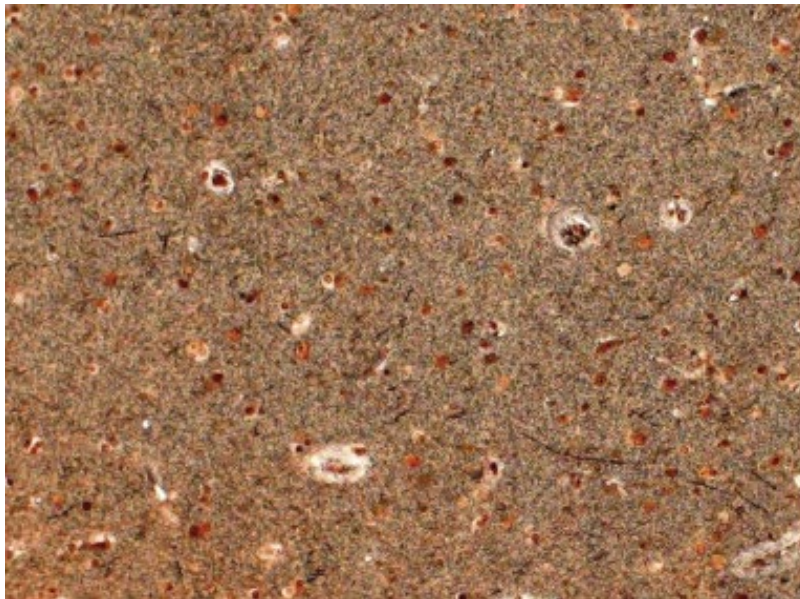
Welkom bij de Vizamyl

persoonlijke training voor beoordeelaars

Inleiding tot amyloïdpathologie

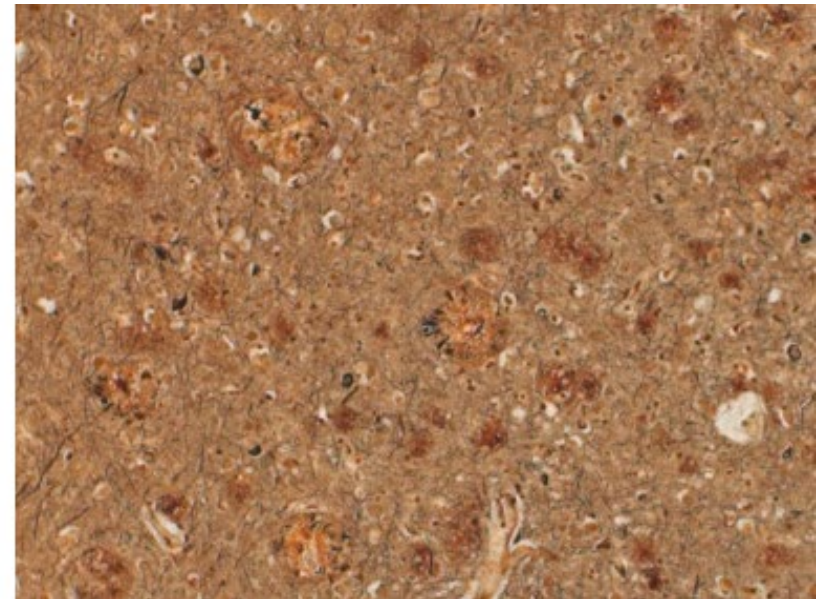
Afwezigheid van plaques

in strijd met de diagnose ziekte van Alzheimer

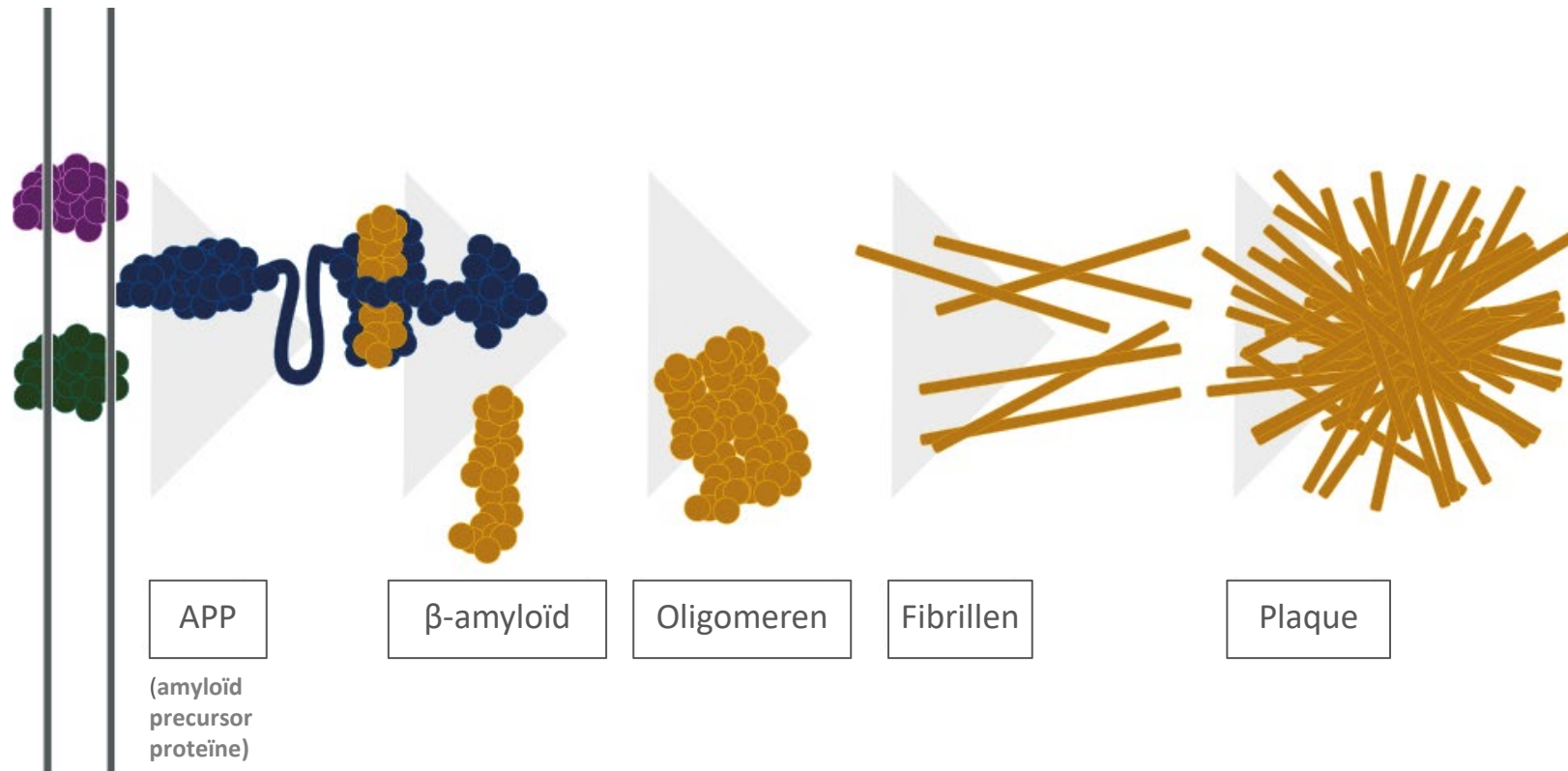


Neuritische β -amyloïdplaques

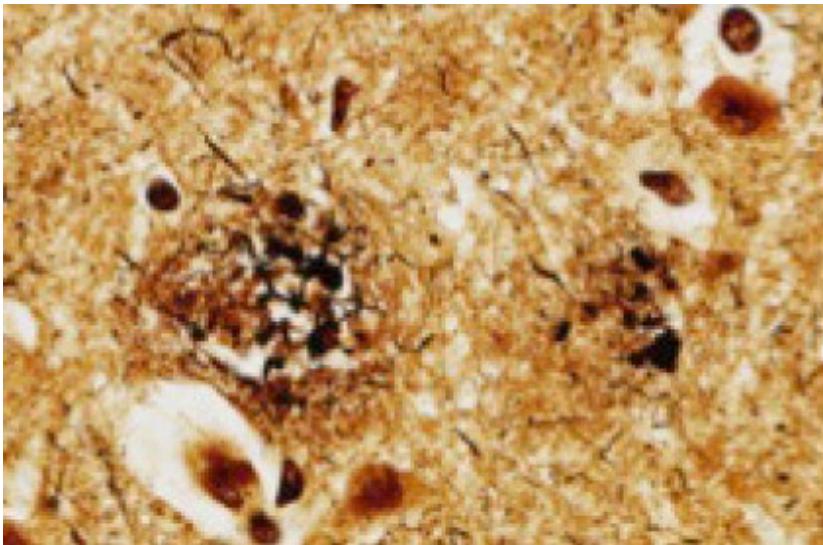
marker voor de ziekte van Alzheimer



Inleiding tot amyloïdpathologie

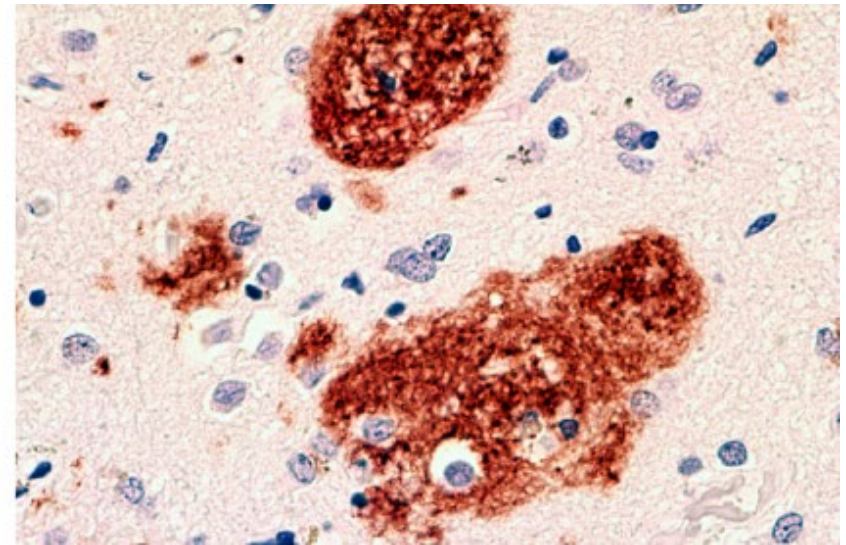


Inleiding tot amyloïdpathologie



Neuritische plaque

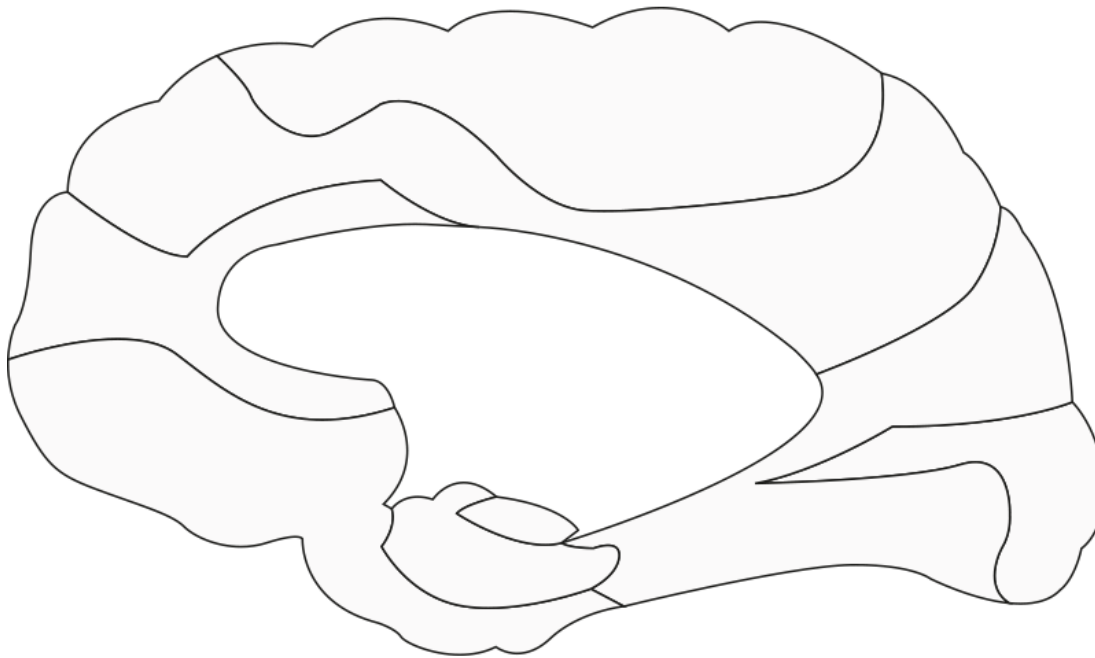
Bielschowsky zilverkleuring



Diffuse plaque

4G8 Immunohistochemie (IHC)

Amyloïdpathologie bij de ziekte van Alzheimer



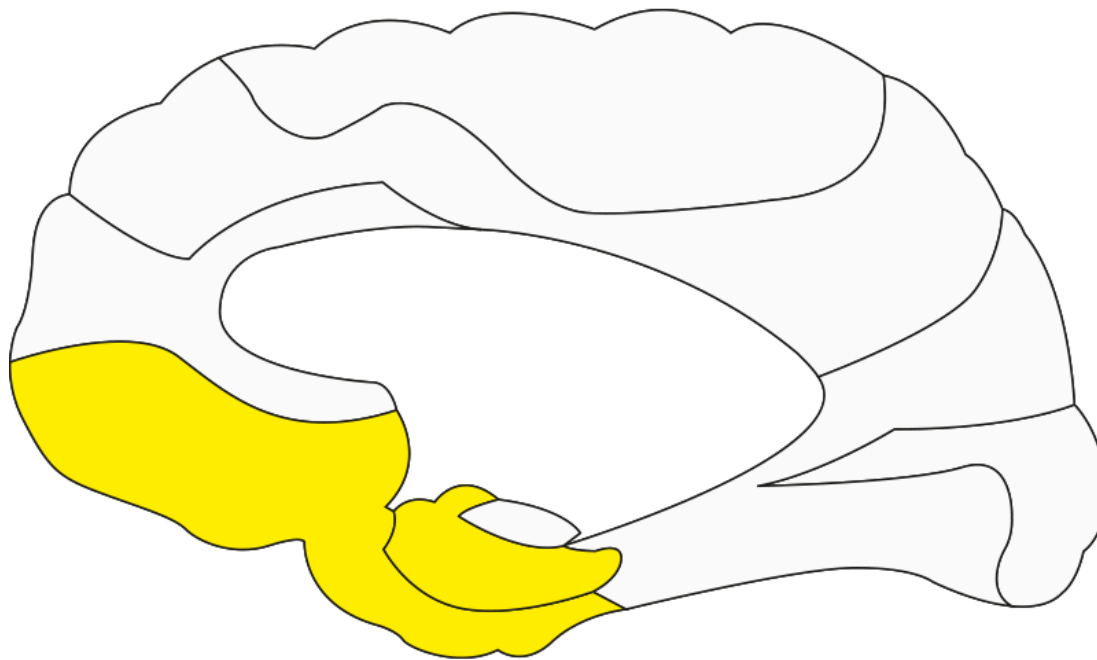
Geen ophoping

Initiële afzetting
basale delen van de isocortex

Middenstadium
progressieve afzetting in de
isocortex

Eindstadium
afzettingen gevonden in alle
gebieden van de isocortex

Amyloïdpathologie bij de ziekte van Alzheimer



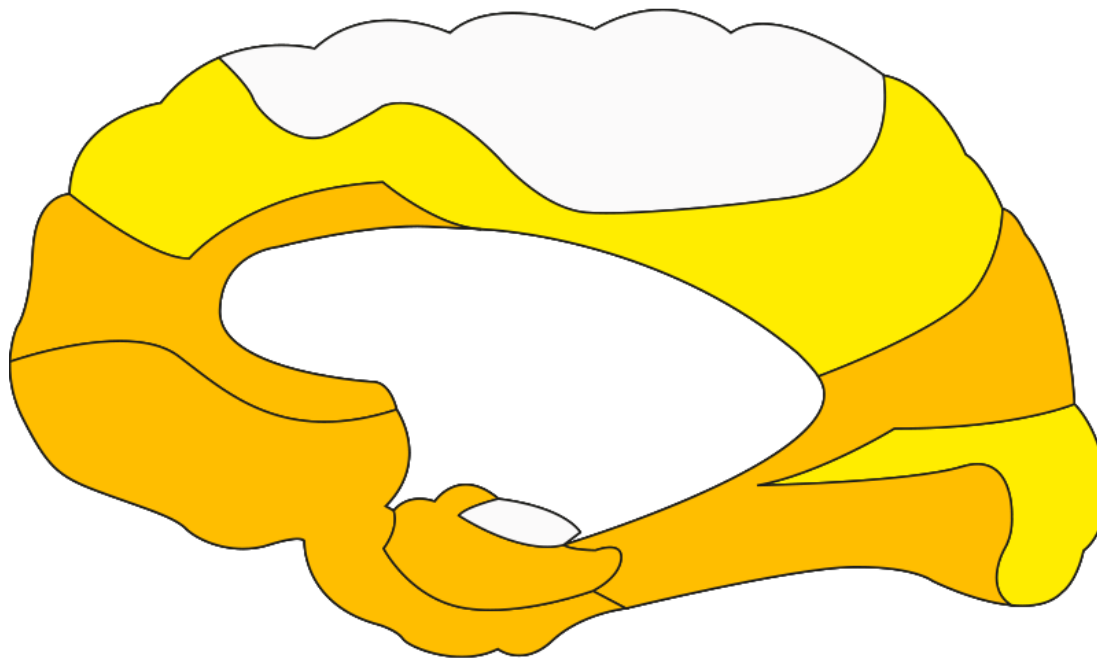
Geen ophoping

Initiële afzetting
basale delen van de isocortex

Middenstadium
progressieve afzetting in de
isocortex

Eindstadium
afzettingen gevonden in alle
gebieden van de isocortex

Amyloïdpathologie bij de ziekte van Alzheimer



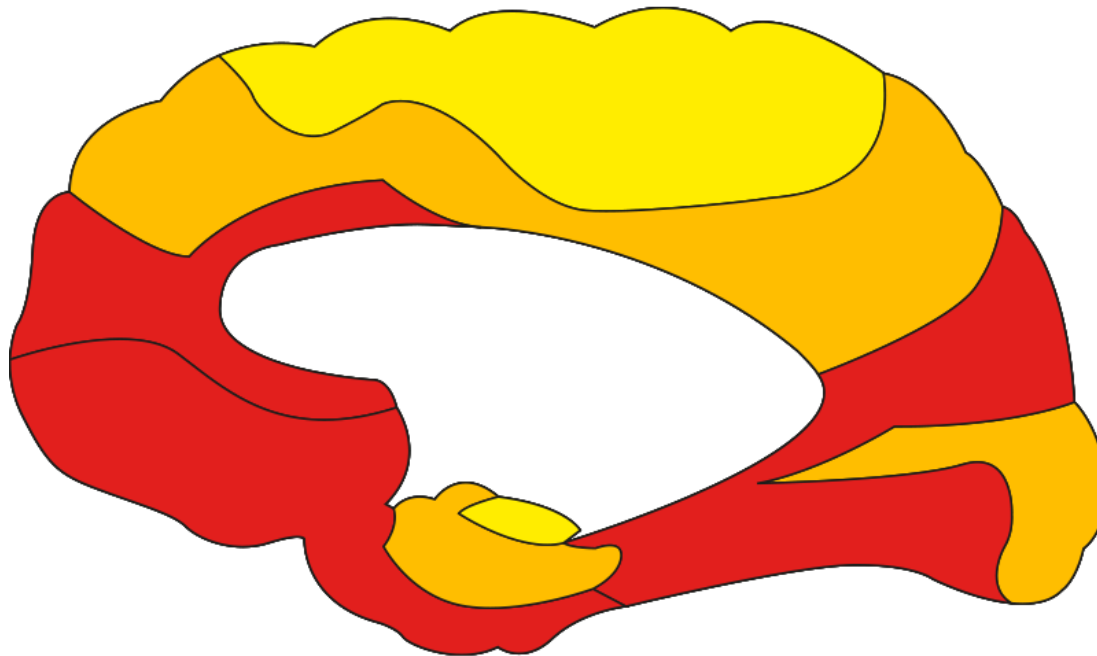
Geen ophoping

Initiële afzetting
basale delen van de isocortex

Middenstadium
progressieve afzetting in de
isocortex

Eindstadium
afzettingen gevonden in alle
gebieden van de isocortex

Amyloïdpathologie bij de ziekte van Alzheimer



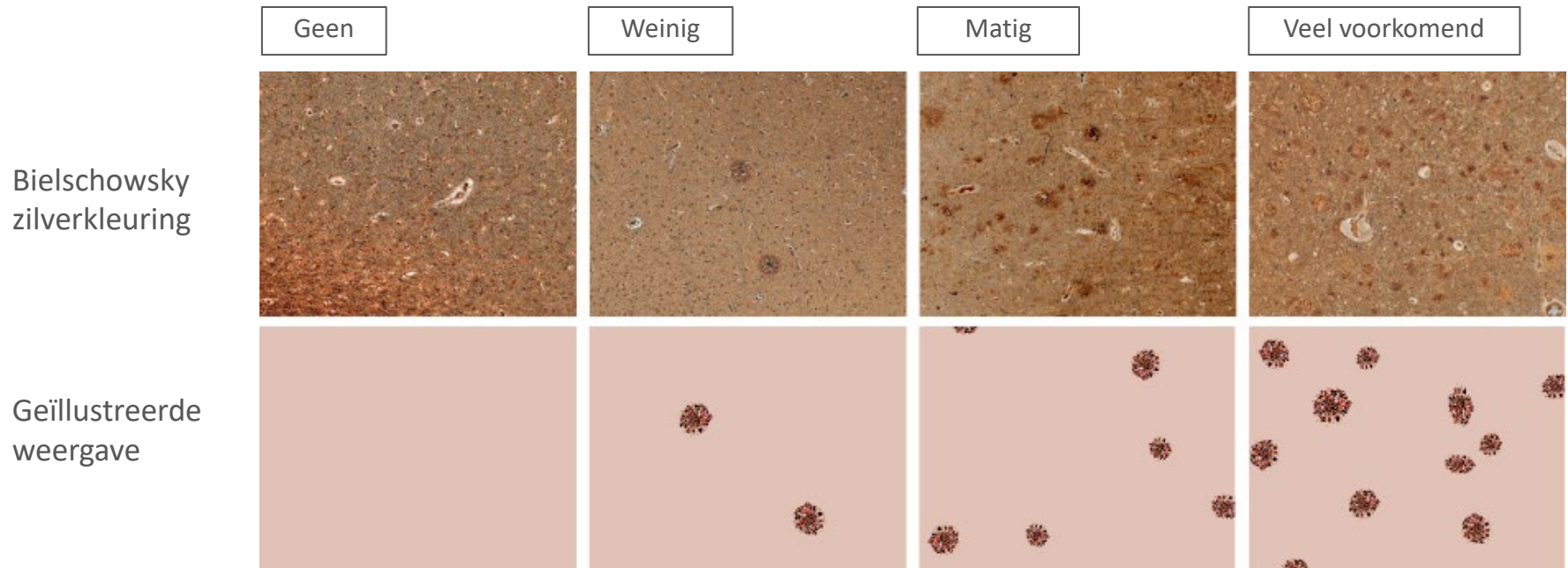
Geen ophoping

Initiële afzetting
basale delen van de isocortex

Middenstadium
progressieve afzetting in de
isocortex

Eindstadium
afzettingen gevonden in alle
gebieden van de isocortex

Amyloïdpathologie bij de ziekte van Alzheimer



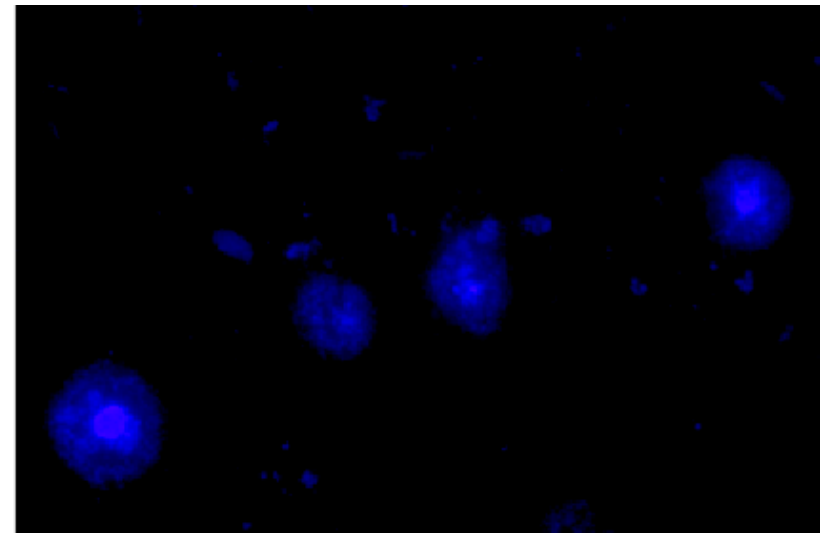
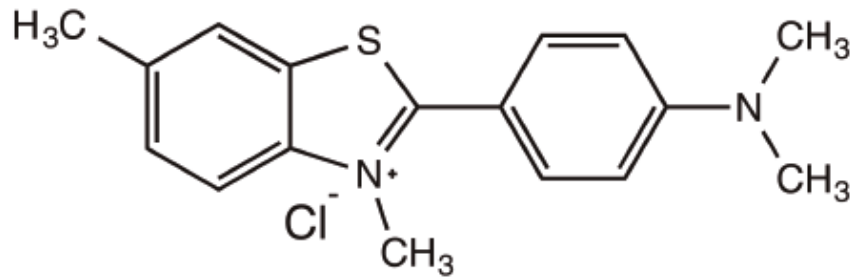
Amyloïdpathologie bij de diagnose van de ziekte van Alzheimer

Voor een definitieve diagnose van Alzheimer zijn de volgende componenten vereist:

- Dementie bevestigd na klinische diagnose (via aanbevolen criteria zoals NINCDS-ADRDA (1984) of NIA-AA (2011))
 - Neurofibrillaire tangles
 - Neuritische β -amyloïdplaques
-

Amyloid-beeldvormende agentia

Thioflavine T (ionisch)

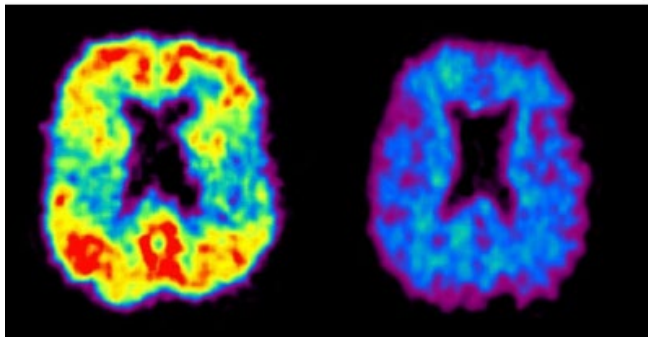
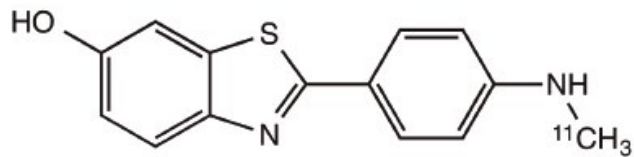


Inleiding

Amyloid-beeldvormende agentia

¹¹C Pittsburgh compound B (PiB)

(radioactief $t_{1/2}$ ~20 min)

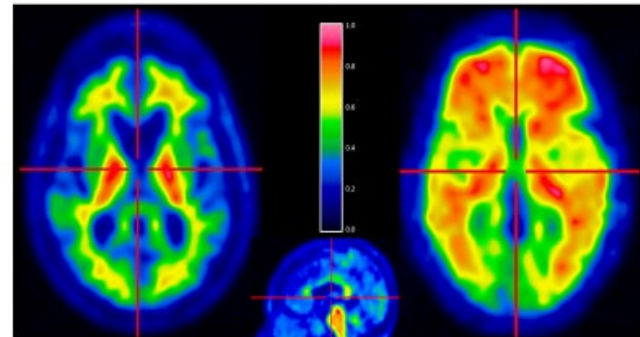
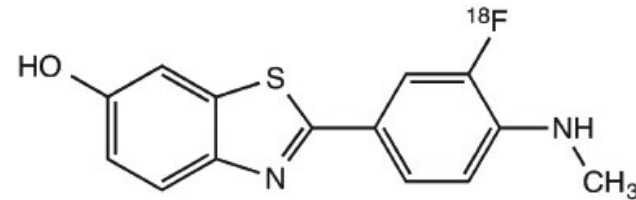


Ziekte van Alzheimer

Controle

Flutemetamol (¹⁸F) – Vizamyil

(radioactief $t_{1/2}$ ~110 min)



Negatief

Positief

Vizamyl: Product beschrijving



Diagnostisch radiofarmaceutisch agens voor PET

In vivo beeldvorming van neuritische β -amyloïdplaques

Steriele oplossing voor injectie

Flutemetamol (¹⁸F) 400 MBq/ml

Andere bestanddelen: natriumchloride, watervrije ethanol, polysorbaat 80, natriumdiwaterstoffosfaat-dihydraat, dinatriumwaterstoffosfaat-dodecahydraat, water voor injectie

Verkrijgbaar in glazen flacons

10 ml – bevat 1-10 ml



15 ml – bevat 1-15 ml

Vizamyl: Indicatie

Vizamyl is een radiofarmaceutisch geneesmiddel dat is geïndiceerd voor PET-beeldvorming van neuritische β -amyloïd plaquedichtheid in de hersenen van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die worden onderzocht voor de ziekte van Alzheimer en andere oorzaken van cognitieve stoornissen

Vizamyl moet worden gebruikt in combinatie met een klinische evaluatie

Een negatieve scan geeft aan dat er weinig of geen plaques zijn, wat niet overeenkomt met een diagnose van de ziekte van Alzheimer

Vizamyl: Gebruiksbeperkingen

Een positieve scan stelt niet onafhankelijk de diagnose ziekte van Alzheimer vast

| Patiënten met MCI | Voorspelling van de ontwikkeling van Alzheimer | Monitoring van de therapierespons |
|---|--|-----------------------------------|
| Progressie naar Alzheimer kan niet worden bepaald | Niet vastgesteld | Niet vastgesteld |

Vizamyl: Gebruiksbeperkingen

Interpretatiefouten

Ruis bij beeldvorming

Corticale atrofie

Vage beelden

Dosering

Aanbevolen activiteit: 185 MBq

Intraveneus toegediend als bolus binnen ca. 40 sec

Injectievolume: 1-10 ml

Bij gebruik van een intraveneuze lijn:

Na injectie gevolgd door intraveneuze flush van 5 tot 15 ml steriele NaCl-oplossing 9 mg/ml (0,9%)

Inleiding

Dosering

Vizamyl-beelden verkregen
vanaf 90 min na injectie

Scanduur: 20 min



Klinische studies

Centrale studie

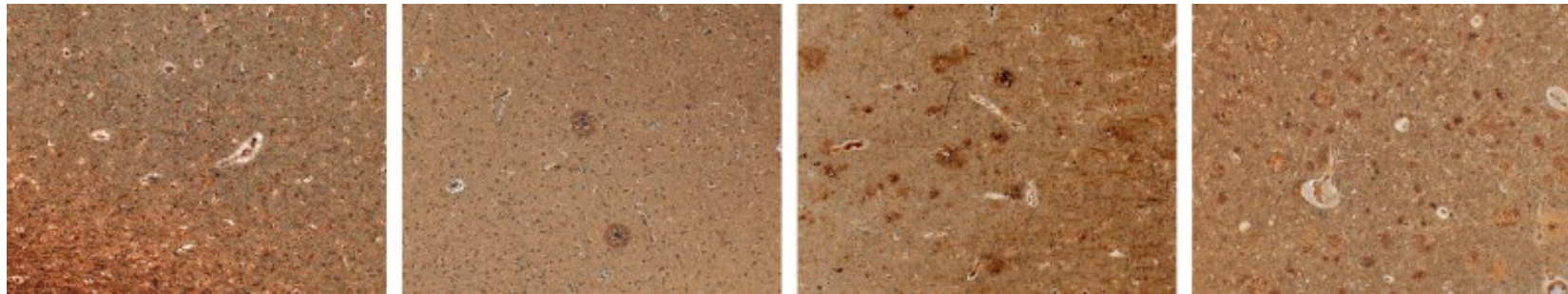
68 patiënten

Herbeoordelingsstudie

106 patiënten

Klinische studies

Bielschowsky zilverkleuring voor neuritische plaquedichtheid



Geen

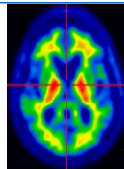
Weinig

Matig

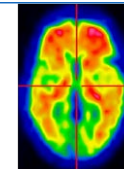
Veelvoorkomend

Negatief

Positief



VizamyL-beeld



Centrale klinische studie

68 patiënten aan het einde van hun leven

De cognitieve status van de patiënten werd niet bepaald

Visuele PET-beoordeling door 5 geblindeerde beoordelaars

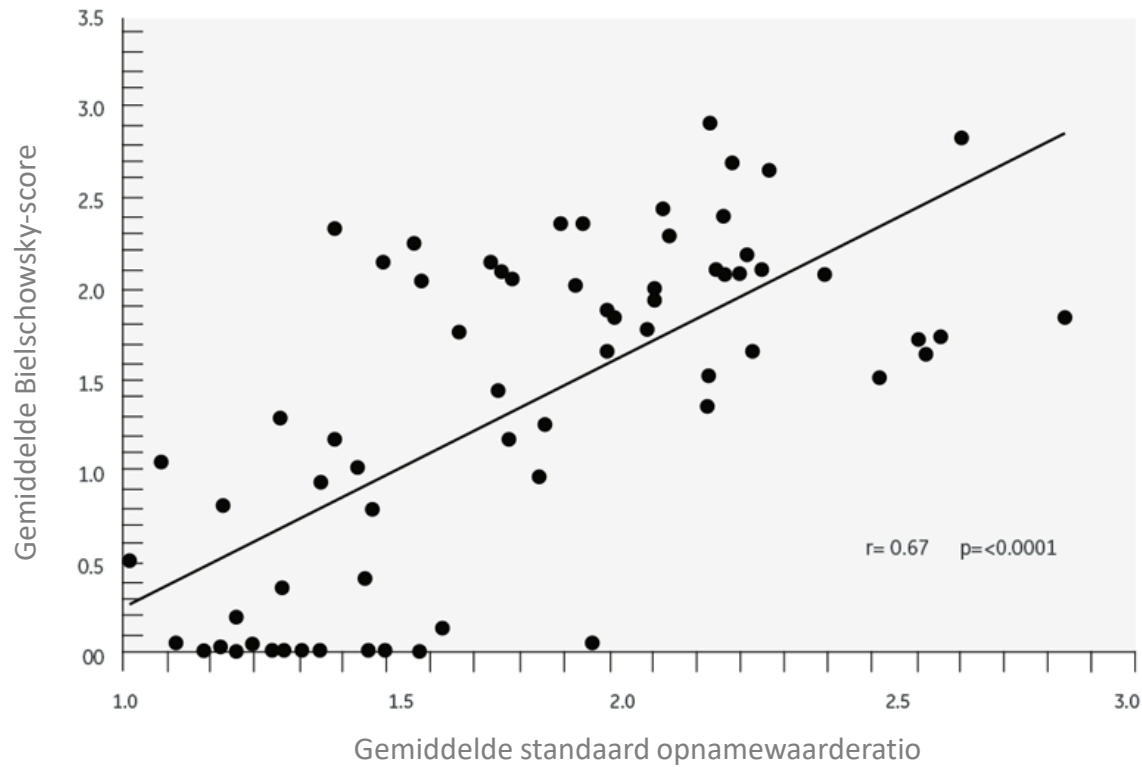
Cijfers gebaseerd op de meerderheidsbeoordeling:

- Beeldinterpretatie onafhankelijk bereikt door ten minste 3/5 lezers
-

Gevoeligheid: 86% (95% BI: 72% tot 95%)

Specificiteit: 92% (95% BI: 74% tot 99%)

Correlatie tussen PET-signaal en β -amyloïdpathologie



Herbeoordelingsstudie

106 patiënten

Primaire analyse – 8 neocorticale gebieden

Sensitiviteit: 91% (95% BI: 82% tot 96%)

Specificiteit: 90% (95% BI: 74% tot 98%)

Secundaire analyse – 3 neocorticale gebieden (CERAD)

Sensitiviteit: 92% (95% BI: 83% tot 97%)

Specificiteit: 88% (95% BI: 71% tot 97%)

Cijfers gebaseerd op de meerderheidsbeoordeling

Samenvatting van testonderzoeken

Sensitiviteit

86–91%

Specificiteit

90-92%

Veiligheidsinformatie

761 personen kregen Vizamyl

Aanbevolen dosis: 185 MBq

530/761 (70%) kregen 185 MBq

154/761 (20%) kregen 370 MBq

Veiligheidsinformatie: Bijwerkingen

| Definitie | Frequentie | Percentage | Waargenomen met Vizamyl |
|-------------|---|------------------|-------------------------|
| Zeer vaak | ≥1/10 | Meer dan 10% | – |
| Vaak | ≥1/100 to <1/10 | Bij 1% - 10% | Ja |
| Soms | ≥1/1000 to <1/100 | Bij 0,1% - 1% | Ja |
| Zelden | ≥1/10.000 to <1/1.000 | Bij 0,01% - 0,1% | – |
| Zeer zelden | <1/10.000 | Minder dan 0,01% | – |
| Niet bekend | Kan met de beschikbare gegevens niet worden geschat | – | – |

Vaak optredende bijwerkingen

| Bijwerkingen | % patiënten |
|--------------------------------|-------------|
| Opvliegers | 2 |
| Onaangenaam gevoel op de borst | 1 |
| Verhoogde bloeddruk | 1 |
| Misselijkheid | 1 |

Minder vaak waargenomen bijwerkingen met een incidentie van minder dan 1% worden genoemd in de SmPC

Bijwerkingen - straling

Effectieve dosis:

5.9 mSv

Blootstelling aan ioniserende straling gekoppeld met:

Kankerinductie

Mogelijkheid voor ontwikkeling van erfelijke defecten

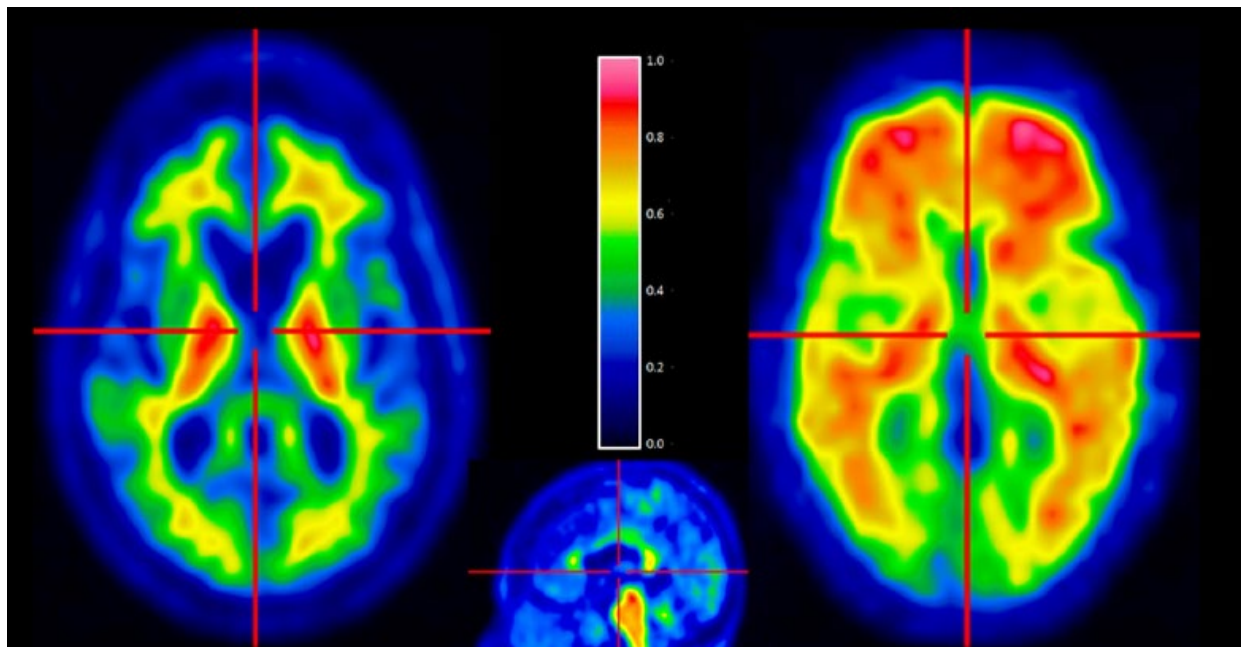
Melden van bijwerkingen

Melden van vermoedelijke bijwerkingen is belangrijk

Melding via het nationale meldsysteem:

Genoemd in Bijlage V van de Samenvatting van de Productkenmerken

Interpretatie van Vizamyl PET-beelden



Negatieve scan

Rainbow-kleurenschaal

Positieve scan

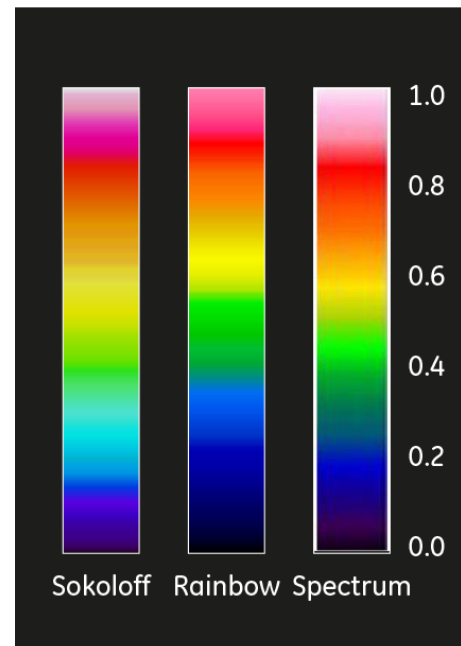
Beeldbeoordeling - algemene principes

Aanbevolen kleurenschalen

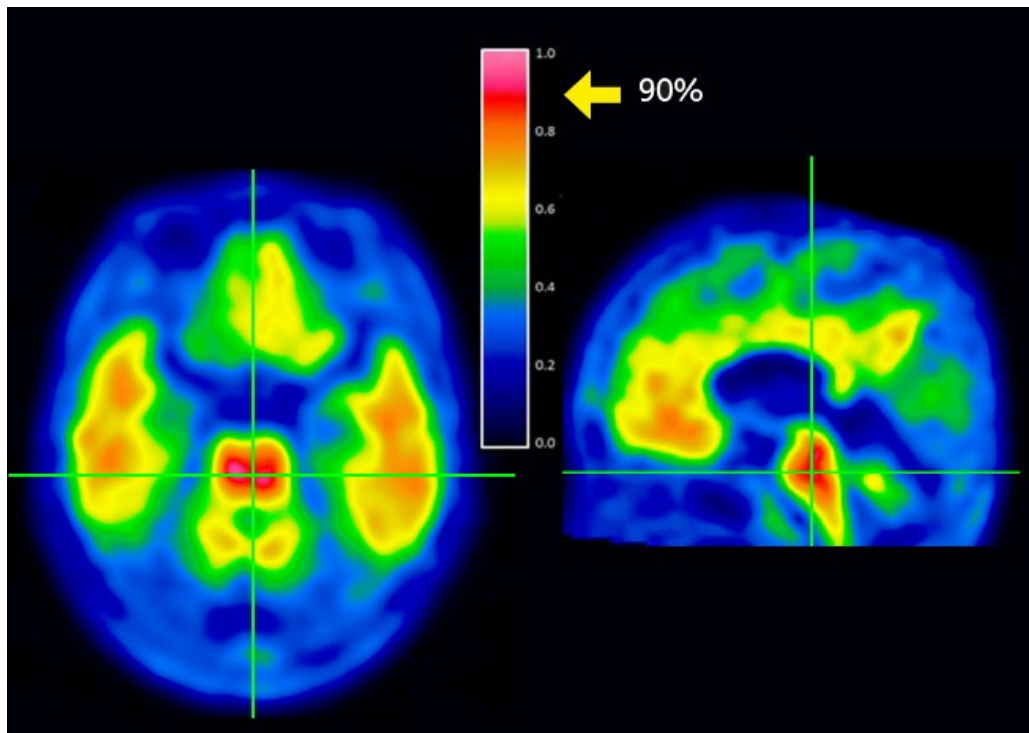
Sokoloff

Rainbow

Spectrum

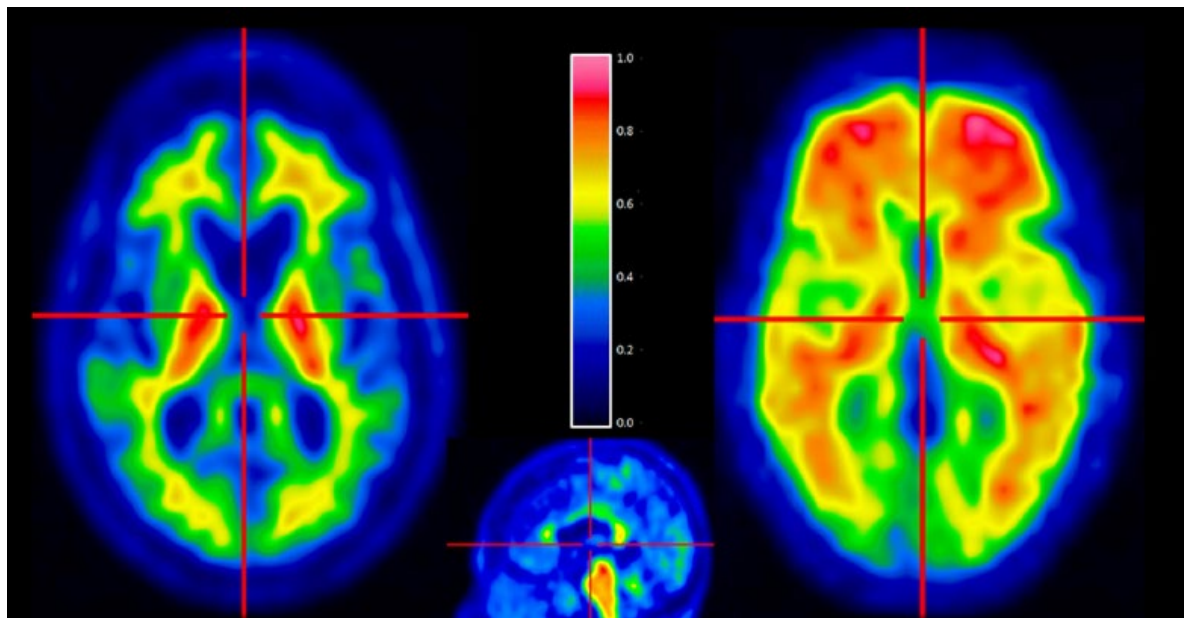


Beeldbeoordeling - algemene principes



De beelden moeten zodanig worden geschaald dat de pons is ingesteld op 90% van de maximale beeldintensiteit

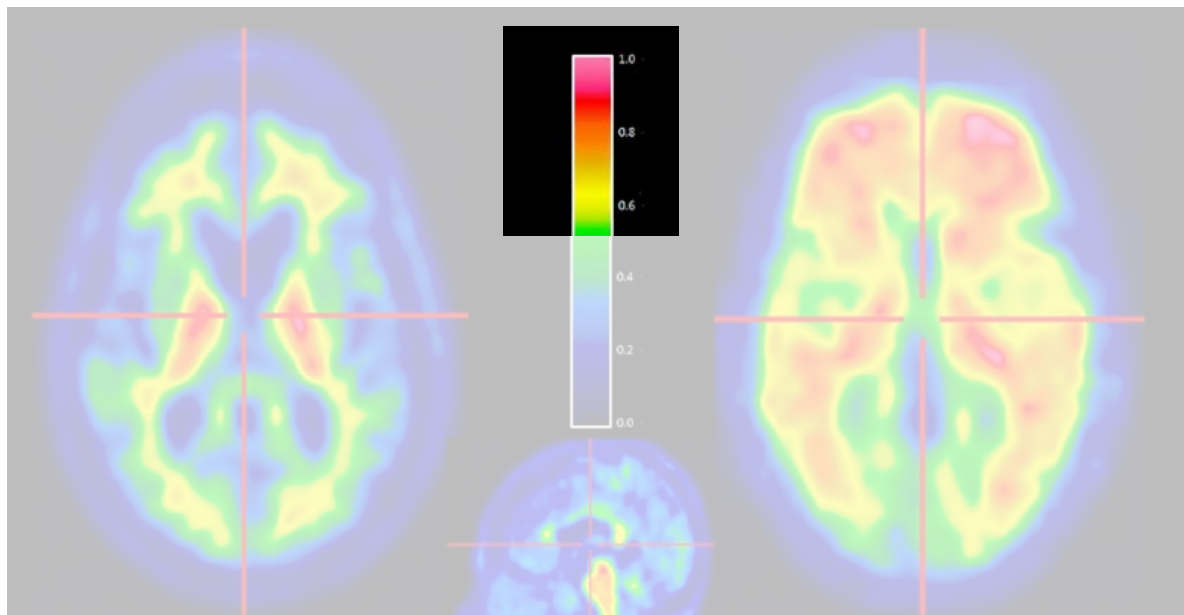
Positieve en negatieve Vizamyl-scans



Negatieve scan
– Patroon van witte stof

Positieve scan
– Patroon van witte en grijze stof

Positieve en negatieve Vizamyl-scans

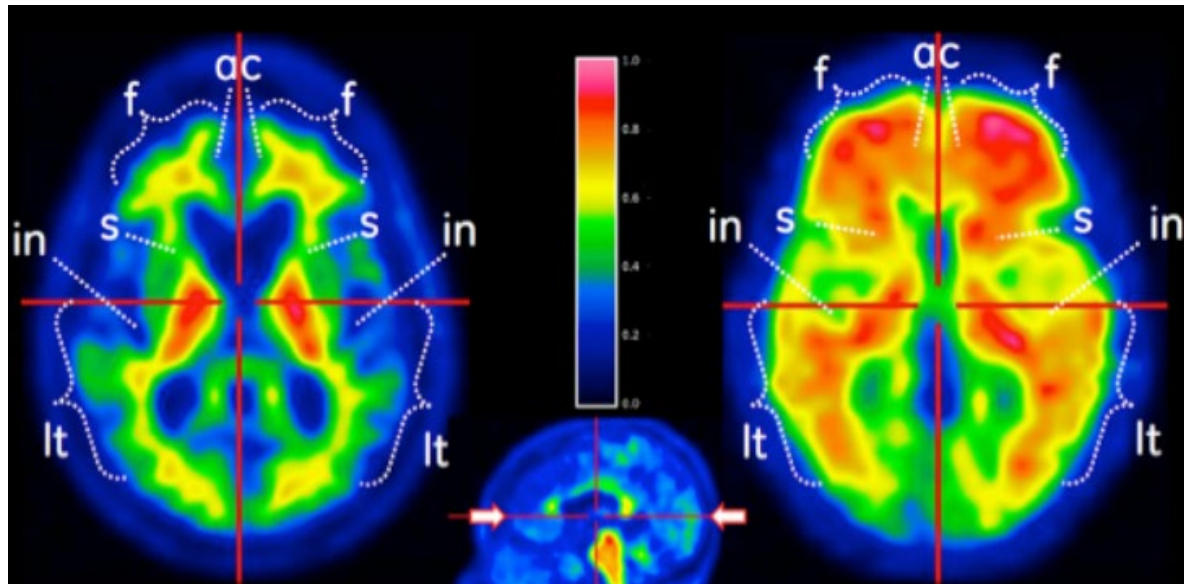


Negatieve scan
– Patroon van witte stof

Positieve scan
– Patroon van witte en grijze stof

Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Frontaalkwabben en anterior cingulate

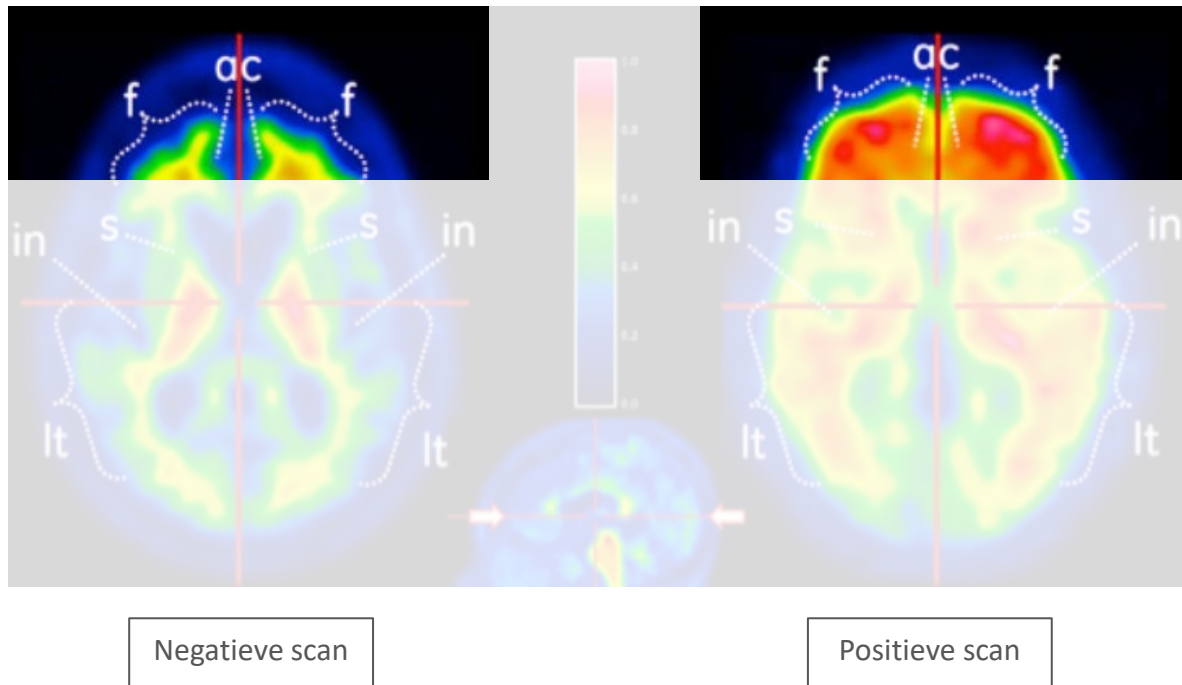


Negatieve scan

Positieve scan

Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

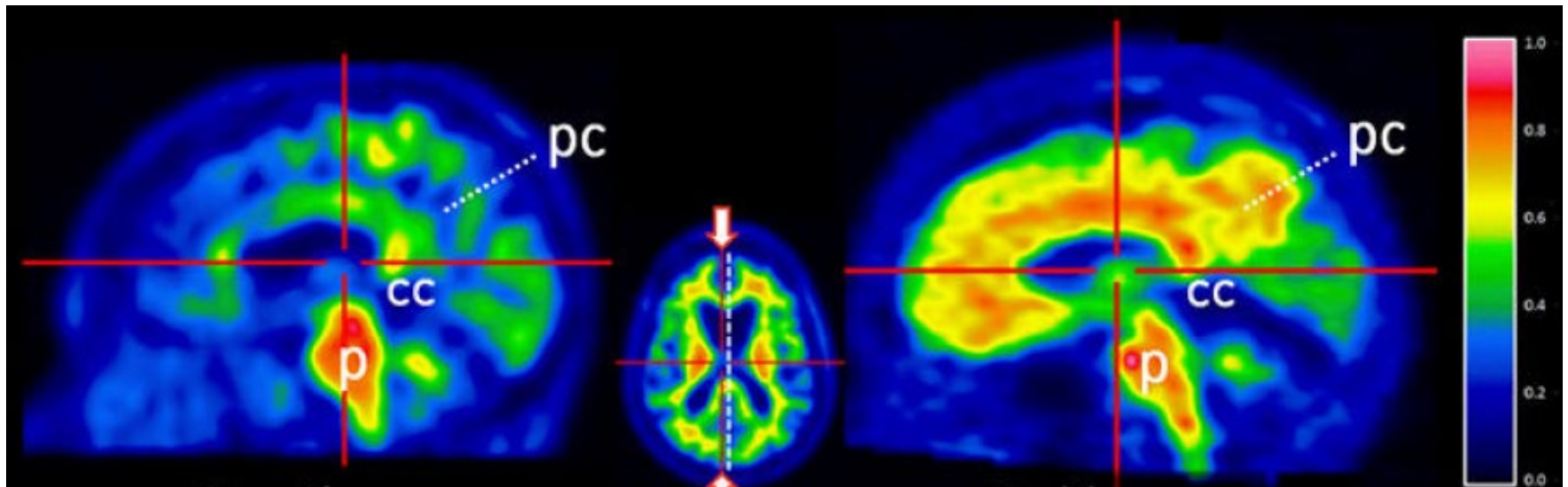
Frontaalkwabben en anterior cingulate



Inleiding

Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Posterior cingulate en precuneus

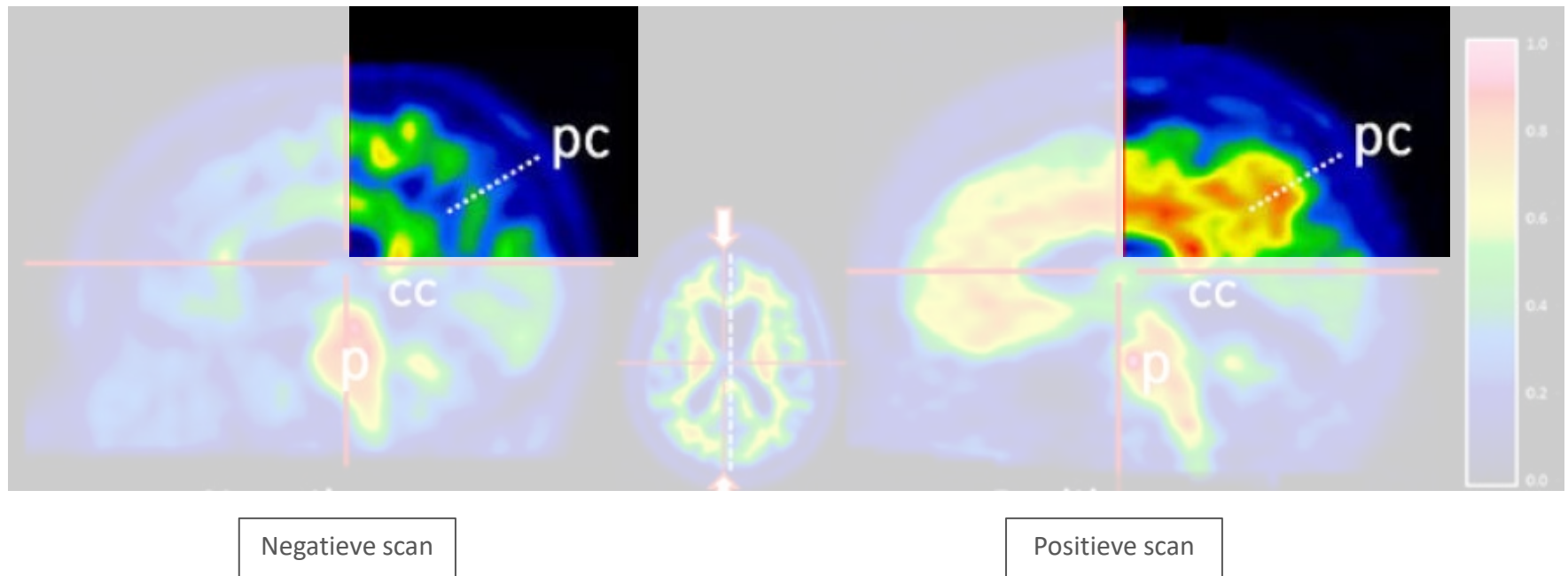


Negatieve scan

Positieve scan

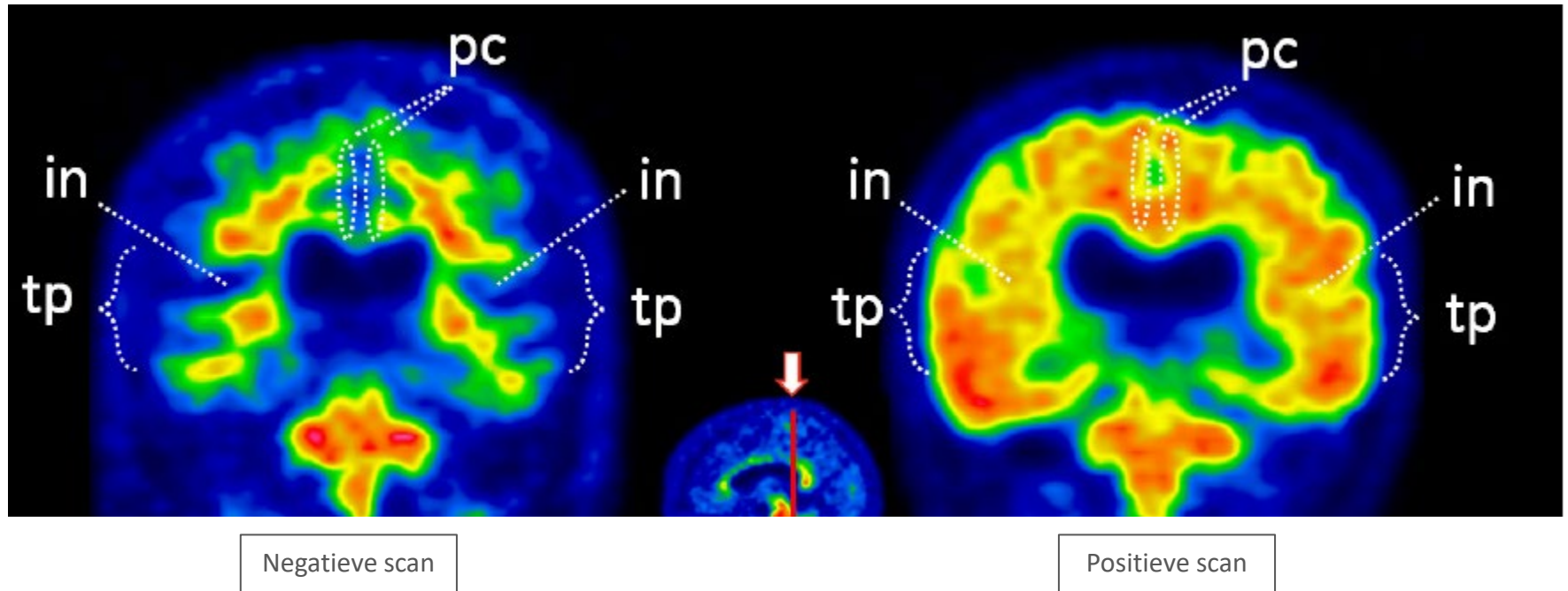
Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Posterior cingulate en precuneus



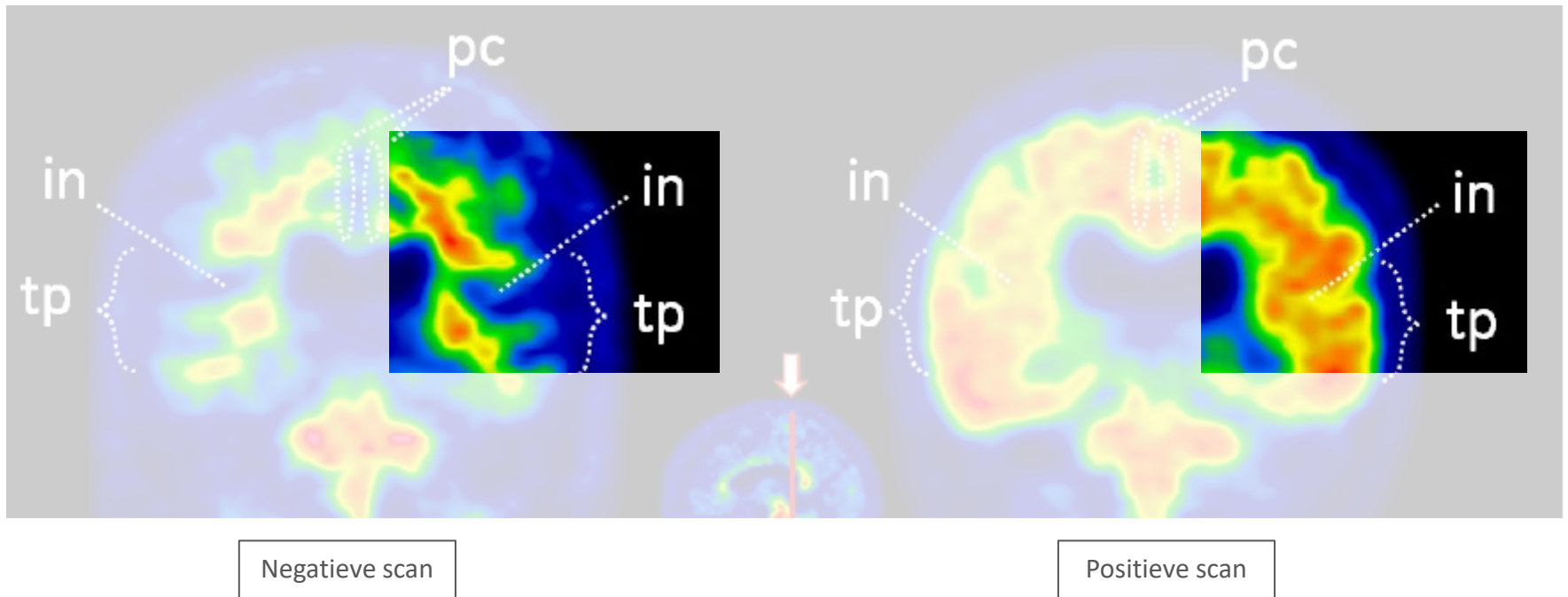
Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Temporopariëtale aspecten waaronder insula



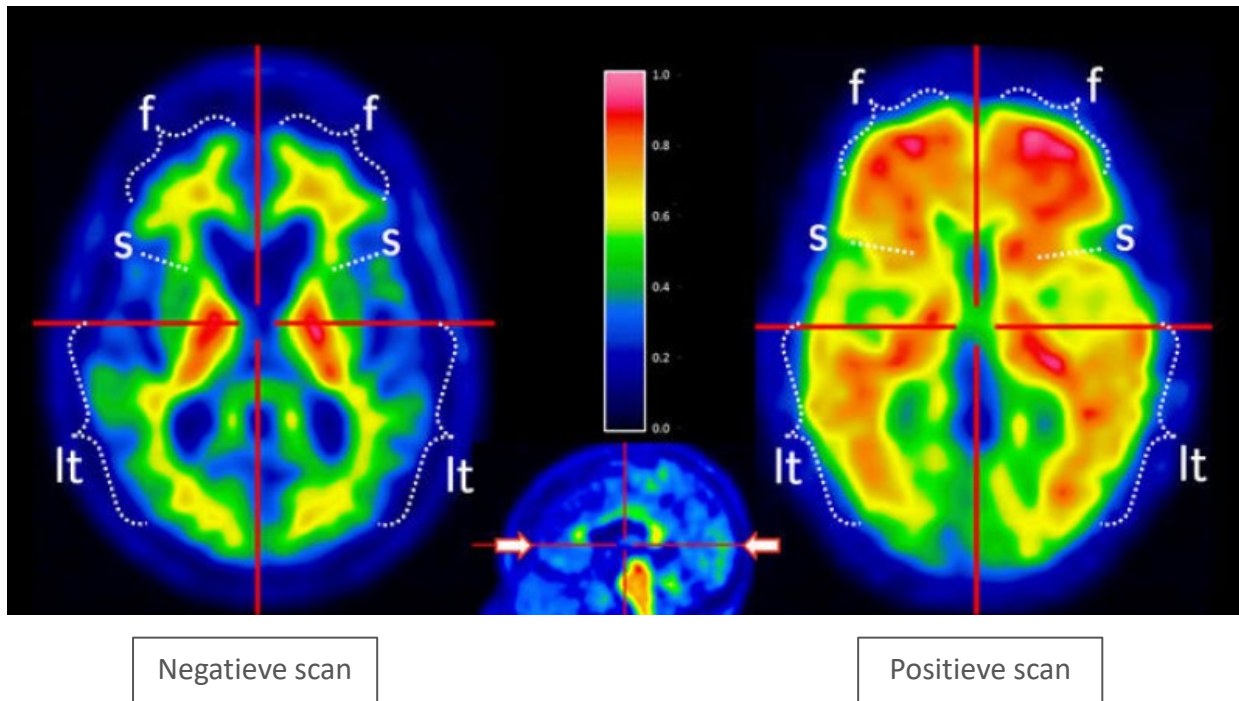
Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Temporopariëtale aspecten waaronder insula



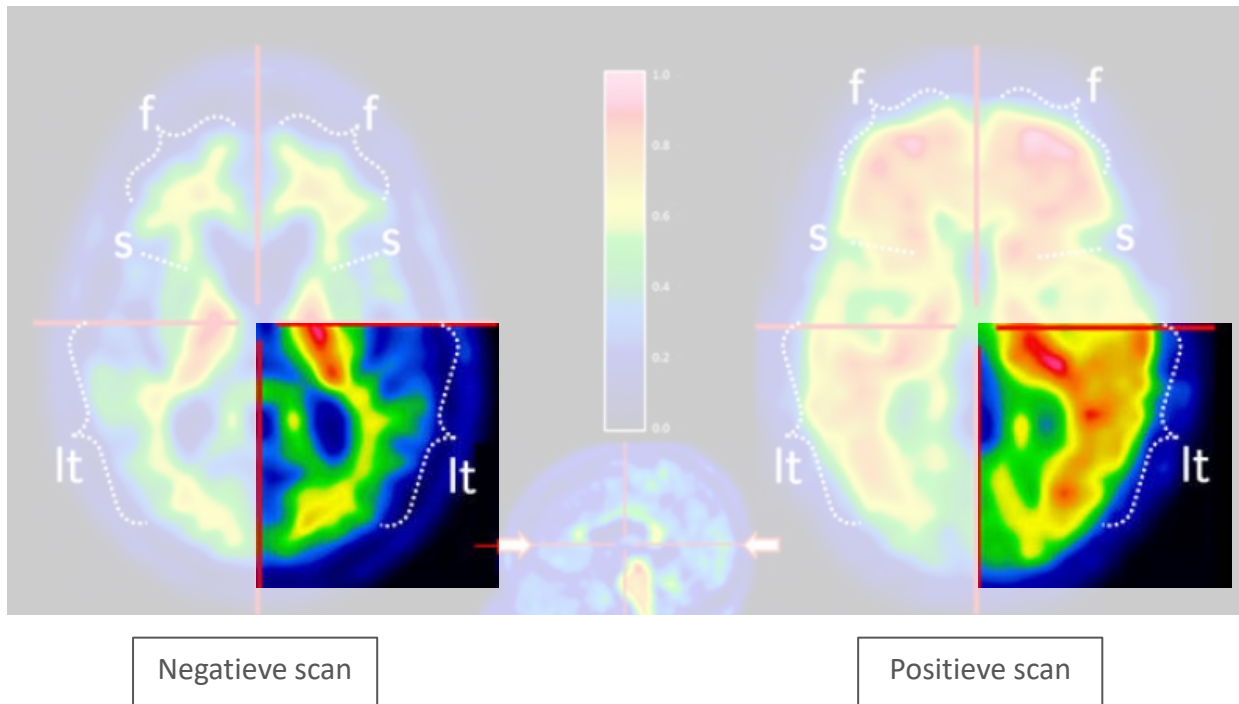
Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Laterale temporaalkwabben



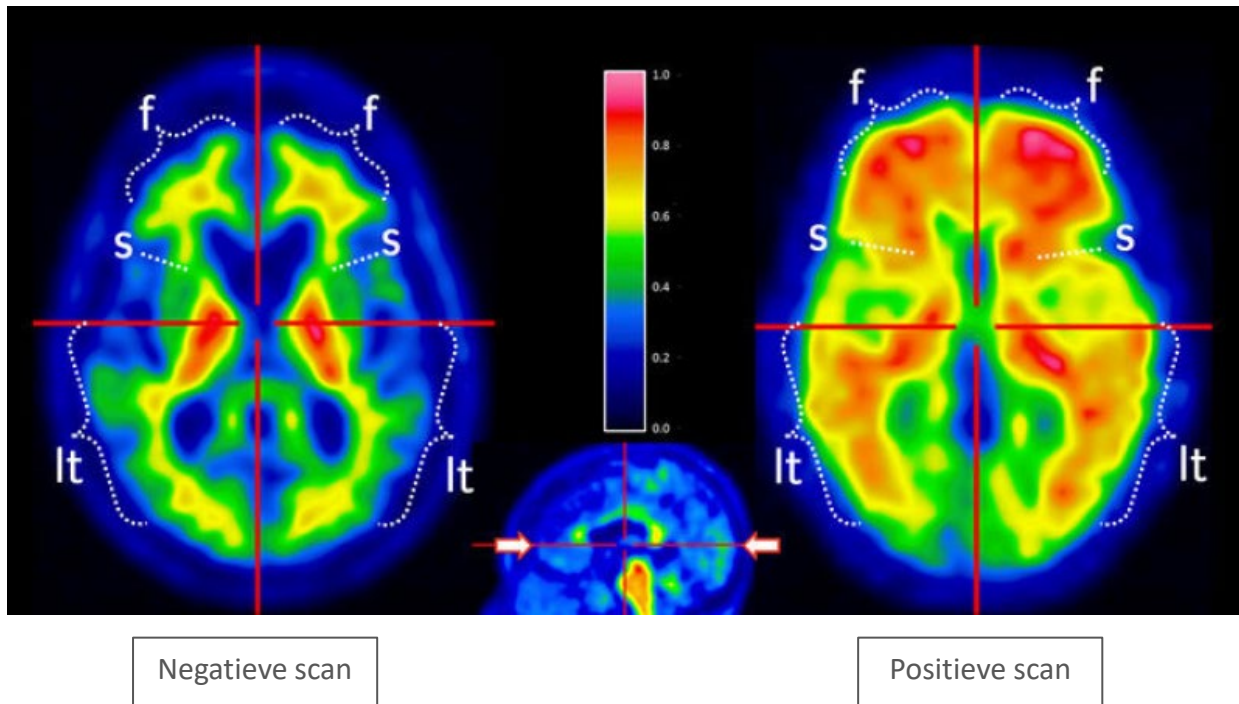
Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Laterale temporaalkwabben



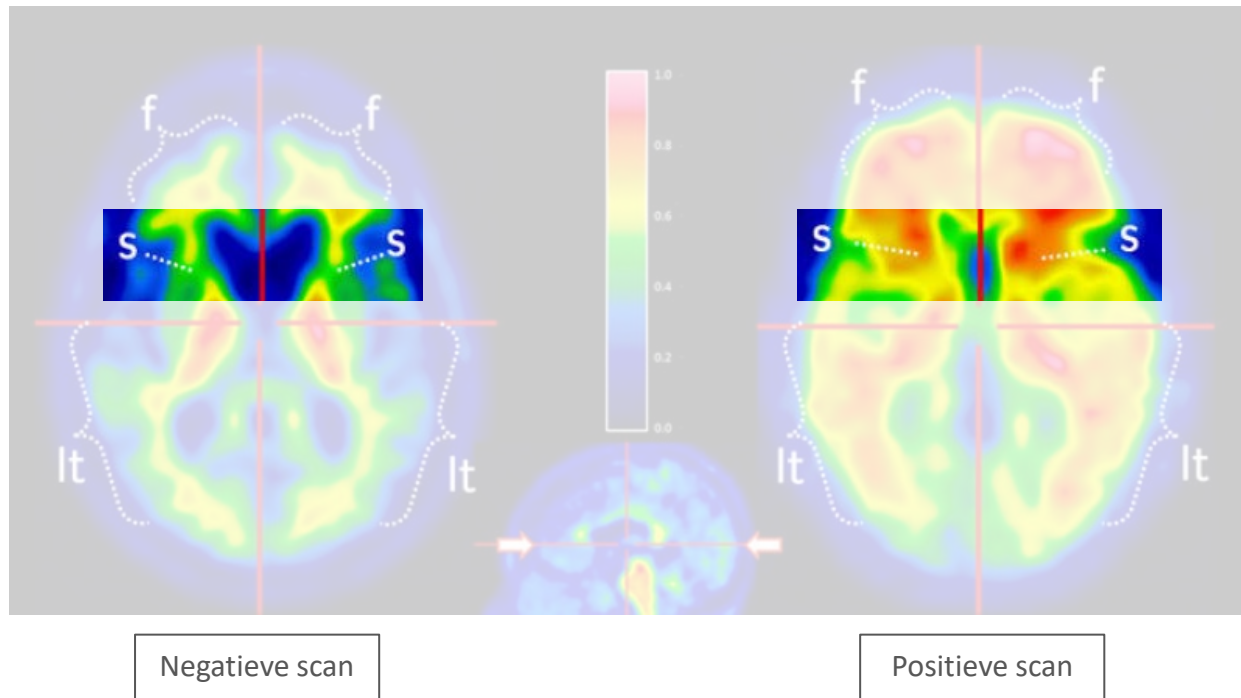
Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Striatum



Anatomische gebieden voor beeldbeoordeling

Striatum



Mogelijke interpretatiefouten:

Interpretatiefouten zijn mogelijk

Sensitiviteit

86%–91%

Vals-negatief percentage

9%–14%

(Komt overeen met 1-sensitiviteit)

Specificiteit

90%–92%

Vals-positief percentage

8%–10%

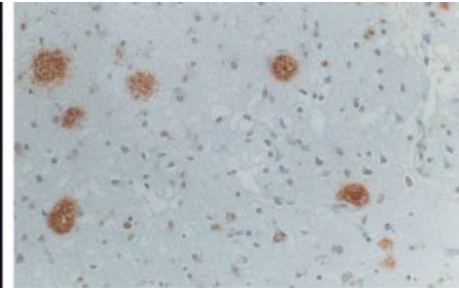
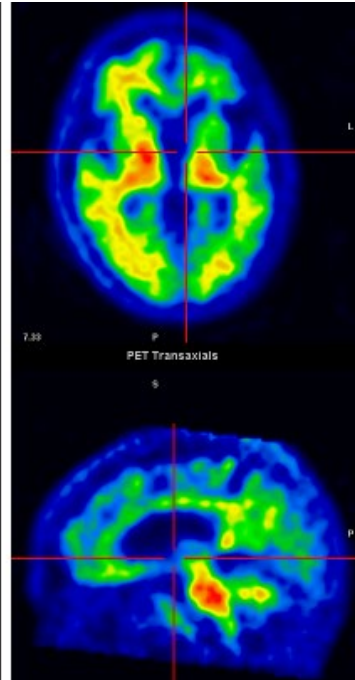
(Komt overeen met 1-specificiteit)

Vals-negatieve beeldbeoordelingen

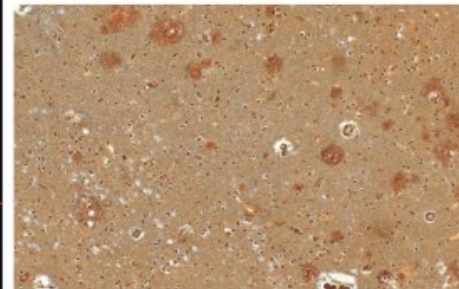
Atrofie kan leiden tot een vals-negatieve PET-beoordeling



CT-beeld dat atrofie toont



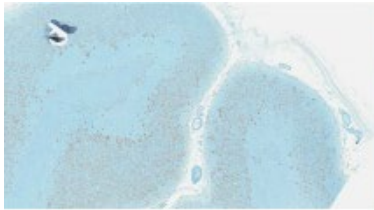
β-amyloïd immunohistochemie



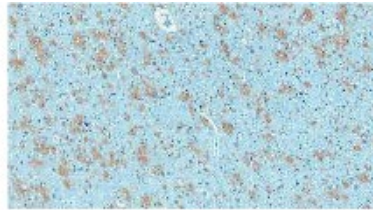
Bielschowsky zilverkleuring

Vals-positieve beeldbeoordelingen

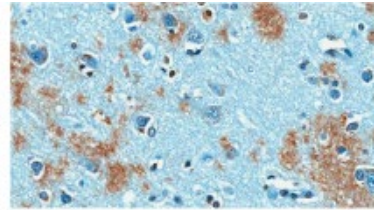
Een niet vaak voorkomende casus waarbij een positieve PET-beoordeling wordt getoond zonder neuritische plaques maar met hoge diffuse plaquebelasting



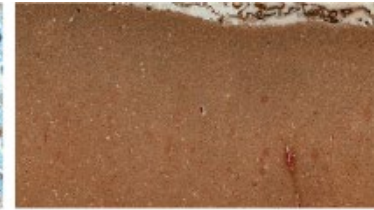
Laag vermogen



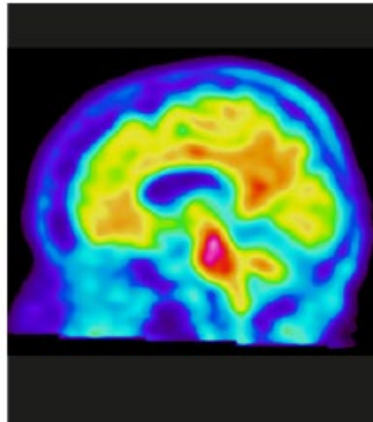
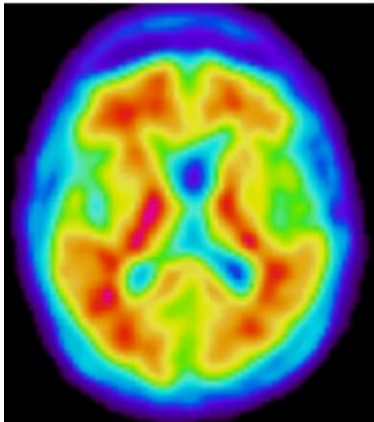
Gemiddeld vermogen



Hoog vermogen



Bielschowsky zilverkleuring negatief



Overzicht trainingsprogramma

Module 1: Hersenanatomie

Module 1A: Hersenanatomie

Module 1B: Anatomie bij PET

Module 2: Beeldoriëntatie en -weergave

Module 2A: Beeldoriëntatie

Module 2B: Beeldweergave

Overzicht trainingsprogramma

Module 3: Beeldinterpretatie

Zelfbeoordeling

10 pre-test casussen

15 test casussen

Referenties

Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.

Hyman BT, Phelps CH, Beach TG *et al.* National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 1-13.

McKhann G, Drachman D, Folstein M *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.

McKhann G, Knopman D, Chertkow H *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D *et al.* The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 479-86.

Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanou A *et al.* 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol* 2010; 68: 319-29.

Vizamyl Europese Samenvatting van Productkenmerken, augustus 2014.

Alle materialen gepresenteerd in dit trainingsprogramma zijn ontwikkeld door deskundigen die zijn gekwalificeerd op het gebied van PET-beeldvorming en neurologie

Aanvullende informatie betreffende Vizamyl is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. GE Healthcare B.V., T: 040-2991000

Module 1A: Hersen解剖学 - Leerdoelen

Welkom bij Module 1A: Hersen解剖学.

In deze module leert u de hersen解剖学 te herkennen zoals deze van toepassing is op amyloïd-beeldvorming

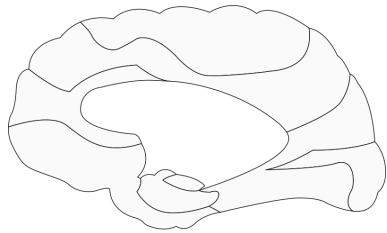
- MRI-解剖学 en herkenning van structuren
- Vergelijken van MRI-contrast met PET-contrast bij negatieve en positieve Vizamyl-scans
- De belangrijkste gebieden en oriëntatiepunten bij MRI- en PET-beeldvorming

Afkortingen:

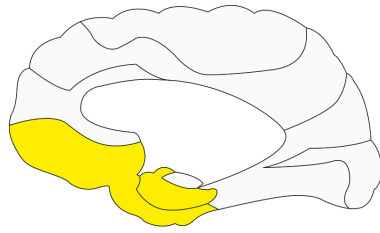
MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

PET: positronemissietomografie

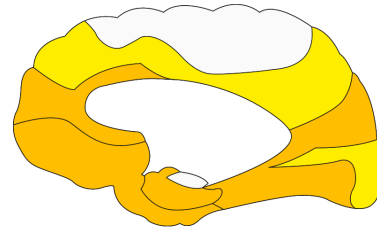
Amyloïdpathologie bij de ziekte van Alzheimer



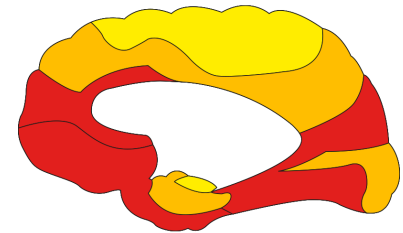
Geen accumulatie



Initiële deposities
basale delen van de
isocortex



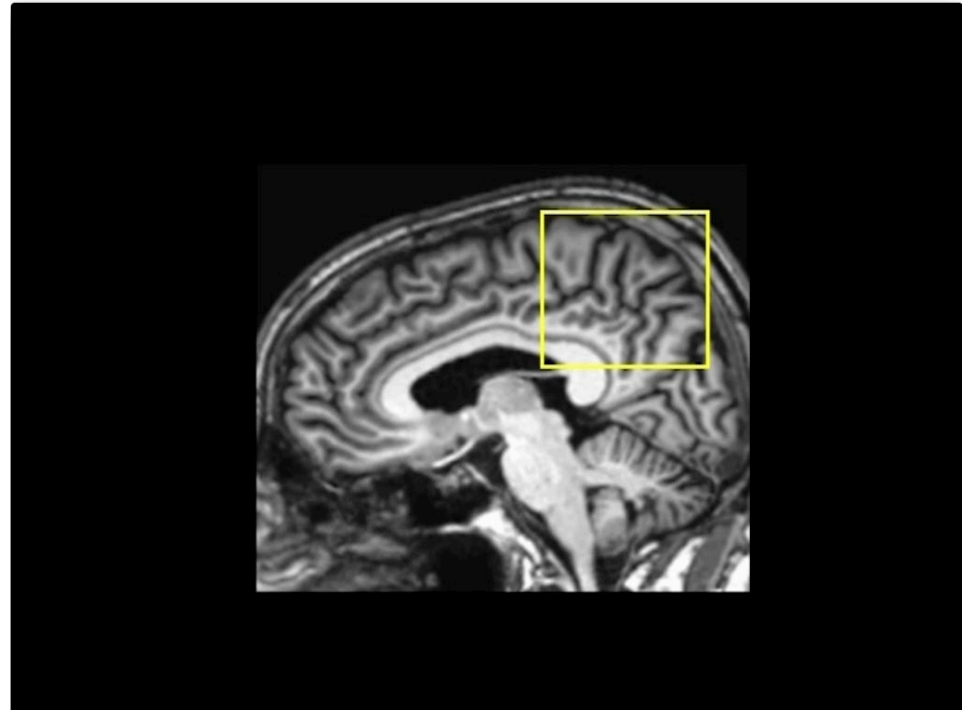
Middenstadium
progressieve depositie in
de isocortex



Eindstadium
deposities gevonden in
alle gebieden van de
isocortex

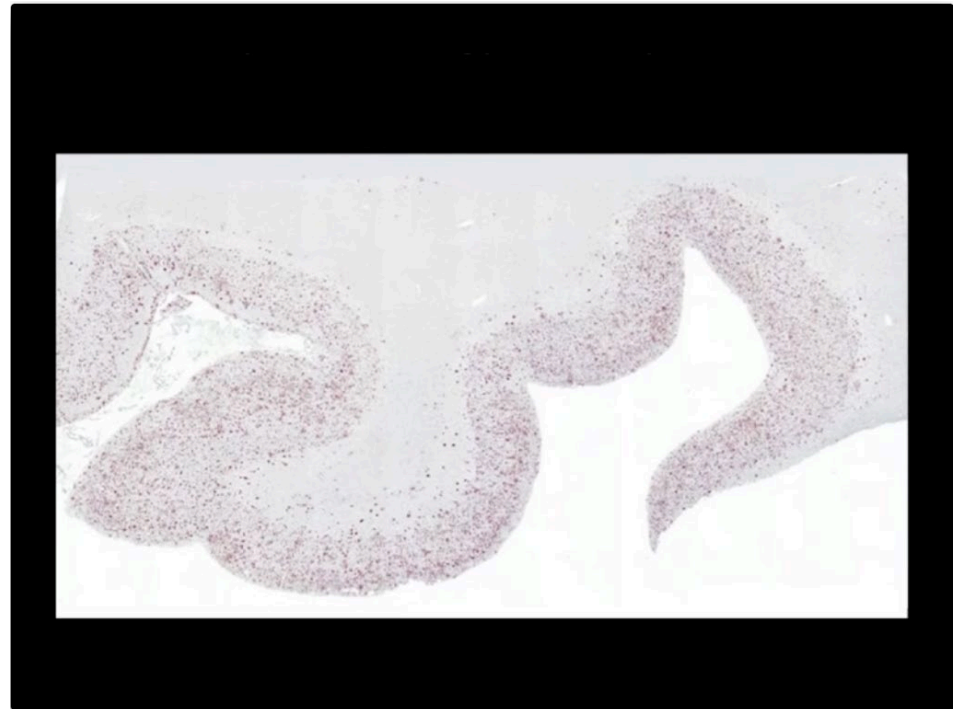
Module 1A – Hersenenanatomie - Inleiding

Sagittaal beeld van de menselijke hersenen bij MRI



Module 1A – Hersenanatomie - Inleiding

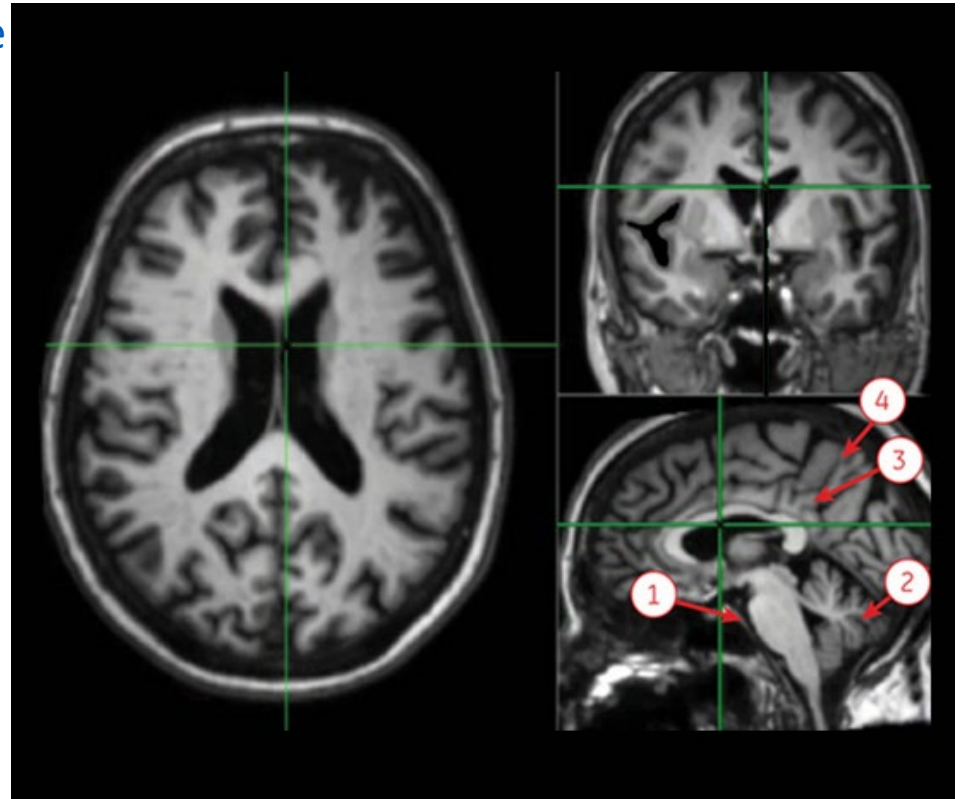
Corticaal gedeelte van de menselijke hersenen met pathologie van de ziekte van Alzheimer



Module 1A – Hersen解剖学 - Inleiding

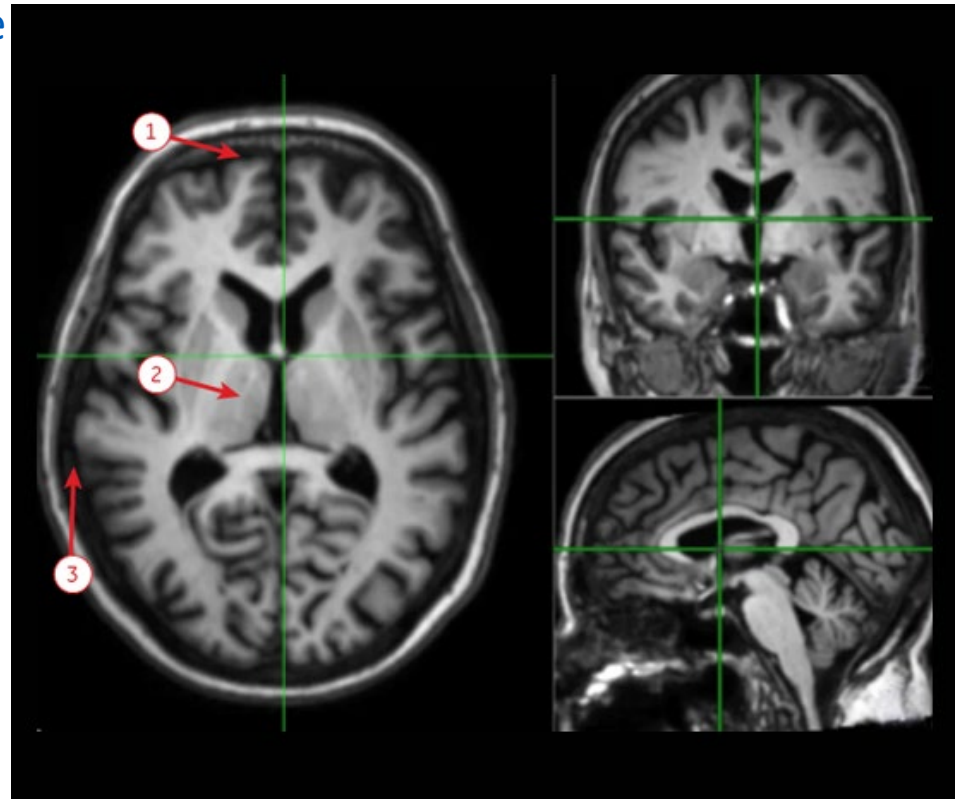
Interactieve vragen- en antwoordsessie

Structurele gebieden die belangrijk zijn om op te merken voor gebieden van Vizamyl-opname



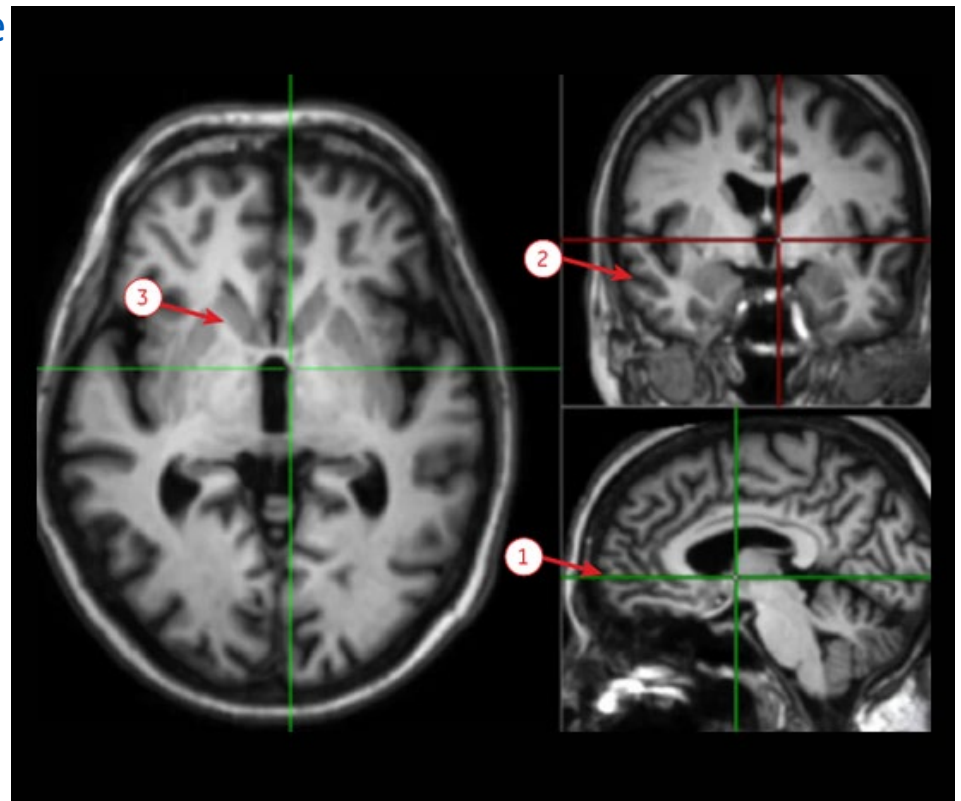
Interactieve vragen- en antwoordsessie

Structurele gebieden die belangrijk zijn om op te merken voor gebieden van Vizamyl-opname

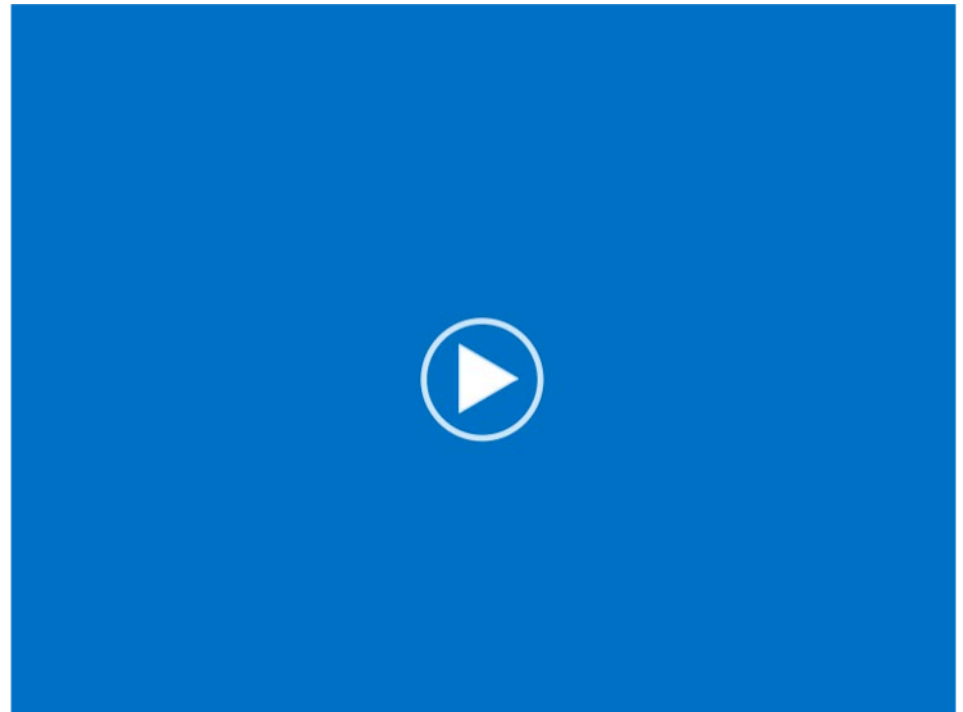


Interactieve vragen- en antwoordsessie

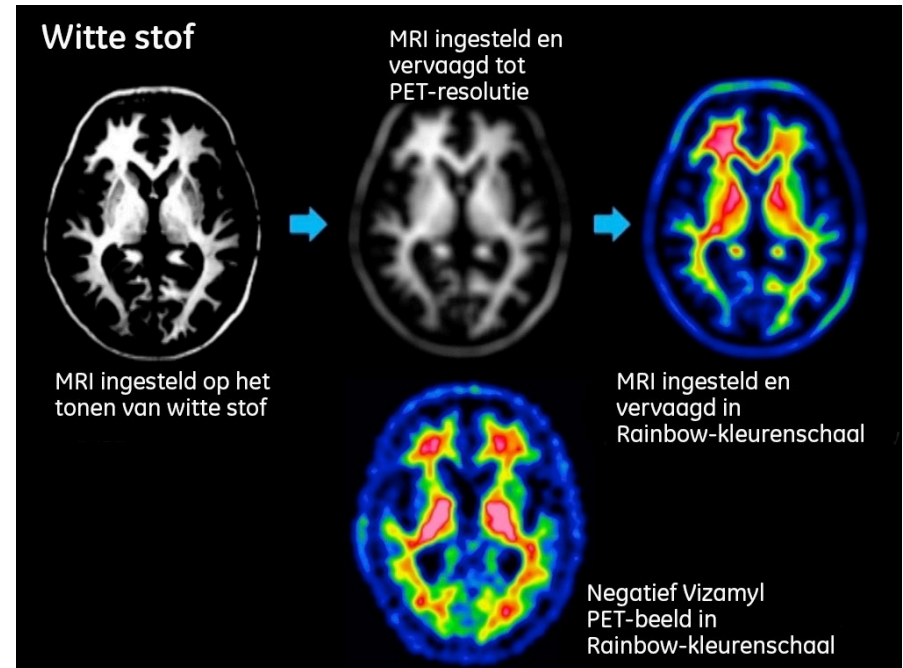
Structurele gebieden die belangrijk zijn om op te merken voor gebieden van Vizamyl-opname



MRI-解剖学 en herkenning van structuren



Module 1A – Hersenanatomie - Vergelijken van MRI- en PET-beelden

Vergelijken van MRI-contrast met
PET-contrast negatieve en positieve
Vizamyl-scans

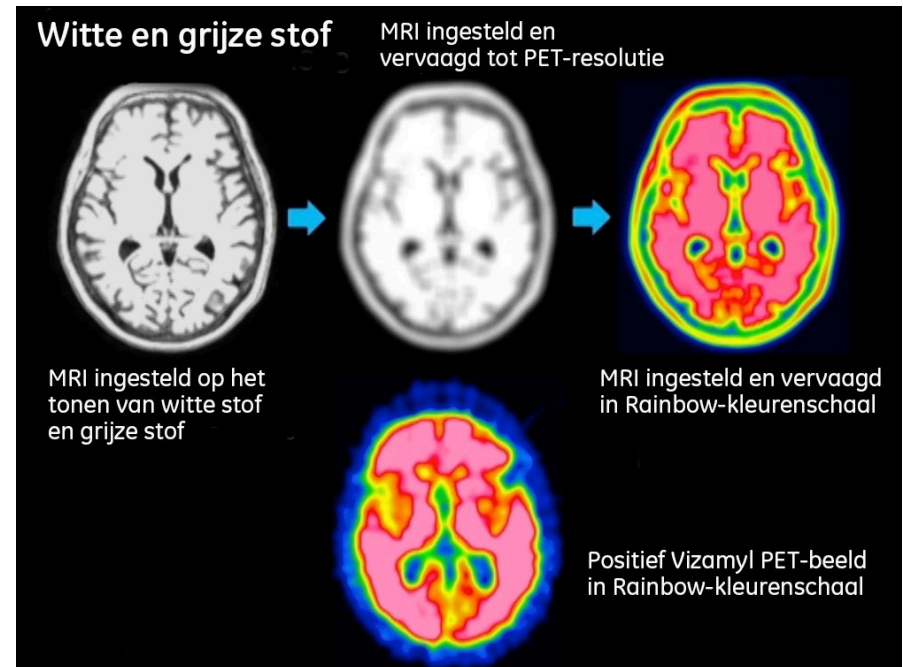
Afkortingen:

MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

PET: positronemissietomografie

Module 1A – Hersenanatomie - Vergelijken van MRI- en PET-beelden

Vergelijken van MRI-contrast met PET-contrast negatieve en positieve Vizamyl-scans



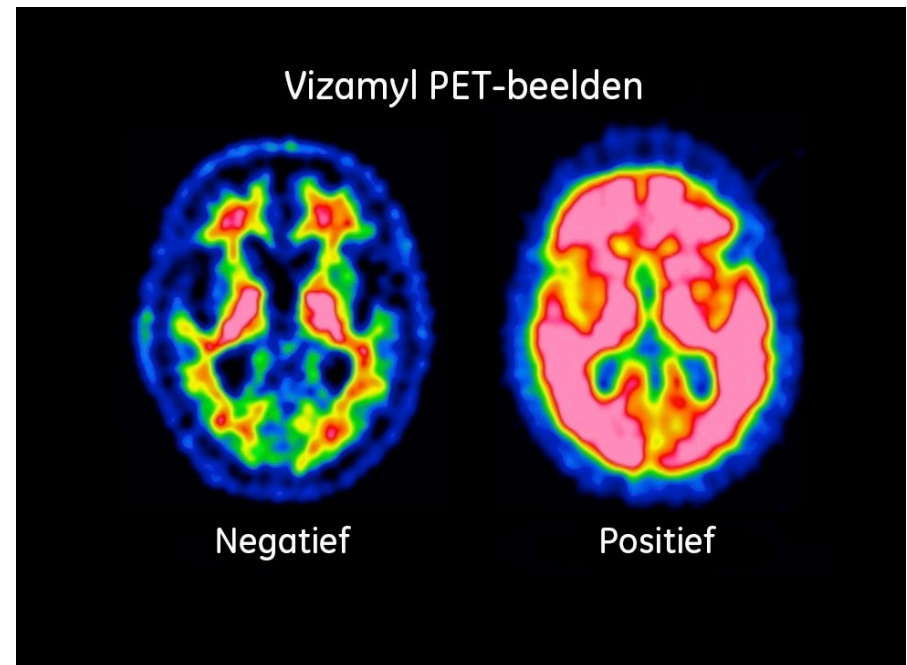
Afkortingen:

MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

PET: positronemissietomografie

Module 1A – Hersenanatomie - Vergelijken van MRI- en PET-beelden

Vergelijken van MRI-contrast met PET-contrast negatieve en positieve Vizamyl-scans

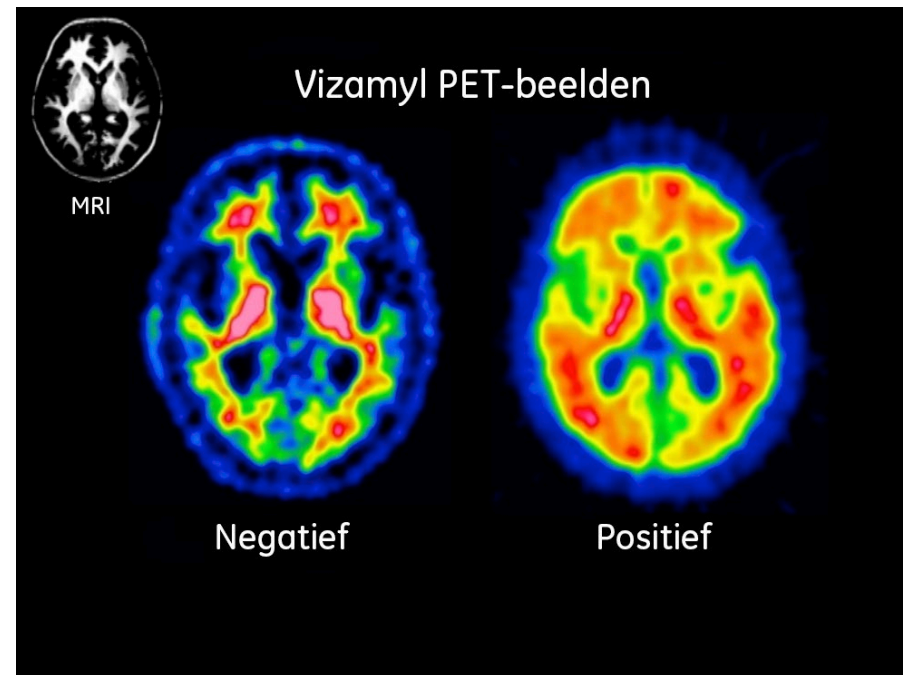
**Afkortingen:**

MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

PET: positronemissietomografie

Module 1A – Hersenanatomie - Vergelijken van MRI- en PET-beelden

Vergelijken van MRI-contrast met PET-contrast negatieve en positieve Vizamyl-scans



Afkortingen:

MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

PET: positronemissietomografie

Module 1B: Anatomie bij PET - Leerdoelen

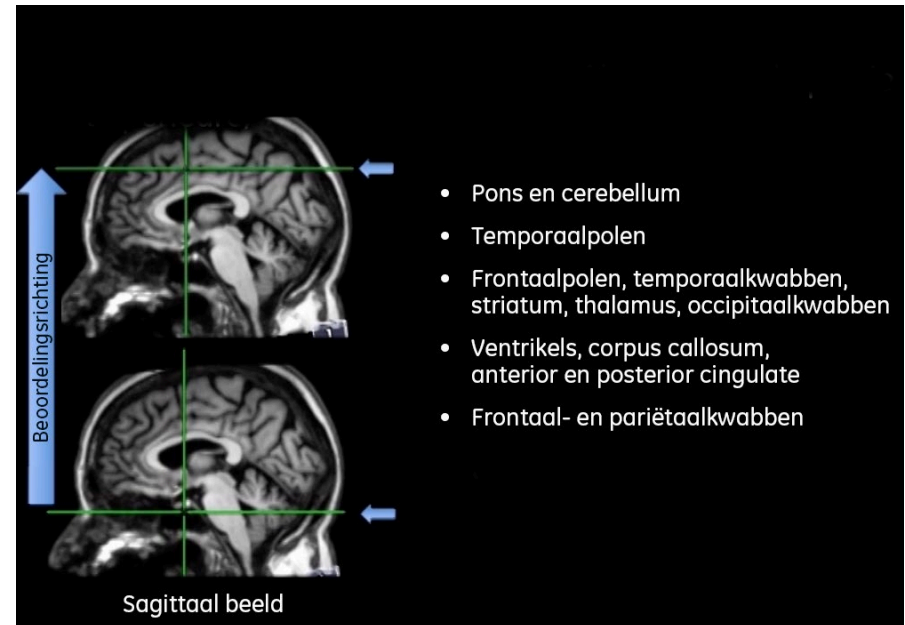
Welkom bij Module 1B: Anatomie bij PET. In deze module leert u de belangrijkste beoordelingsgebieden en oriëntatiepunten in PET-beelden te herkennen en hier doorheen te navigeren

- Axiale weergave
- Sagittale weergave
- Coronale weergave

Module 1B – Anatomie bij PET - Axiale weergave

Anatomie bij PET - Axiale weergave

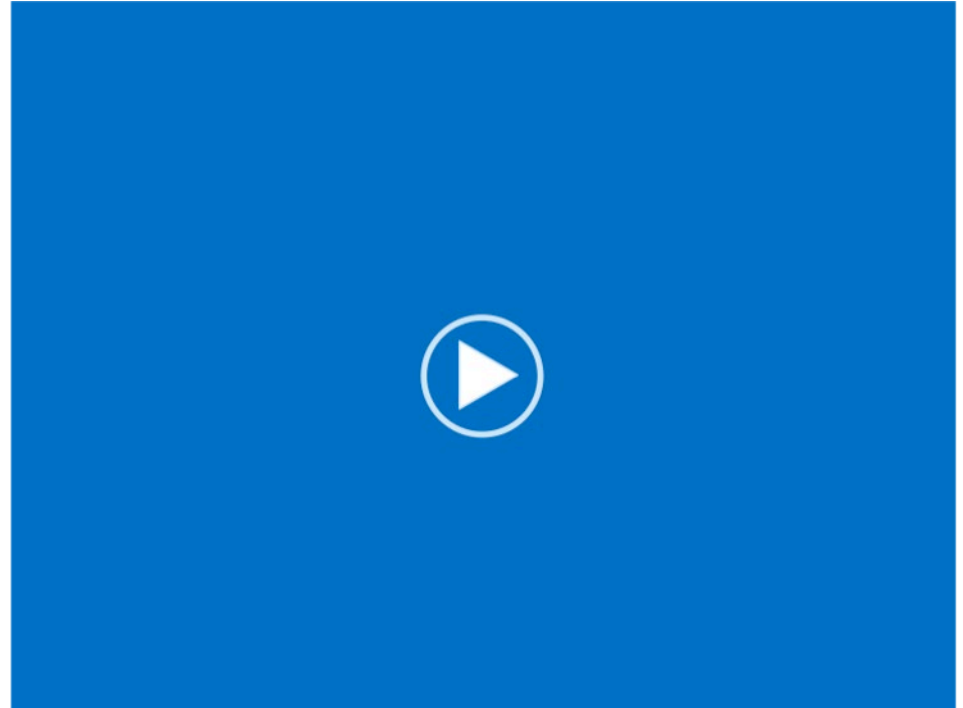
(inferieur naar superieur)



Afkortingen:

PET: positronemissietomografie

Anatomie bij PET - Axiale weergave

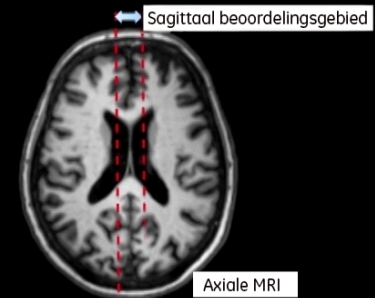


Module 1B – Anatomie bij PET - Sagittale weergave

Anatomie bij PET - Sagittale weergave

(mediale oppervlakken)

- Het primaire doel van de sagittale beoordeling is het onderzoeken van de posterior cingulate en precuneus
- In tegenstelling tot de axiale beoordeling is de sagittale beoordeling in de eerste plaats beperkt tot het gebied van de fissuur tussen de twee hemisferen

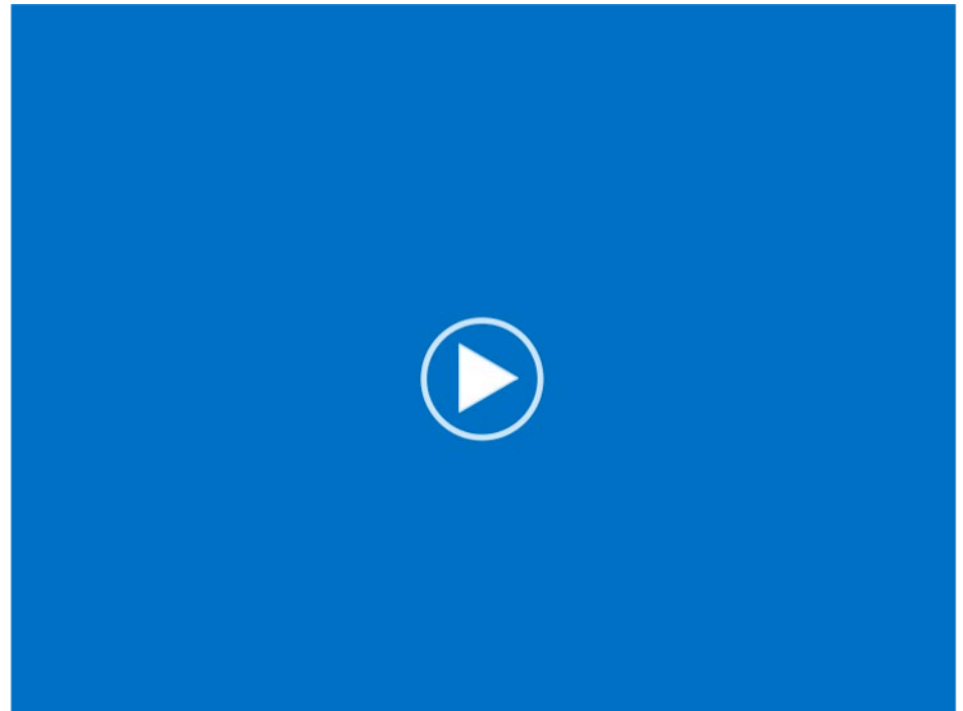
**Afkortingen:**

PET: positronemissietomografie

MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

Module 1B – Anatomie bij PET - Sagittale weergave

Anatomie bij PET - Sagittale weergave



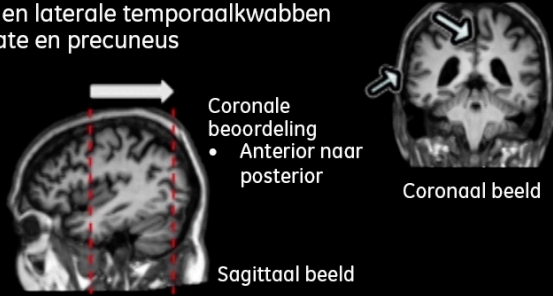
Module 1B – Anatomie bij PET - Coronale weergave

Anatomie bij PET - Coronale weergave

(laterale en mediale oppervlakken)

Het primaire doel van de coronale beoordeling is het beoordelen van:

- 1) Inferieure pariëtale en laterale temporaalkwabben
- 2) De posterior cingulate en precuneus



Coronale beoordeling

- Anterior naar posterior

Sagittaal beeld

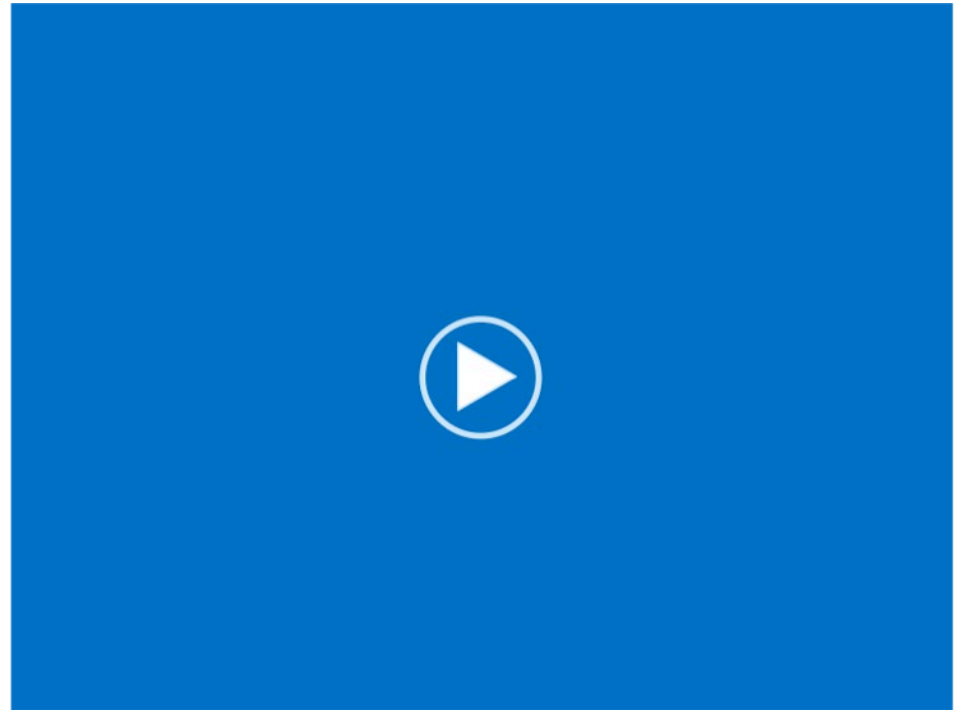
Coronaal beeld

De beoordeling moet twee maal worden uitgevoerd

- Het waarnemen van de laterale oppervlakken
- Het waarnemen van de mediale oppervlakken

Module 1B – Anatomie bij PET - Coronale weergave

Anatomie bij PET - Coronale weergave



Axiale beoordeling - Samenvatting

- Scroll langs het beeld om eventuele atrofie vast te stellen
-

Frontaal:

- Scroll langs de frontaalpool en zoek naar scherpe intensiteitsgradiënten aan de frontale randen (positief beeld) of geleidelijke intensiteitsgradiënten (negatief beeld)
-

Lateraal Temporaal:

- Scroll omlaag naar axiale vlakken die kruisen met de temporaalkwabben en beoordeel laterale aspecten op afwezigheid of aanwezigheid van sulcus-/gyraalpatroon (respectievelijk positief of negatief) en beoordeel de intensiteitsgradiënten zoals hierboven
-

Striatum:

- Scroll rond de positie van het AC-PC-vlak en zoek naar hetzij een overbrugging van de intensiteit tussen de thalamus en de voorste witte stof (geeft een positief striatum aan) of een vermindering van de intensiteit tussen deze structuren (geeft een negatief striatum aan)
-
-

Module 1B – Anatomie bij PET - Samenvatting

Sagittale beoordeling – Samenvatting

Posterior cingulate en precuneus:

- Posterior cingulate en precuneus: raak, nadat u zich hebt verzekerd van juiste uitlijning, het sagittale vlak in het mediale oppervlak van één hemisfeer en beoordeel de gebieden van de posterior cingulate/precuneus op verhoogd signaal. Ga niet zo ver in het mediale oppervlak als de positie waar te zien is dat de pons in intensiteit samengaat met de pendunculus cerebri. Herhaal dit voor de andere hemisfeer
-

Striatum:

- Het striatum kan worden gecontroleerd in sagittaal beeld. Breng het mediale segment tot diep in één hemisfeer en scroll terug naar de longitudinale fissuur
-

Module 1B – Anatomie bij PET - Samenvatting

Coronale beoordeling – Samenvatting

Inferieur pariëtaal:

- Scroll het gebied van anterior naar posterior, waarbij u de anterior-posterior omvang van het cerebellum overspant. Observeer de inferieure-laterale oppervlakken van de pariëtaalkwabben op verlies/aanwezigheid van een sulcaal-/gyraalpatroon en sterke of geleidelijke intensiteitsgradiënt (respectievelijk positieve en negatieve pariëtaal)
-
-

Module 2: Beeldoriëntatie en - weergave – Leerdoelen

Welkom bij Module 2: Beeldoriëntatie en - weergave. In deze module leert u procedures en aanbevelingen voor het waarborgen van de juiste uitlijning en weergave van Vizamyl-beelden:

Module 2A: Beeldoriëntatie

- Axiale uitlijning
- Coronale uitlijning
- Sagittale uitlijning

Module 2B: Beeldweergave

- Gewenste eigenschappen van een intensiteit-/kleurenschaal en referentiegebieden
 - Keuze van kleurenschaal
 - Beeldintensiteitsniveaus
-



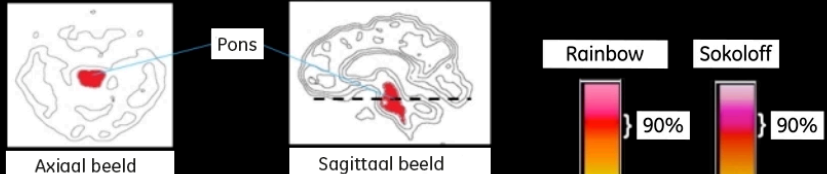
Module 2A: Beeldoriëntatie - Leerdoelen

Welkom bij Module 2A: Beeldoriëntatie. In deze module leert u procedures en aanbevelingen voor het waarborgen van de juiste uitlijning van Vizamyl-beelden:

- Axiale uitlijning
 - Coronale uitlijning
 - Sagittale uitlijning
-

Instellen van de kleurenschaal van Vizamyl PET-beelden

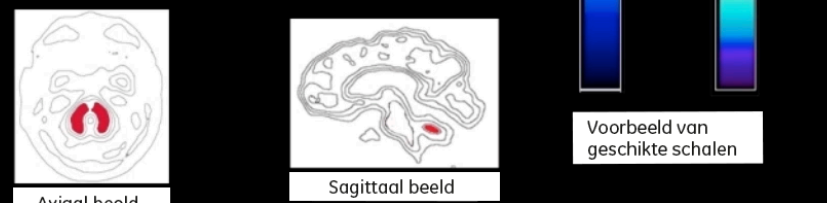
Eerste beoordeling: Navigeer naar een inferieur vlak waarbij u door het grootste deel van de pons gaat in axiale en sagittale vlakken



Axiaal beeld Pons Sagittaal beeld

Controleer of en verzeker u ervan dat de gemiddelde intensiteit in de pons 90% van het maximum is
Als u het beeld moet aanpassen, doet u dit door alleen het bovenste niveau aan te passen

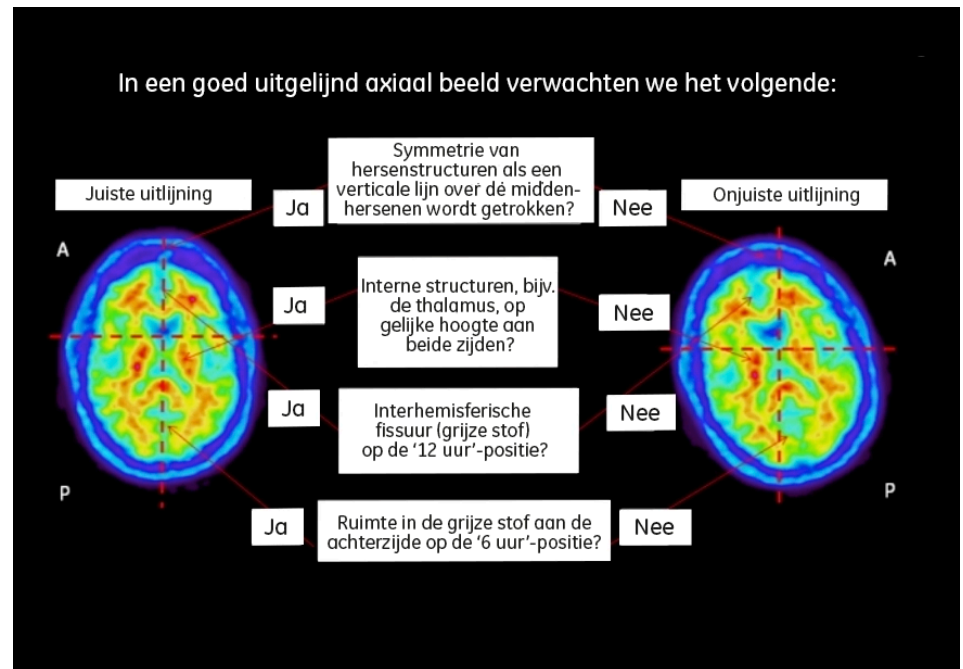
Tweede beoordeling: Inspecteer de signaalsaturatie via de pons en de cerebellaire pedunculi en stel in op ~90% van het weergavemaximum



Axiaal beeld Sagittaal beeld

Voorbeeld van geschikte schalen

Axiale beelduitlijning

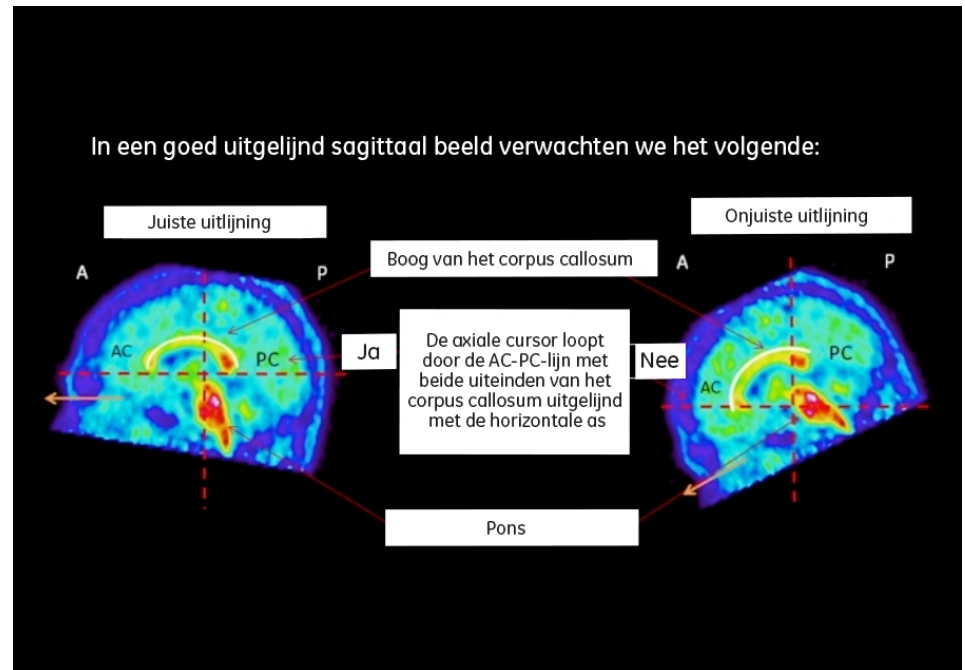


Coronale beelduitlijning

In een goed uitgelijnd coronaal beeld verwachten we het volgende:

| | | | | |
|-------------------|----|--|-----|---------------------|
| Juiste uitlijning | Ja | Interhemisferische fissuur op de '12 uur'-positie? | Nee | Onjuiste uitlijning |
| | Ja | Interne structuren op gelijke hoogte aan beide zijden? | Nee | |
| | Ja | Symmetrie van hersen- structuren wanneer een verticale lijn over de midden- hersenen wordt getrokken? | Nee | |

Sagittale beelduitlijning



Module 2 - Beeldoriëntatie - Samenvatting

Samenvatting

- Alle Vizamyl-beelden moeten voorafgaand aan het rapporteren worden beoordeeld, om te verzekeren dat de beelden in alle beeldvlakken correct zijn uitgelijnd
- Ga altijd door naar het middenhersenensegment in alle vlakken voordat met het uitlijnen wordt begonnen
- Correct uitgelijnd axiaal en coronaal beeld: symmetrie van de hersenstructuren en daardoor aan beide zijden op gelijke hoogte
- Correct uitgelijnd sagittaal beeld: AC-PC-lijn loodrecht op de bobbel van de frontaal- en de occipitaalkwab
- Gebruik de omtrek van de hersenen als hulpmiddel bij de juiste hoofdpositie
- Sommige werkstations kunnen alle beelden weergeven en bij andere kunt u slechts één beeld tegelijk bekijken en herpositioneren
- Het kan noodzakelijk zijn om alle of één van de beelden een aantal keren aan te passen om optimale uitlijning te verkrijgen en daardoor anatomische symmetrie
- Asymmetrie van traceropname geeft niet noodzakelijkerwijs asymmetrie van hersenstructuren of ongeschikte beelduitlijning aan
- Zorg dat alle uitlijningsveranderingen worden opgeslagen als de juiste uitlijning is bereikt



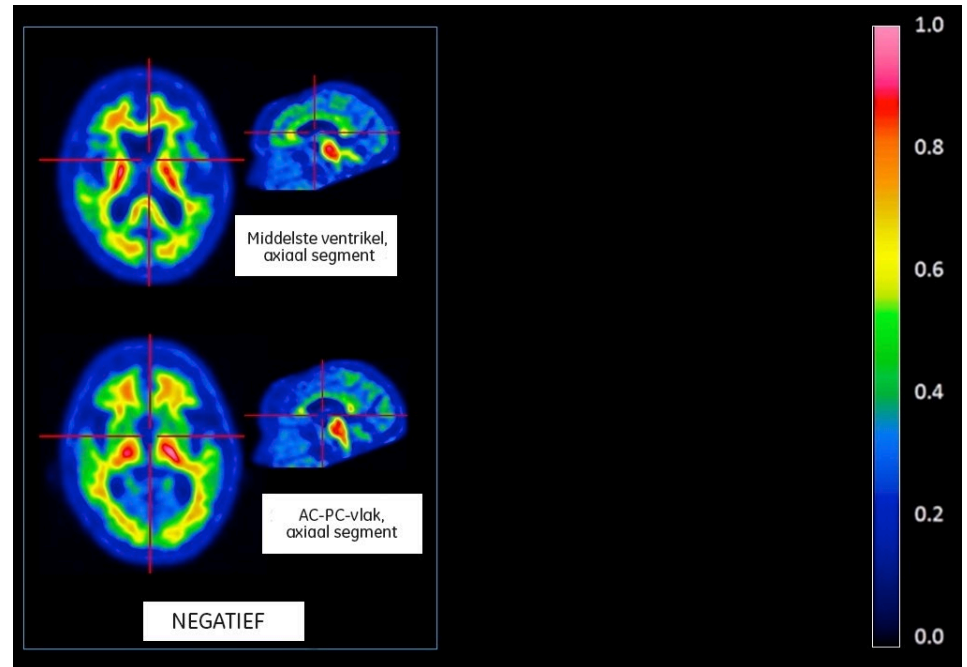
Module 2B: Beeldweergave - Leerdoelen

Welkom bij Module 2B: Beeldweergave. In deze module leert u procedures en aanbevelingen om correcte weergave van Vizamyl-beelden te waarborgen:

- Gewenste eigenschappen van een intensiteit-/kleurenschaal en referentiegebieden
 - Keuze van kleurenschaal
 - Beeldintensiteitsniveaus
-

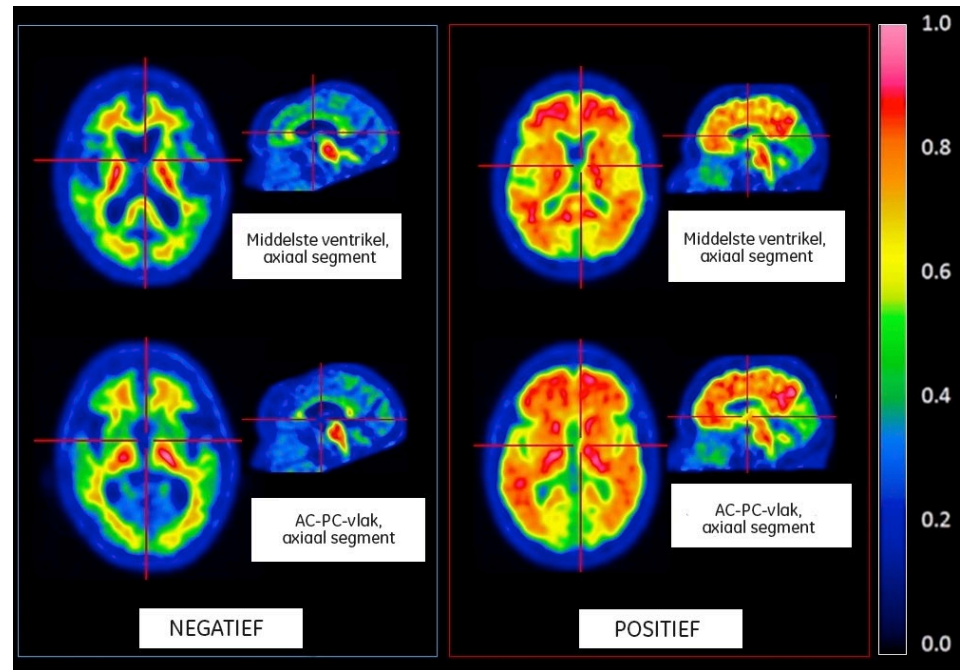
Module 2 - Beeldweergave - Belangrijke eigenschappen van een kleurenschaal

Gewenste eigenschappen van een intensiteit-/kleurenschaal en referentiegebieden



Module 2 - Beeldweergave - Belangrijke eigenschappen van een kleurenschaal

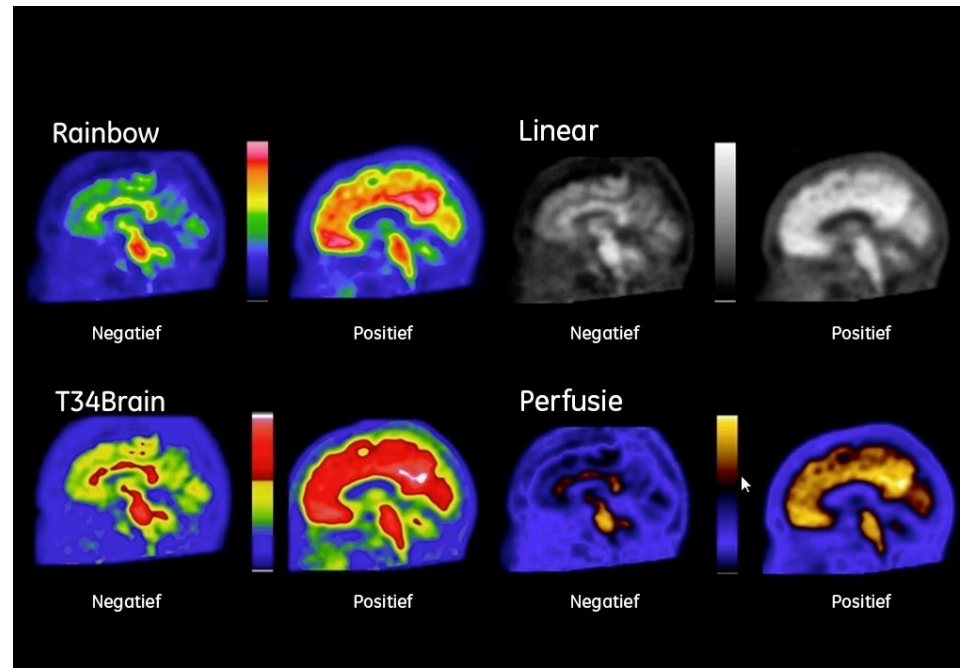
Gewenste eigenschappen van een intensiteit-/kleurenschaal en referentiegebieden



Module 2 - Beeldweergave - Belangrijke eigenschappen van een kleurenschaal

Keuze van kleurenschaal

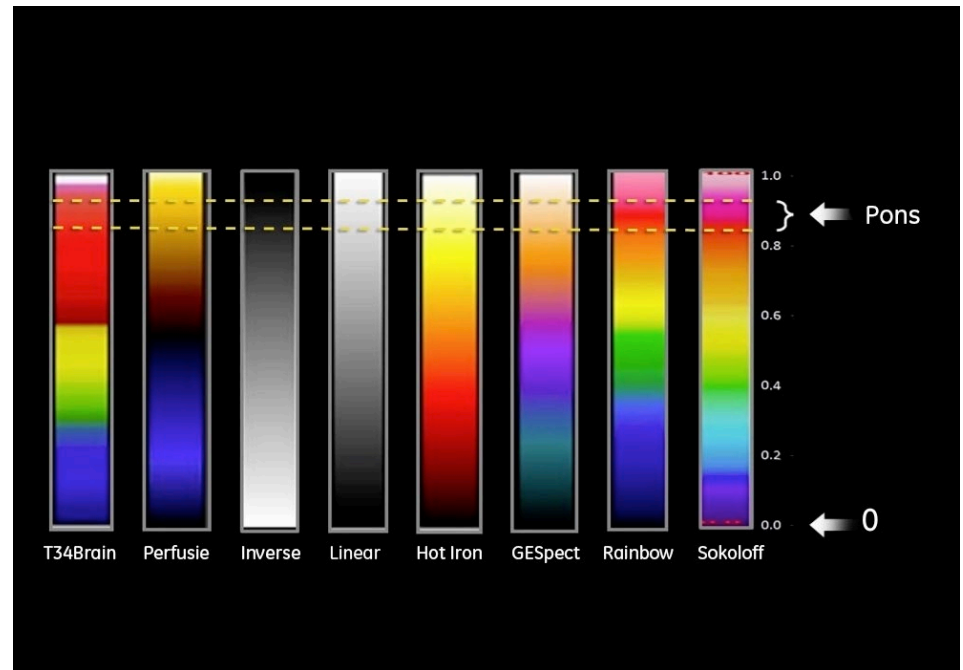
Kleurenschalen met geleidelijke, snelle en abrupte veranderingen



Module 2 - Beeldweergave - Belangrijke eigenschappen van een kleurenschaal

Keuze van kleurenschaal

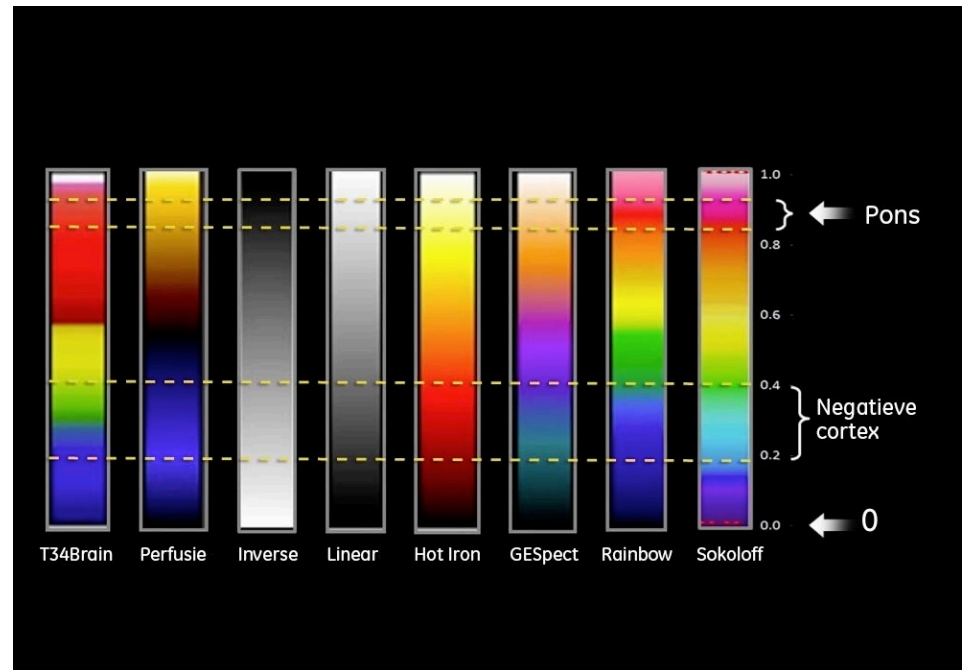
Kleurenschalen met geleidelijke, snelle en abrupte veranderingen



Module 2 - Beeldweergave - Belangrijke eigenschappen van een kleurenschaal

Keuze van kleurenschaal

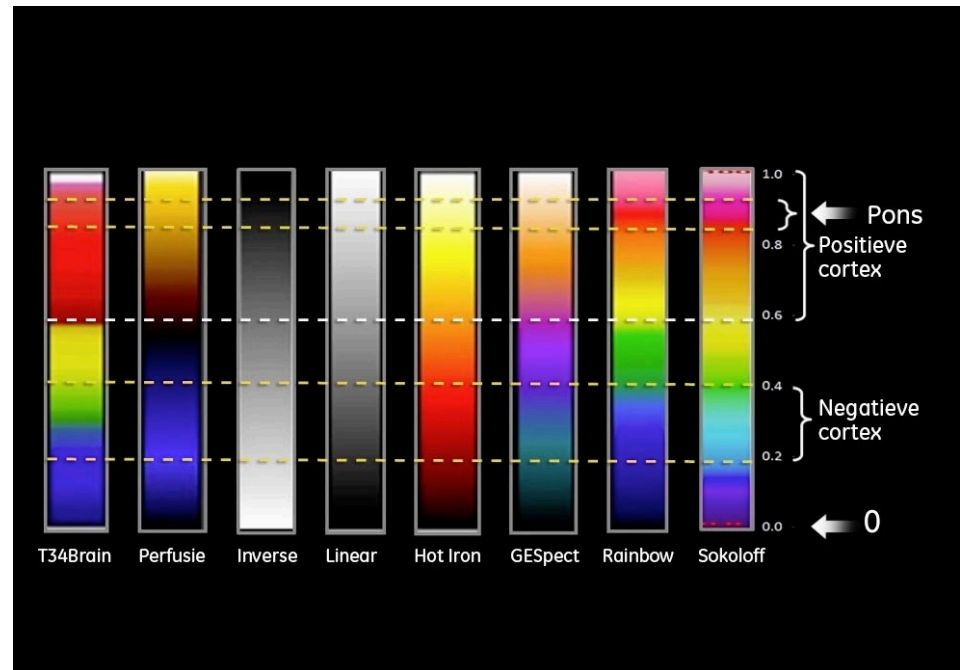
Kleurenschalen met geleidelijke, snelle en abrupte veranderingen



Module 2 - Beeldweergave - Belangrijke eigenschappen van een kleurenschaal

Keuze van kleurenschaal

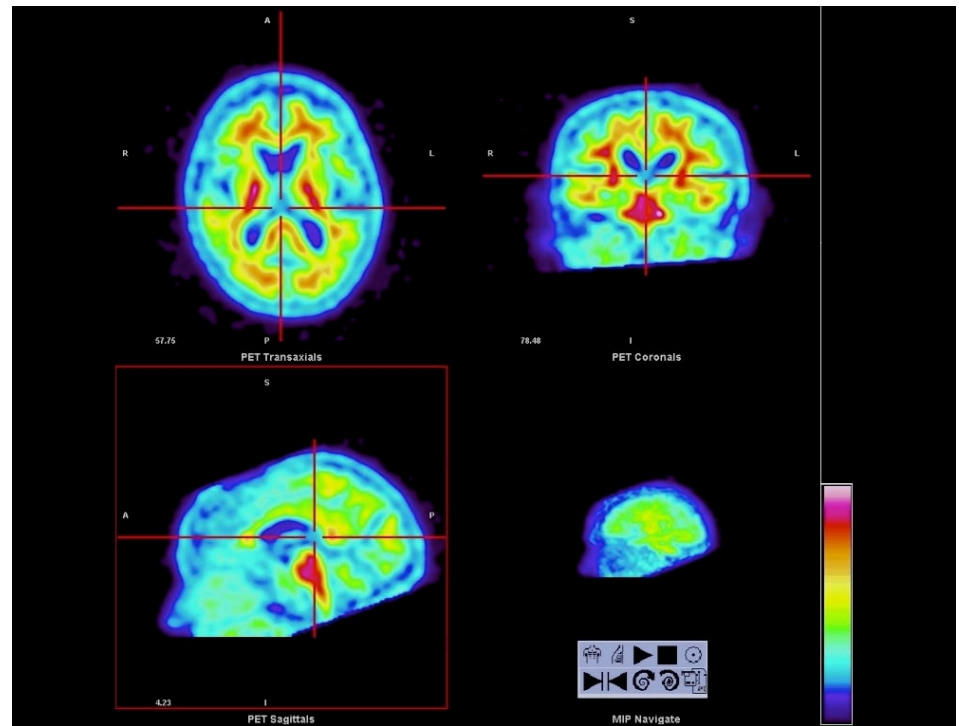
Kleurenschalen met geleidelijke, snelle en abrupte veranderingen



Module 2 - Beeldweergave - Beeldintensiteitsniveaus

Beeldintensiteitsniveaus

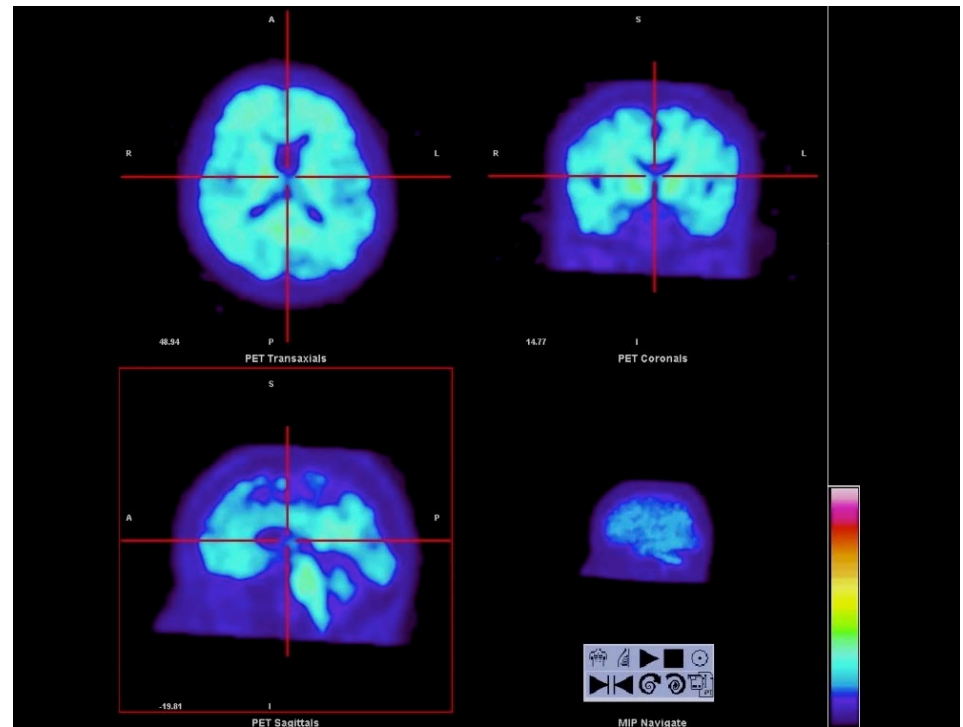
Correct gesatureerd beeld



Module 2 - Beeldweergave - Beeldintensiteitsniveaus

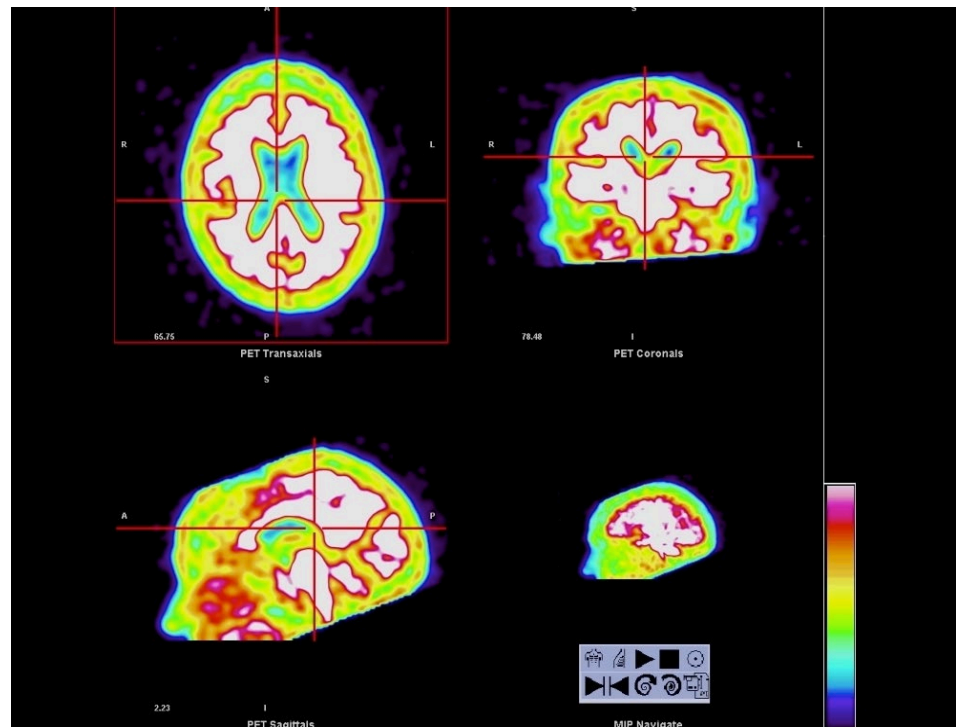
Beeldintensiteitsniveaus

Ondergesatureerd beeld



Beeldintensiteitsniveaus

Overgesatureerd beeld



Samenvatting

Belangrijke eigenschappen van een kleurenschaal die het juiste onderscheid bieden van negatieve en positieve beoordelingen zijn:

- Een identificeerbare band van hoge intensiteit met een piekintensiteit rond de 85% tot 90% om de intensiteit van de pons in te stellen
- Een kleurenbereik dat het gemakkelijk maakt om intensiteitsniveaus te identificeren boven de 50% tot 60% van de maximale intensiteit die abnormale intensiteit van de grijze stof aangeeft
- Een kleurenbereik boven de 60% dat helpt intensiteitsniveaus te onderscheiden in twijfelachtige scans
- De Rainbow- en de Sokolov-kleurenschaal hebben al deze belangrijke eigenschappen

Module 3: Beeldinterpretatie - Leerdoelen

Welkom bij Module 3: Beeldinterpretatie. In deze module leert u een systematische benadering voor het beoordelen van Vizamyl-scans


- Inleiding
- Interessegebieden
- Interessegebieden – Frontaalkwabben
- Interessegebieden – Posterior cingulate en precuneus
- Interessegebieden – Laterale temporaalkwabben
- Interessegebieden – Pariëtaalkwabben
- Interessegebieden - Striatum
- Uitdagende casussen

Gedurende de gehele module zal het onderzoek naar atrofie en over-smoothing worden besproken

Vizamyl, visuele beoordeling

Gebaseerd op differentiatie van:

- Niet- β -amyloïd specifieke traceropname
- Specifieke traceropname door β -amyloïdbinding



The image displays three axial brain scans side-by-side. The first is a standard MRI scan showing brain tissue in grayscale. The second is a thresholded MRI scan where white matter is highlighted in white against a black background. The third is a PET scan showing a color-coded map of tracer uptake, with a dark purple background and a central area of yellow and red indicating higher uptake.

MRI

Drempel MRI witte stof

Negatief Vizamyl-beeld

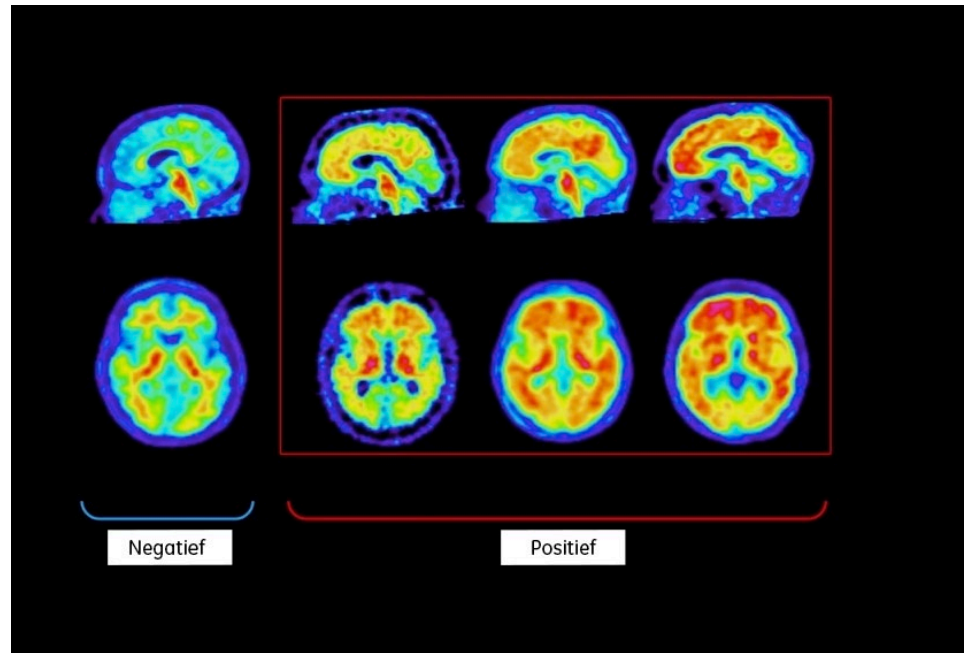
Afkortingen:

MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

PET: positronemissietomografie

Module 3: Beeldinterpretatie - Inleiding

Negatieve en positieve voorbeelden



Vizamyl beeldevaluatie

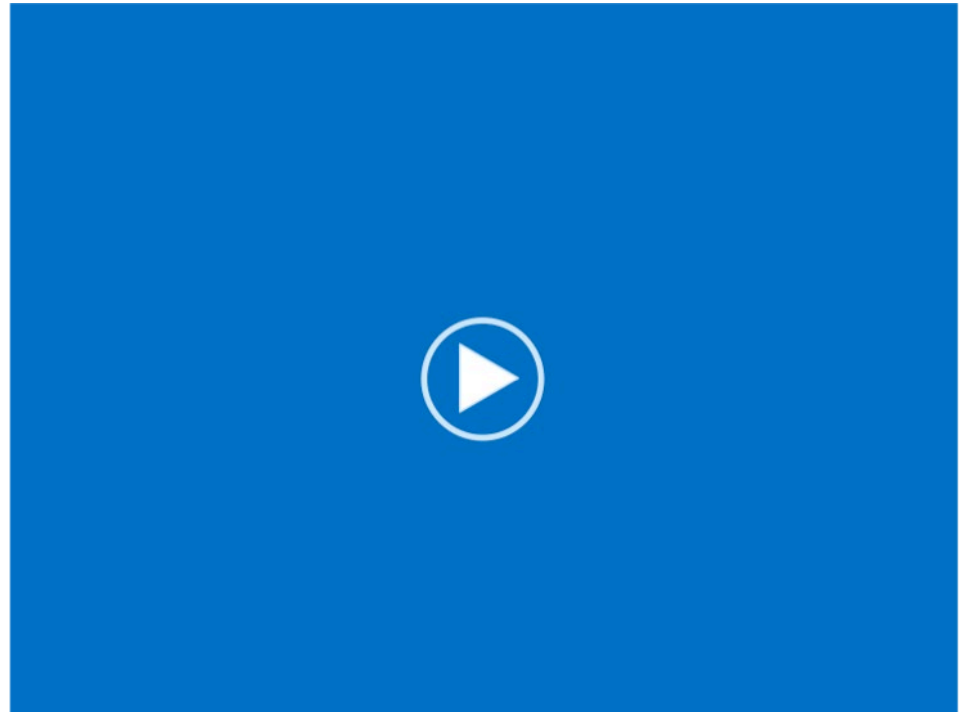
Beoordeling standaard volgens:

- Laad het beeld, selecteer de kleurenkaart, zorg ervoor dat de intensiteitschaal juist is (~90% saturatie in pons)
- Onderzoek naar atrofie en over-smoothing
- Systematische beoordeling van interessegebieden

| | | | | |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------|
| Frontaalkwabben | Posterior cingulate en precuneus | Laterale temporaalkwabben | Pariëtaalkwabben | Striatum |
| Axiaal en sagittaal | Sagittaal en coronaal | Coronaal en axiaal | Coronaal en axiaal | Axiaal en sagittaal |

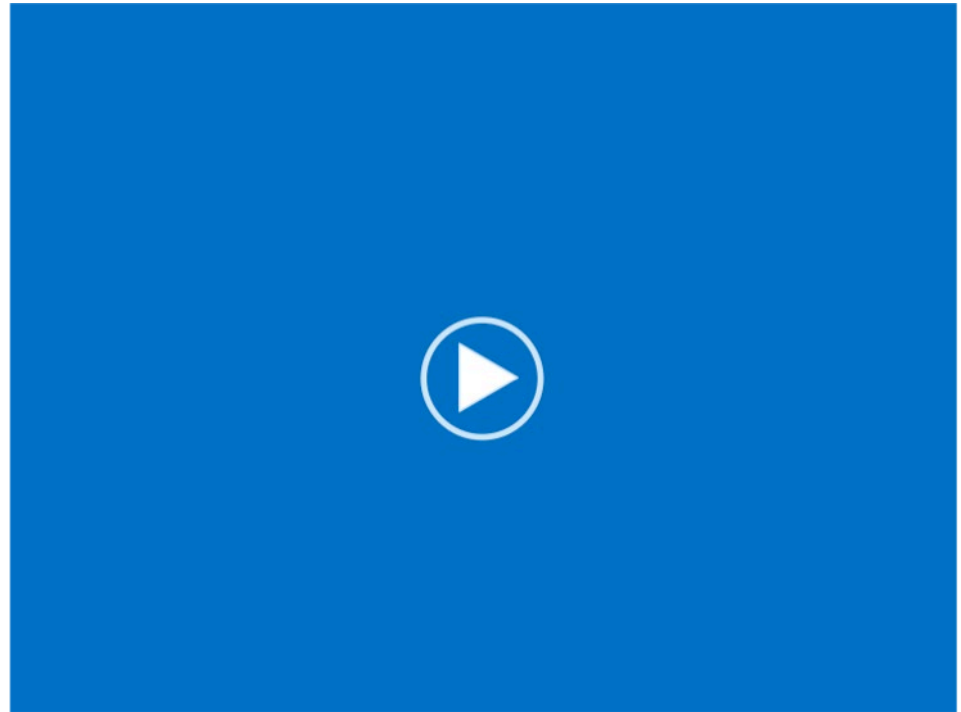
Module 3: Beeldinterpretatie - Frontaalkwabben

Interessegebieden - Frontaalkwabben



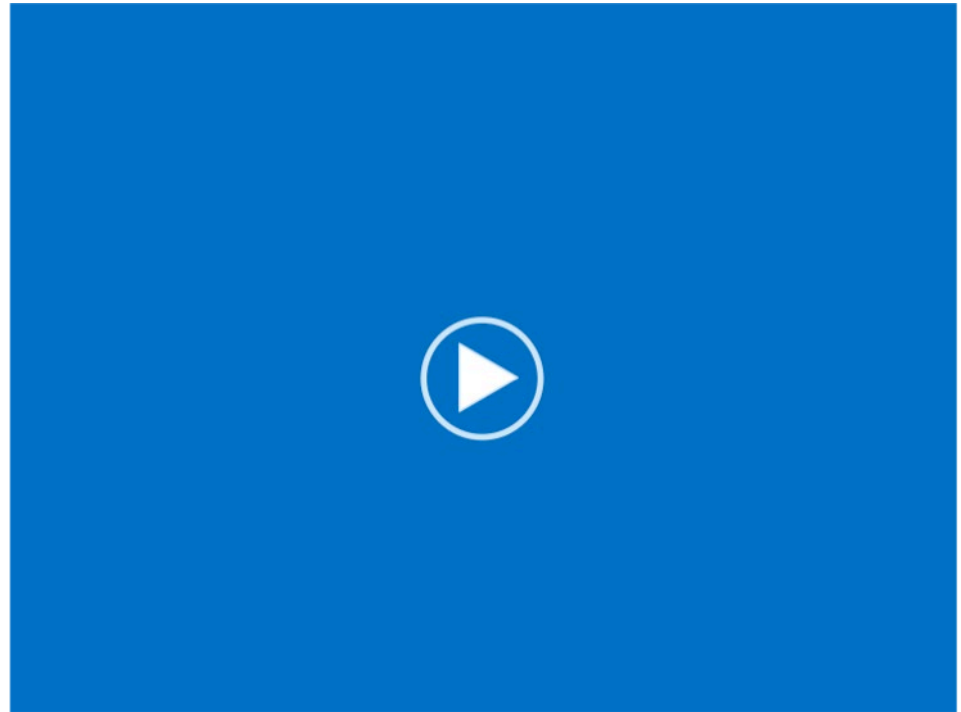
Module 3: Beeldinterpretatie - Frontaalkwabben

Interessegebieden - Frontaalkwabben



Module 3: Beeldinterpretatie - Frontaalkwabben

Interessegebieden - Frontaalkwabben





Interessegebieden - Frontaalkwabben: Samenvatting

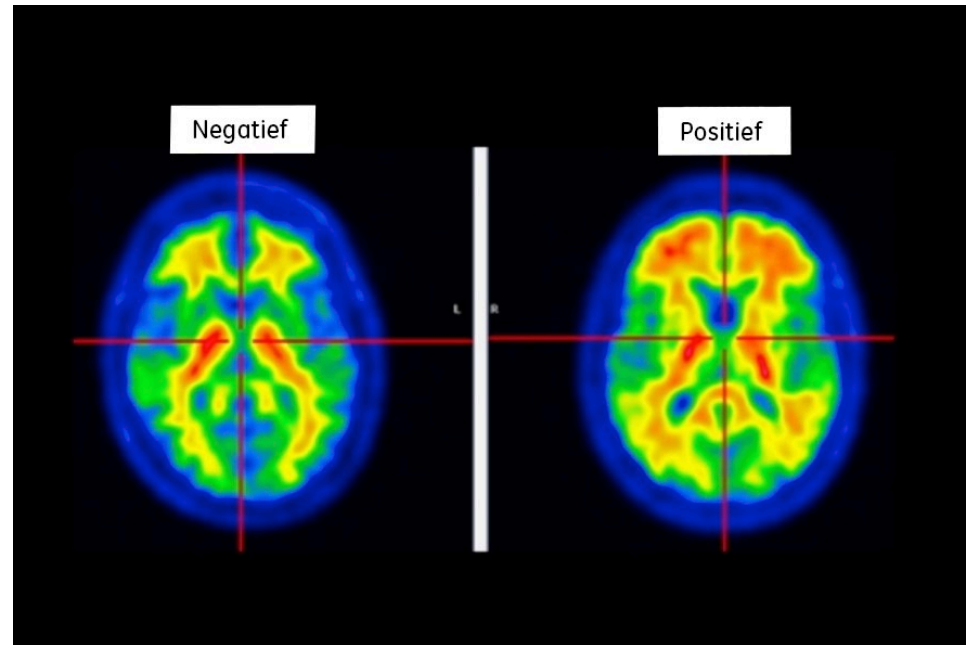
Frontale beoordeling

Het frontale gebied is over het algemeen robuust genoeg voor het classificeren van beelden

Module 3: Beeldinterpretatie - Frontaalkwabben

Interessegebieden - Frontaalkwabben: Samenvatting

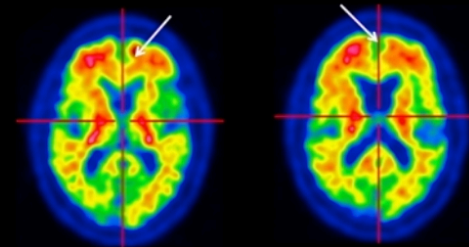
Frontale beoordeling



Module 3: Beeldinterpretatie - Frontaalkwabben

Frontale beoordeling:
Misleidende factoren en uitdagingen

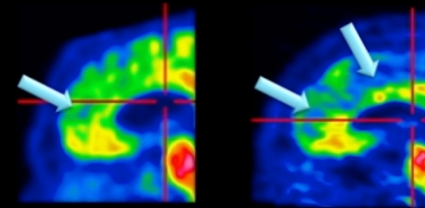
- Door atrofie kunnen delen van de frontaalkwabben negatief lijken op een positieve scan
- Tekenen dat atrofie aanwezig kan zijn:
 - Asymmetrieën ten opzichte van de frontale/mediale oppervlakken gezien bij axiale beoordeling: bijv.



Module 3: Beeldinterpretatie - Frontaalkwabben

Frontale beoordeling:
Misleidende factoren en uitdagingen

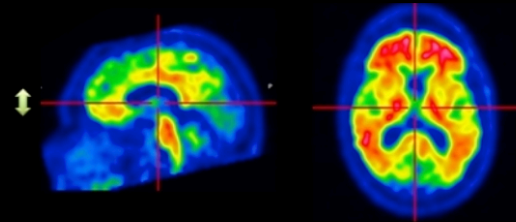
- Door atrofie kunnen delen van de frontaalkwabben negatief lijken op een positieve scan
- Tekenen dat atrofie aanwezig kan zijn:
 - Asymmetrieën ten opzichte van het frontale/mediale oppervlak gezien bij axiale beoordeling
 - Verminderde intensiteit in de cingulate: bijv.



Module 3: Beeldinterpretatie - Frontaalkwabben

Frontale beoordeling:
Misleidende factoren en uitdagingen

- Door atrofie kunnen delen van de frontaalkwabben negatief lijken op een positieve scan
- Strategieën ter voorkoming van de effecten van atrofie:
 - Scroll langs de frontale pool



Frontale beoordeling: herhaling

Scroll langs het frontale gebied

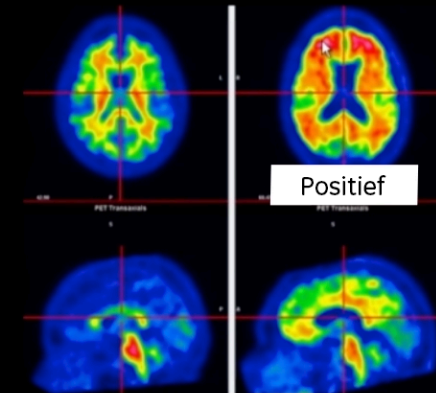
(het axiale beeld is het meest betrouwbaar, maar sagittaal kan als ondersteuning worden gebruikt)

Negatief beeld:

- Sulcaal/gyraal patroon van witte stof evident
- Lichte intensiteit gradiënt naar frontale oppervlak

Positief beeld:

- Sulcaal/gyraal patroon niet goed onderscheiden



Frontale beoordeling: herhaling

Scroll langs het frontale gebied

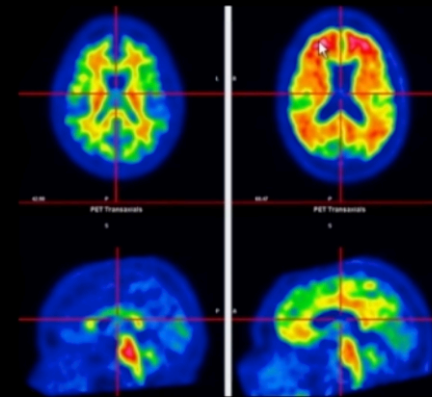
(het axiale beeld is het meest betrouwbaar, maar sagittaal kan als ondersteuning worden gebruikt)

Negatief beeld:

- Sulcaal/gyraal patroon van witte stof evident
- Lichte intensiteit gradiënt naar frontale oppervlak

Positief beeld:

- Sulcaal/gyraal patroon niet goed onderscheiden
- Convexe oppervlakken
- Scherpe intensiteit gradiënten





Module 3: Beeldinterpretatie - Posterior cingulate en precuneus

Interessegebieden - Posterior cingulate en precuneus

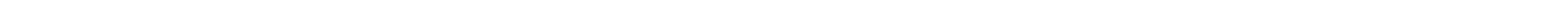
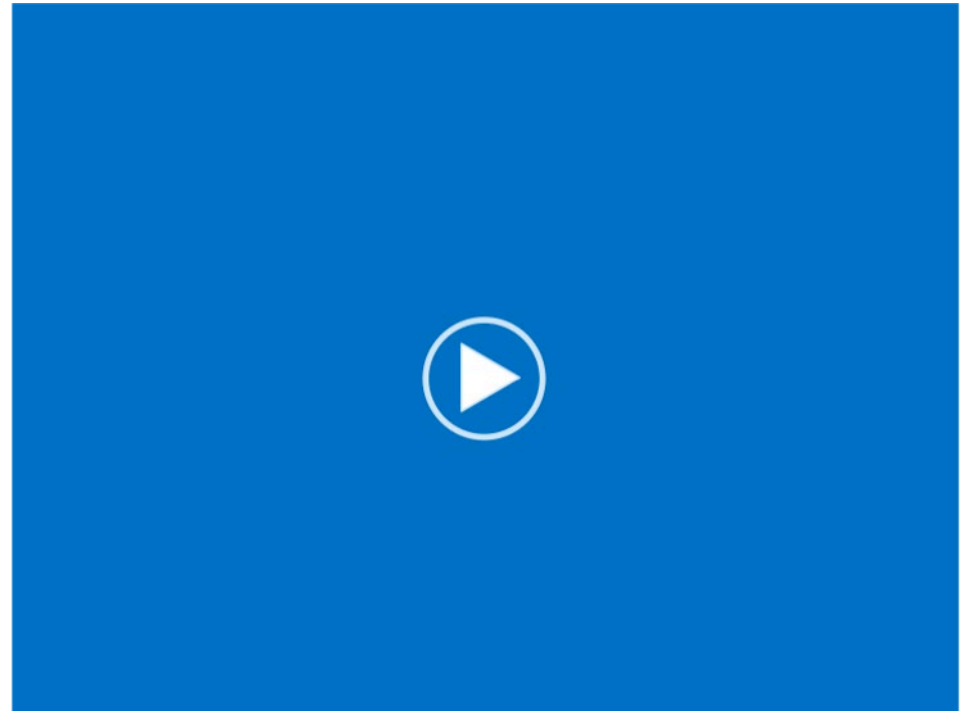
Posterior cingulate en precuneus beoordeling

- Sagittale beoordeling
 - Gebruik makend van oriëntatiepunten en eigenschappen om een geschikt beoordelingsvlak te selecteren
 - Eigenschappen van negatief en positief posterior cingulate & precuneus gebieden
 - Coronale beoordeling
 - Het gebied om langs te scrollen bij deze beoordeling
 - Misleidende factoren en samenvatting
-



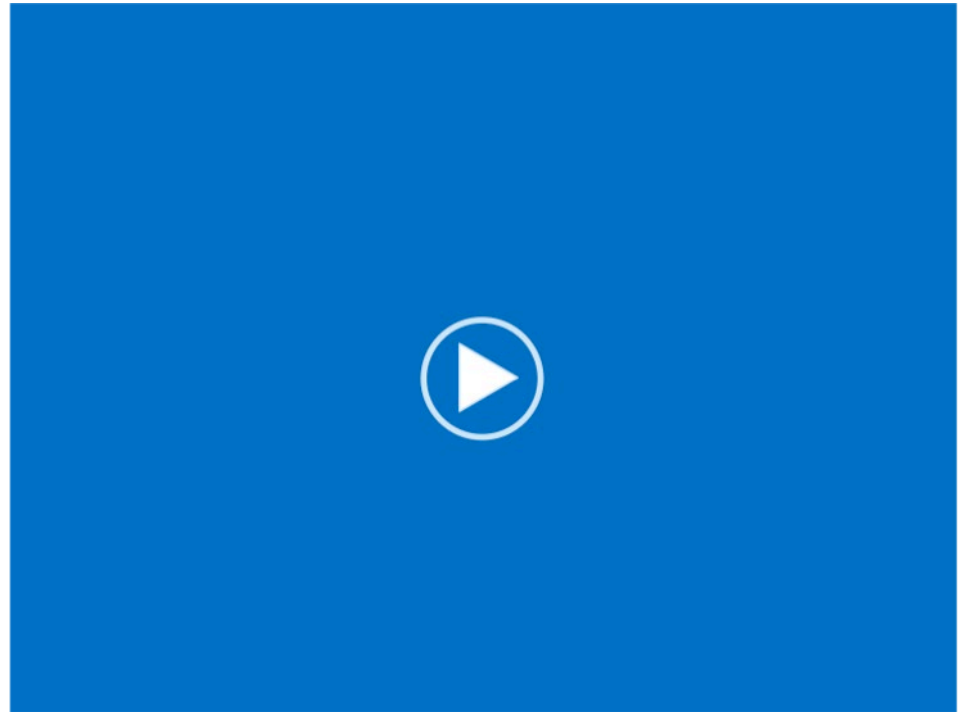
Module 3: Beeldinterpretatie - Posterior cingulate en precuneus

Interessegebieden – Posterior cingulate
en precuneus



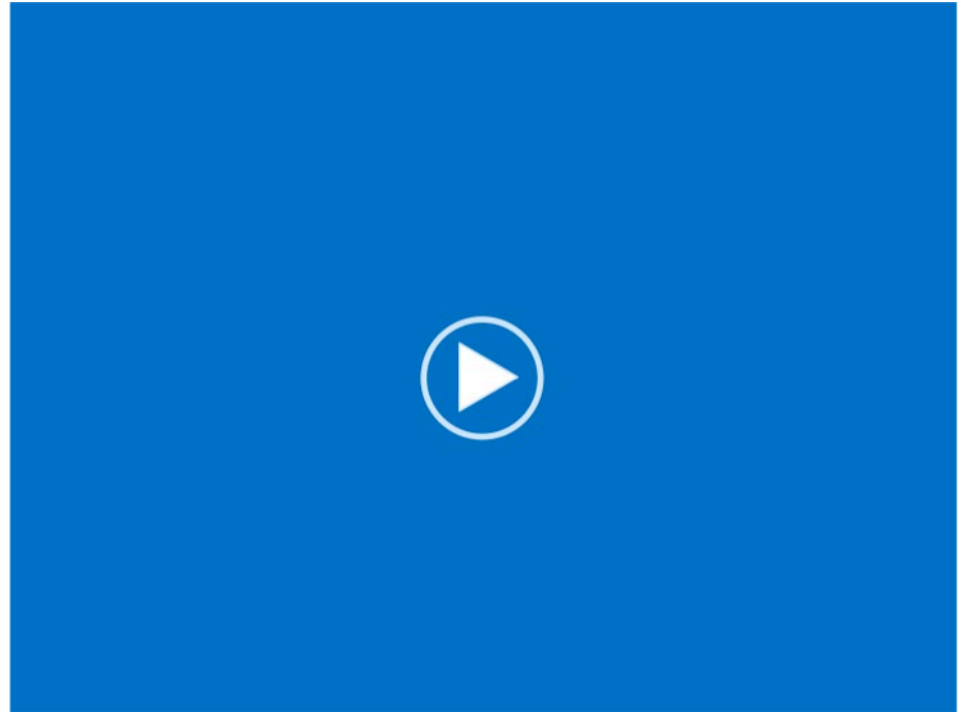
Module 3: Beeldinterpretatie - Posterior cingulate en precuneus

Interessegebieden – Posterior cingulate en precuneus



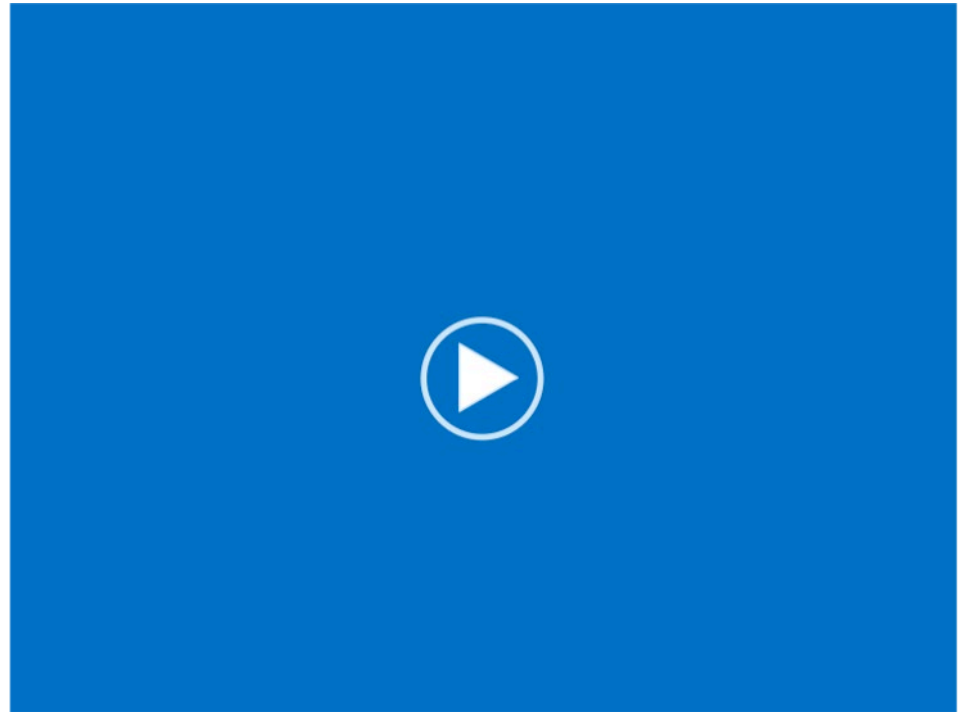
Module 3: Beeldinterpretatie - Posterior cingulate en precuneus

Interessegebieden – Posterior cingulate en precuneus



Module 3: Beeldinterpretatie - Posterior cingulate en precuneus

Interessegebieden – Posterior cingulate en precuneus



Interessegebieden - Posterior cingulate en precuneus: Samenvatting

Samenvatting

- De sagittale beoordeling is het primaire beoordelingsvlak
 - Vermijd gebieden die rijk zijn aan witte stof (sagittaal) door gebruik te maken van oriëntatiepunten
 - Dit wordt ondersteund door een coronale (scrolling) beoordeling
-

Misleidende factoren en Uitdagingen

- Kanteling van het beeld kan lokalisering van het optimale beoordelingsvlak moeilijk maken
 - Strategieën om dit te vermijden:
 - Onderzoek het beeld om eventuele kantelingen te bepalen en houd hier rekening mee bij de positionering van het mediale vlak
 - Als het sagittale beeld is gecompromitteerd, moet meer worden uitgegaan van de coronale (scrolling) beoordeling
-

Module 3: Beeldinterpretatie - Laterale temporaalkwabben

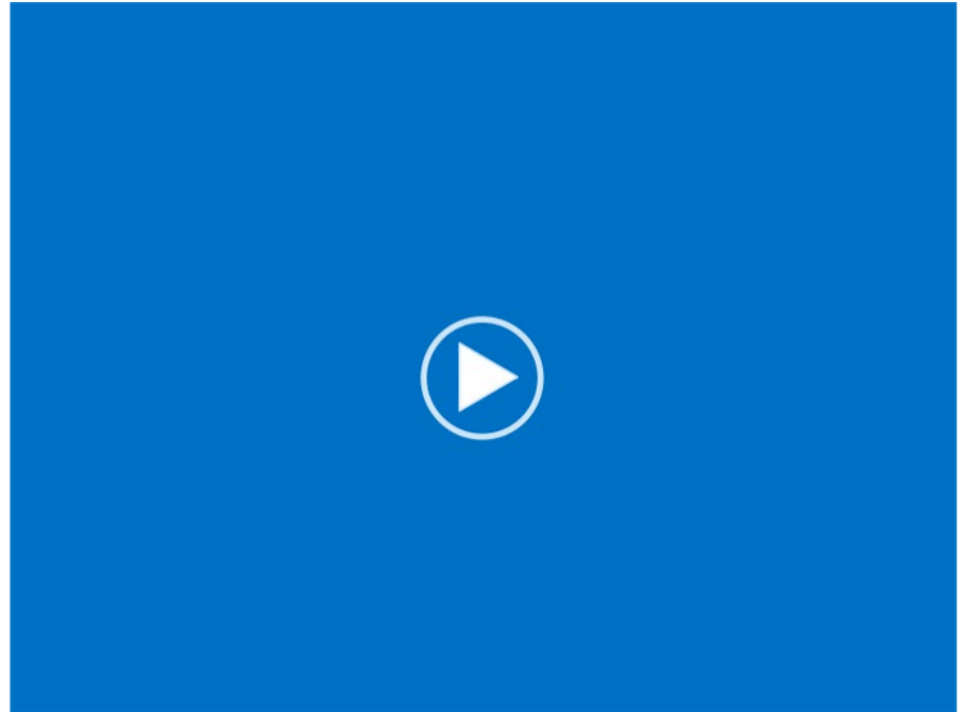
Interessegebieden - Laterale temporaalkwabben

- Axiale beoordeling
 - Ga omhoog vanaf de basis van de hersenen en scroll daarbij om laterale aspecten te beoordelen
 - Coronale beoordeling
 - Scroll vanuit de anterior aspecten van de temporaalpolen in de richting van de posterior aspecten
 - Misleidende factoren en samenvatting
-



Module 3: Beeldinterpretatie - Laterale temporaalkwabben

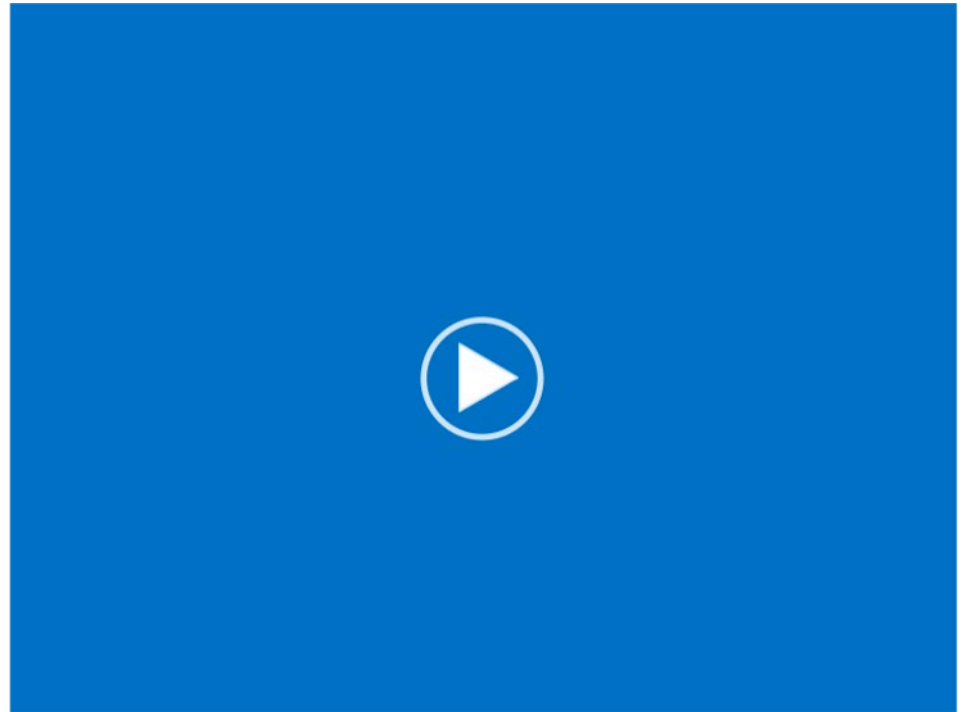
Interessegebieden - Laterale
temporaalkwabben





Module 3: Beeldinterpretatie - Laterale temporaalkwabben

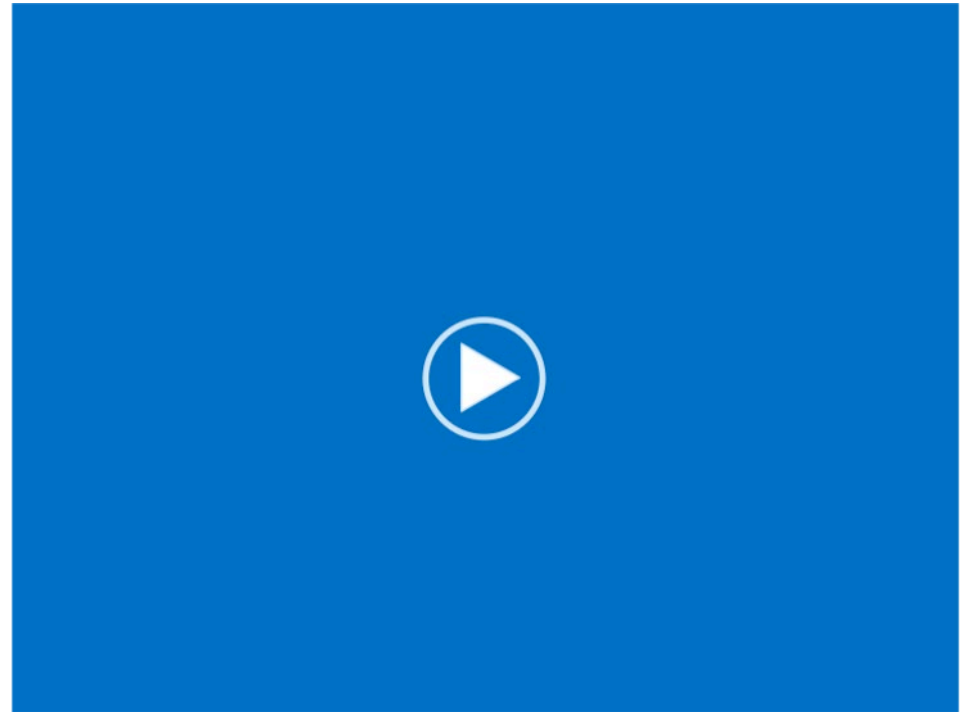
Interessegebieden - Laterale
temporaalkwabben





Module 3: Beeldinterpretatie - Laterale temporaalkwabben

Interessegebieden - Laterale
temporaalkwabben



Module 3: Beeldinterpretatie - Laterale temporaalkwabben

Interessegebieden - Laterale temporaalkwabben: Samenvatting

Samenvatting

- Axiale beoordeling (primaire beoordeling)
- Ga omhoog vanaf de basis van de hersenen en scroll daarbij om laterale aspecten te beoordelen
- Coronale beoordeling (ondersteunend)
- Scroll vanuit de anterior aspecten van de temporaalpolen in de richting van de posterior aspecten net voorbij het corpus callosum

Belangrijkste misleidende factor:

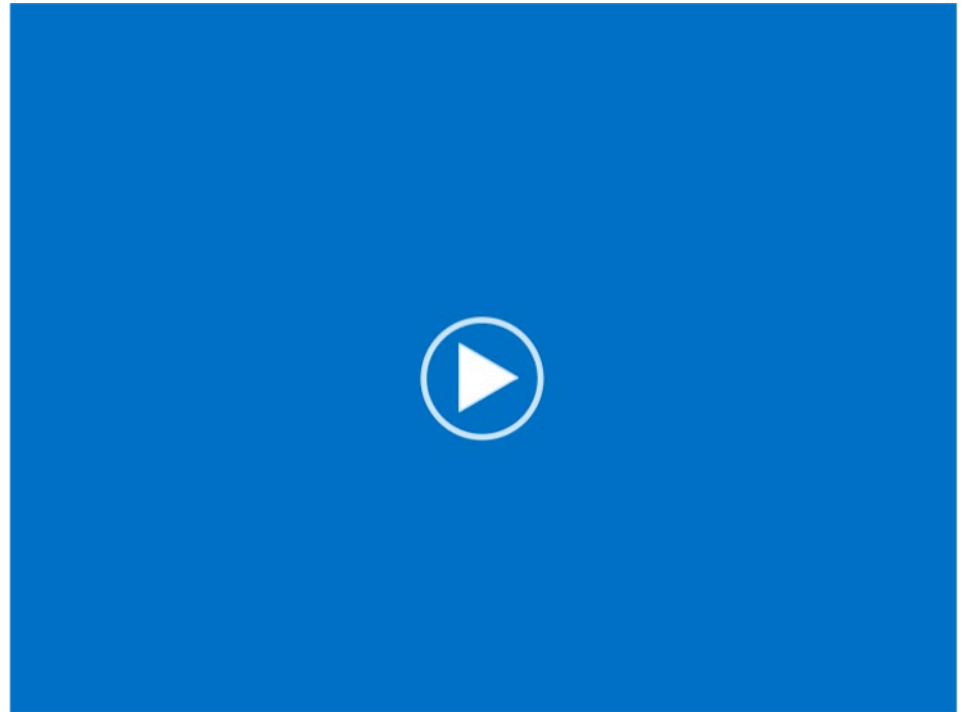
- Tot zover de temporaalkwabben
-

Interessegebieden – Pariëtaalkwabben

- Axiale beoordeling
 - Omhoog vanaf de sylvische fissuur scrollen om laterale aspecten te beoordelen
 - Coronale beoordeling
 - Scroll vanuit het anterior aspect van de pons naar het posterior aspect van het cerebellum
 - Focus op de inferieure aspecten in coronaal beeld, omdat superieure aspecten geprofileerd kunnen zijn als gevolg van atrofie
-

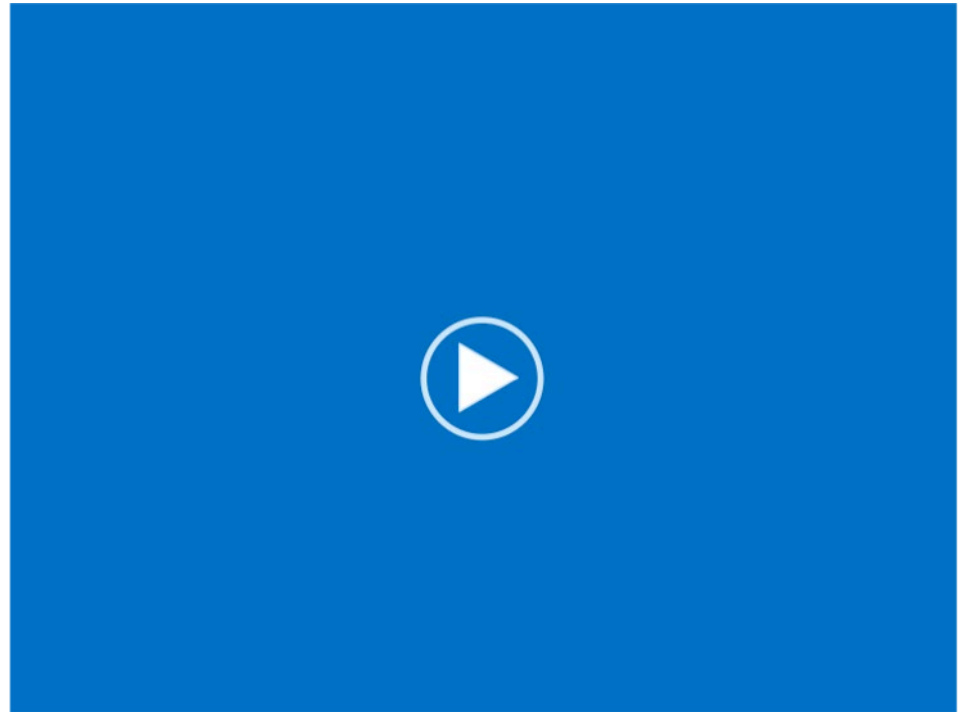
Module 3: Beeldinterpretatie - Pariëtaalkwabben

Interessegebieden - Pariëtaalkwabben



Module 3: Beeldinterpretatie - Pariëtaalkwabben

Interessegebieden - Pariëtaalkwabben



Interessegebieden - Pariëtaalkwabben: Samenvatting

Samenvatting

- Coronale beoordeling is de belangrijkste beoordeling; axiale beoordeling is ondersteunend
 - Coronale beoordeling
 - Scroll vanuit het anterior aspect van de pons naar het posterior aspect van het cerebellum
 - Concentreer u op de inferieure aspecten in coronaal beeld, omdat superieure aspecten als gevolg van atrofie kunnen worden geprofileerd
 - Misleidende factoren
 - Onderworpen aan atrofie-producerende indentaties
 - Met name aan de superieure aspecten
-

Module 3: Beeldinterpretatie - Striatum

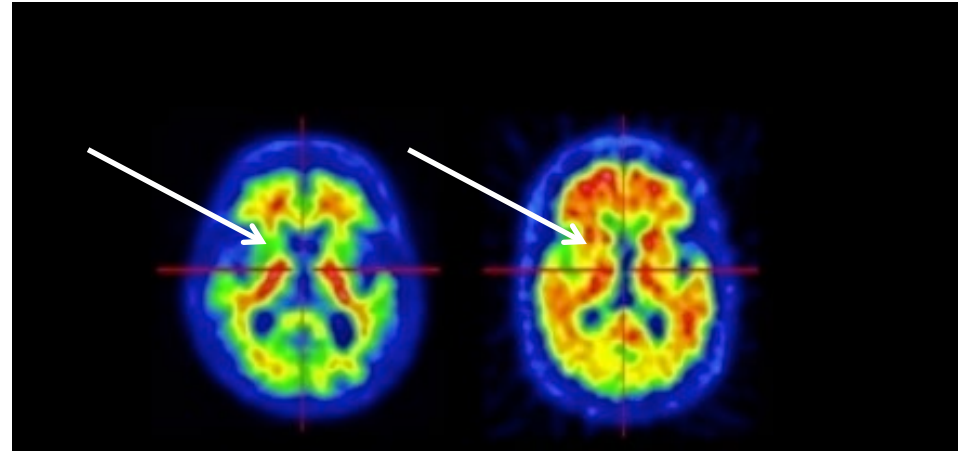
Interessegebieden – Striatum

Axiale beoordeling

- Scrollen in het gebied begrensd door het bovenste deel van de pons en het corpus callosum
- Een negatief striatum wordt gekenmerkt door een lage intensiteit (~50% van het maximum) tussen de thalamus en de frontale witte stof
- Een positief striatum heeft een hoge intensiteit, > 60%, in dit gebied en er is geen intensiteit “leegte” te zien

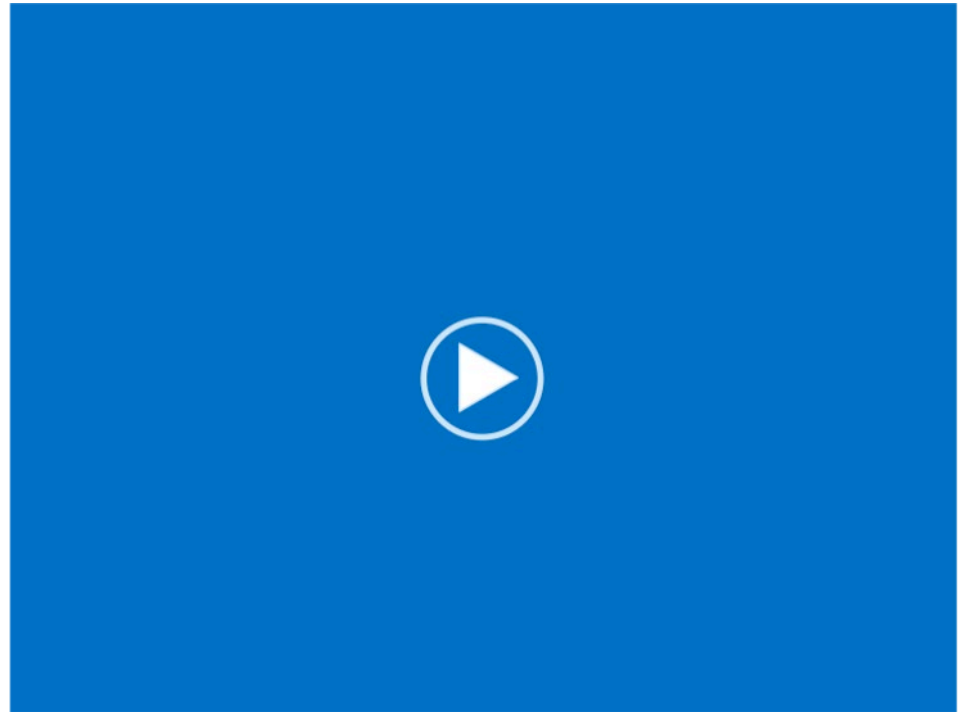
Sagittale beoordeling (ondersteunend)

- Scroll diep in één hemisfeer en scroll terug in de richting van het mediale oppervlak



Module 3: Beeldinterpretatie - Striatum

Interessegebieden – Striatum



Interessegebieden – Striatum

Samenvatting

- Axiale beoordeling is de belangrijkste beoordeling en de sagittale beoordeling is ondersteunend
 - Axiale beoordeling
 - Scroll in vlakken begrensd door het superieure deel van de pons en het posterior corpus callosum
 - Zoek naar afwezigheid of aanwezigheid van overbruggende intensiteit tussen de thalamus en de frontale witte stof
 - Misleidende factoren
 - De betrokkenheid is nogal variabel; het striatum kan negatief zijn terwijl andere gebieden positief zijn
 - Het wordt echter minder beïnvloed door atrofie dan andere gebieden
-

Uitdagende casussen

Moeilijkheden bij de classificatie van casussen kunnen het gevolg zijn van:

- Atrofie
 - Slinken van de grijze stof in een positief beeld kan het grijze stof signaal minder onderscheidend maken
 - Laesies
 - Kan leiden tot verminderd signaal uit één gebied of meerdere gebieden van de hersenen
 - Zeer sterke ruis
 - Kan de scan moeilijk te beoordelen maken
 - Twijfelachtige casussen
 - Leiden tot weinig vertrouwen in de beoordeling
-

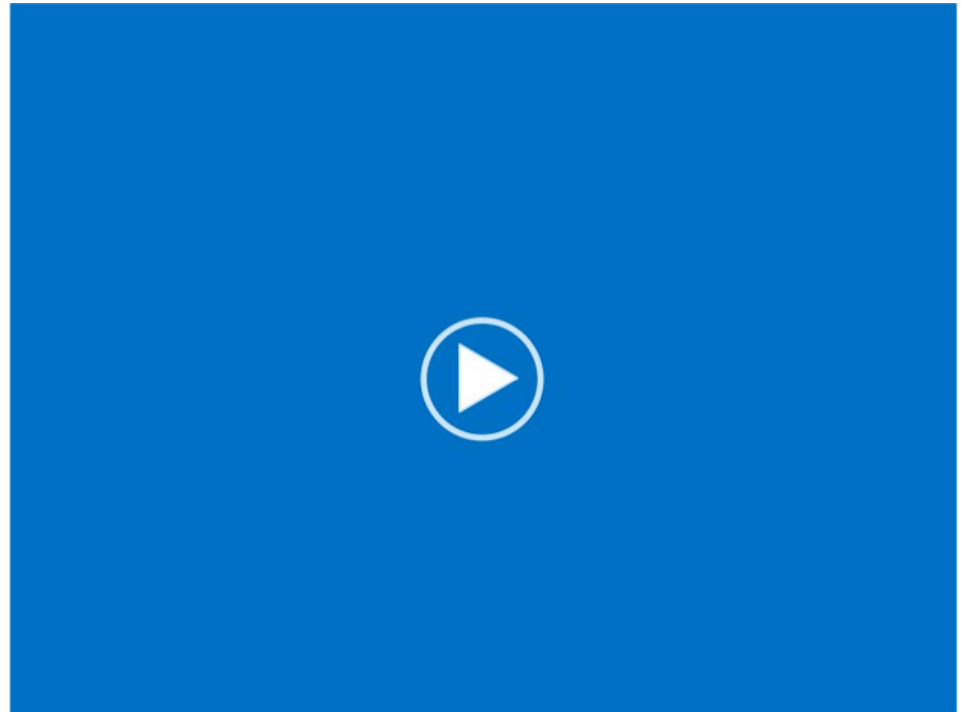


Twijfelachtige casussen

- De meeste beelden worden direct geïdentificeerd als negatief of positief; een klein percentage beelden kan twijfelachtig zijn
 - Dit zou kunnen betekenen dat de corticale opname in sommige gebieden boven de 50% is, maar niet op de hogere niveaus van 75% tot 100%
 - Om een dergelijk beeld te beoordelen als positief moet het beeld ten minste één gebied hebben dat duidelijk positief is
-

Module 3: Beeldinterpretatie - Uitdagende casussen

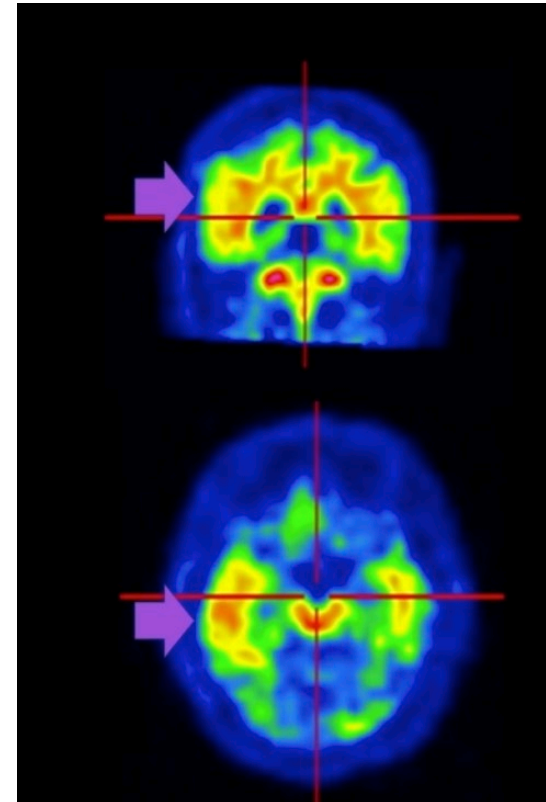
Twijfelachtige casussen



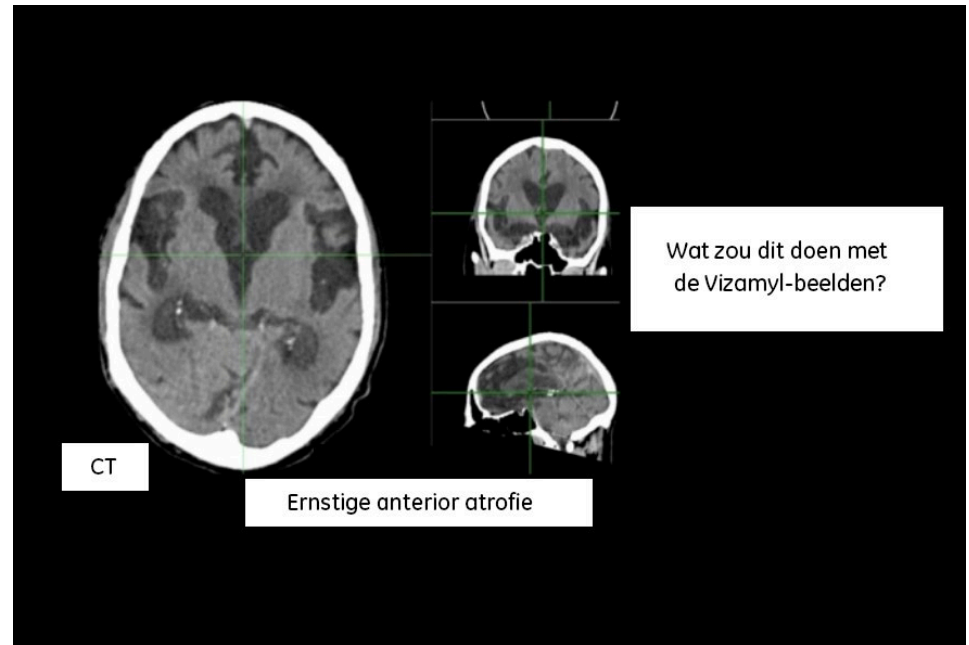
Module 3: Beeldinterpretatie - Uitdagende casussen

Twijfelachtige casussen

- Waar de intensiteitsniveaus twijfelachtig zijn, baseren we ons meer op het patroon.
- Kunt u duidelijk een sulcuspatroon zien?
- De casus hiernaast heeft twijfelachtige frontale en posterior cingulate gebieden
- De laterale temporale en pariëtale gebieden hebben positieve indicaties



Beoordeling van hersenen met atrofie

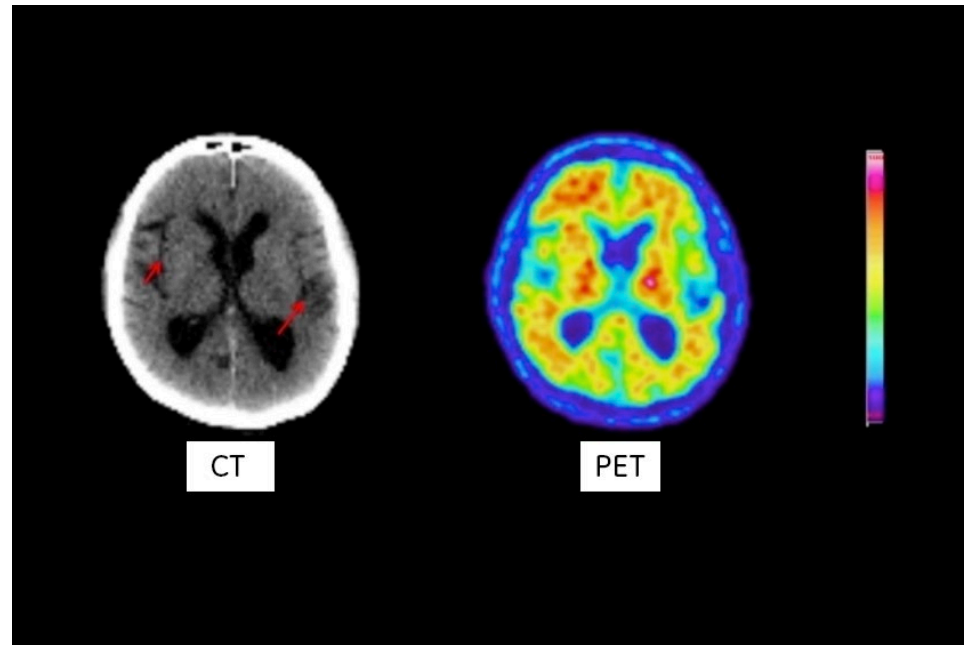


Afkortingen:

CT: computertomografie

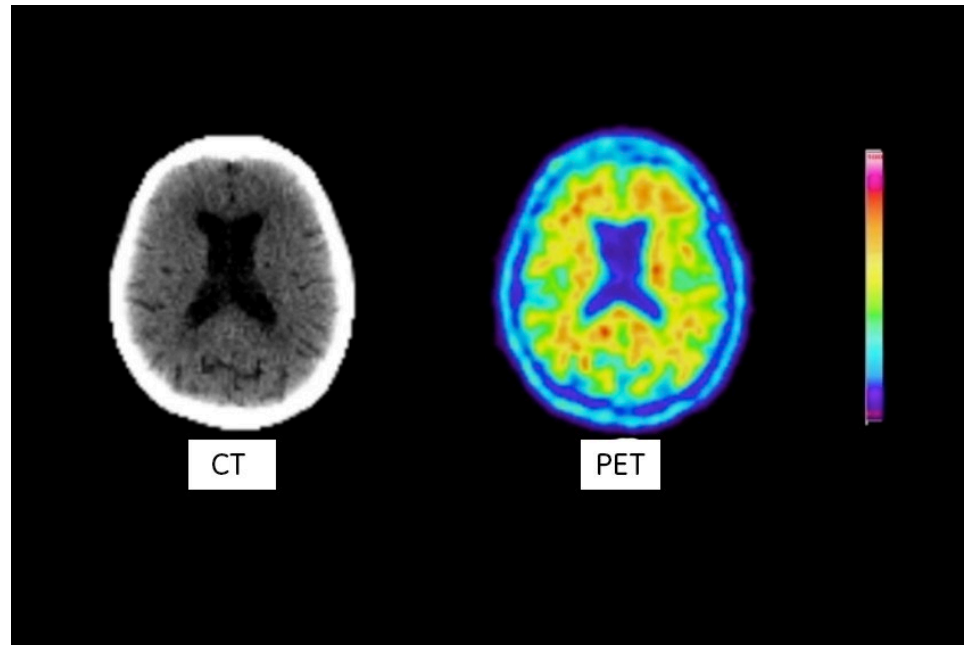
PET: positronemissietomografie

Atrofie precuneus/occipitaal



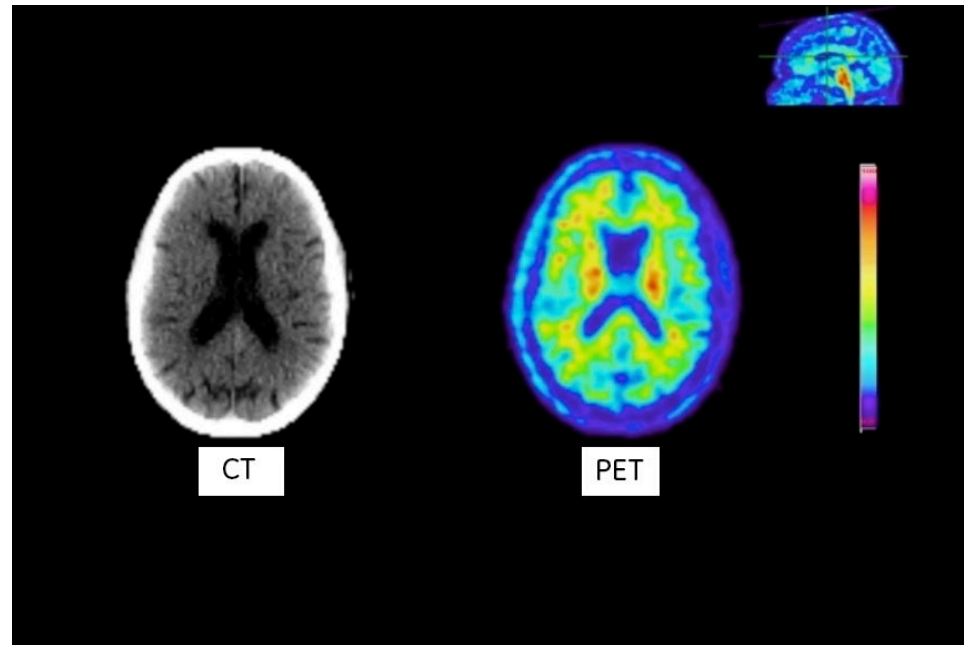
Afkortingen:
CT: computertomografie
PET: positronemissietomografie

Atrofie precuneus/occipitaal



Afkortingen:
CT: computertomografie
PET: positronemissietomografie

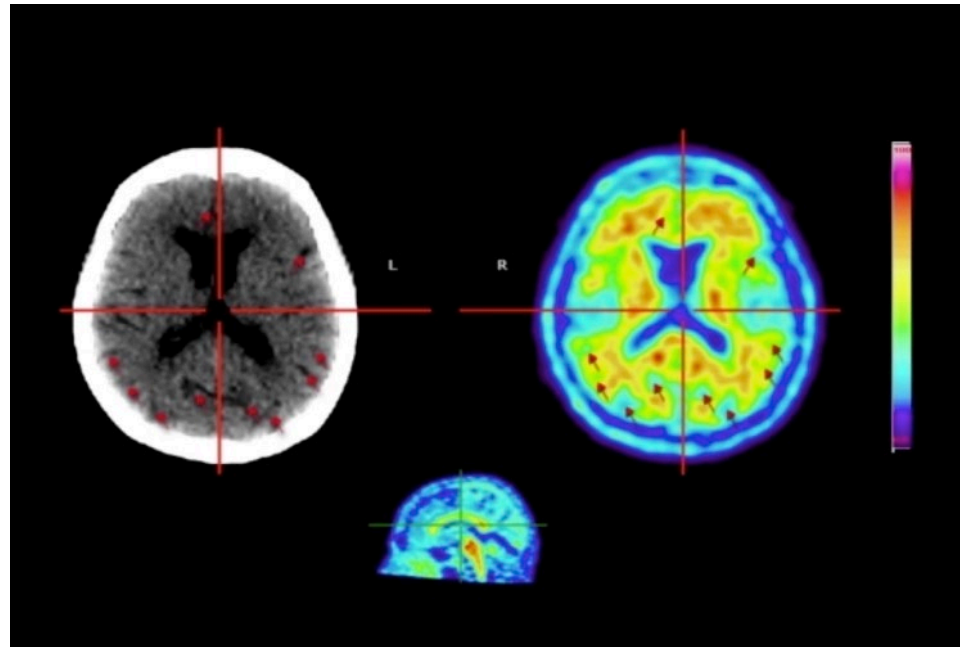
Atrofie precuneus/occipitaal



Afkortingen:
CT: computertomografie
PET: positronemissietomografie

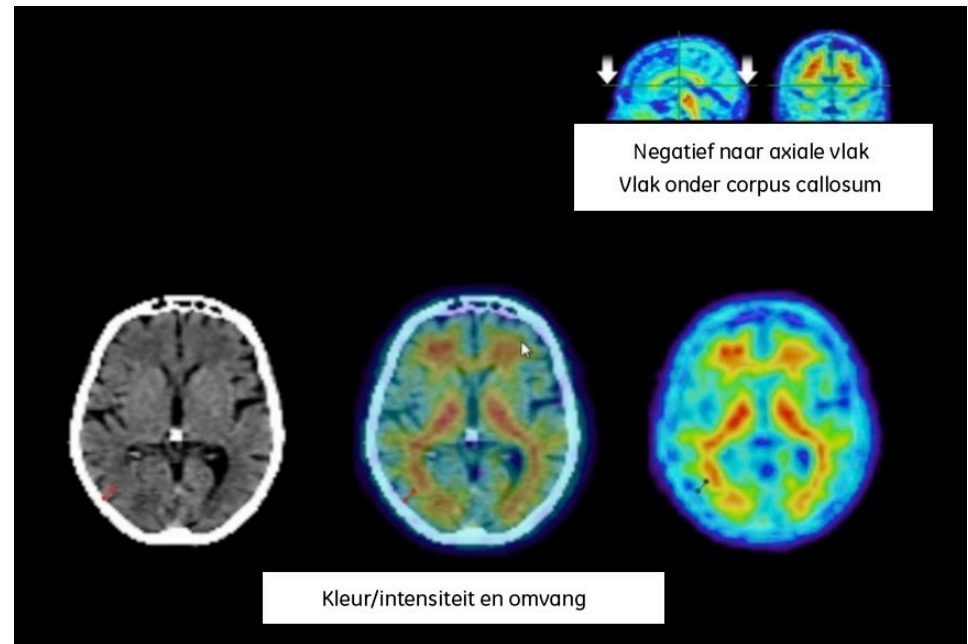
Module 3: Beeldinterpretatie - Uitdagende casussen

Axiale beoordeling - Laagste deel van het corpus callosum



Afkortingen:
CT: computertomografie
PET: positronemissietomografie

Gebruik van CT met PET-beelden

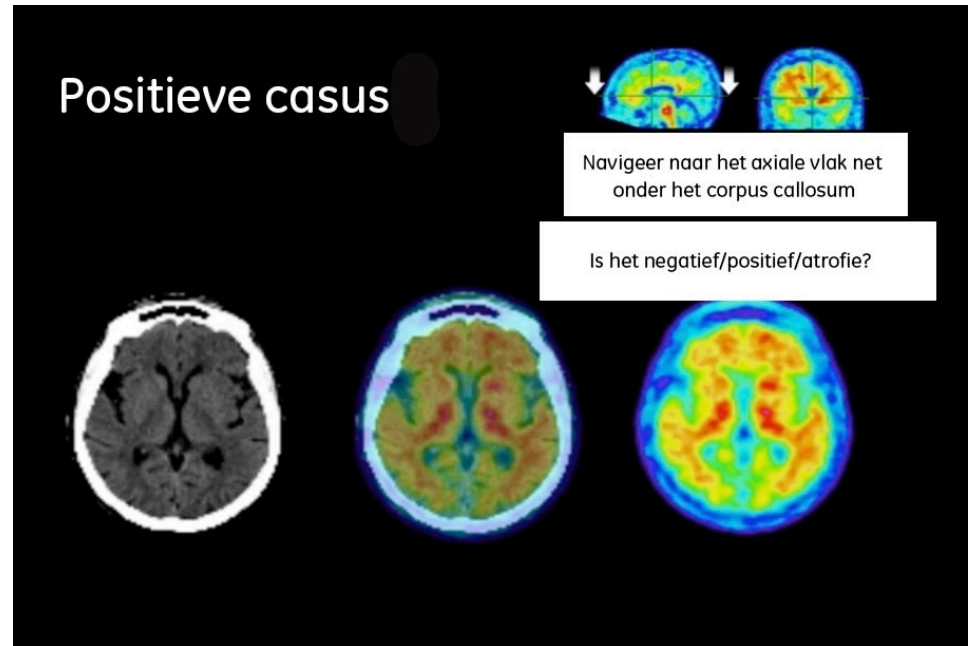


Afkortingen:

CT: computertomografie

PET: positronemissietomografie

Gebruik van CT met PET-beelden



Afkortingen:

CT: computertomografie

PET: positronemissietomografie

Gebruik van andere anatomische beelden

MRI of diagnostische CT

- Geef deze op het scherm weer zodat u de verdeling van de witte en de grijze stof kunt inspecteren
- Geef de oriëntaties en segmentaties weer die passen bij die van het Vizamyl PET-beeld
- Inspecteer de anatomische beelden op atrofie
- Als atrofie aanwezig is in de anatomische beelden, kijkt u dan of dit lagere intensiteit produceert in het PET-beeld
- Probeer gebieden te vinden die niet worden aangetast door atrofie en beoordeel de Vizamyl-beelden in deze gebieden

Afkortingen:

MRI: magnetische resonantiebeeldvorming

CT: computertomografie

Uitdagende casussen: Beoordeling

Uw beoordeling als positief moet zijn gebaseerd op:

- Verhoogde intensiteit in gebieden met grijze stof
- Verlies van het witte stof sulcuspatroon

| | | | | |
|-------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Meest robuuste gebieden | Frontaalkwab | Positief patroon | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| | Posterior cingulate precuneus | Positief patroon | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| | Laterale temporaalkwab | Positief patroon | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| | Pariëtaal | Positief patroon | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| | Striatum | Positief patroon | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nee |
| | | Positief | <input type="checkbox"/> | |
| | | Negatief | <input type="checkbox"/> | |

Inleiding beeldinterpretatie zelfbeoordeling: Pre-testcasussen

- Voorafgaand aan de test krijgt u 10 Vizamyl casussen te zien waarbij de kleurenschaal optimaal is ingesteld
 - Elke casus bestaat uit een axiale slider, een sagittale slider en een coronale slider van de hersenen
 - U kunt door deze drie sliders navigeren met uw muis om elk van de testcasussen als ‘negatief’ of ‘positief’ te classificeren
 - Vergeet niet om eerst te beoordelen op atrofie en over-smoothing in het axiale vlak, vervolgens de vijf belangrijkste gebieden te classificeren en ten slotte een totale classificatie toe te kennen
 - Elke casus wordt gevolgd door een uitleg
-

Inleiding beeldinterpretatie zelfbeoordeling: Test casussen

- U krijgt 15 Vizamyl test casussen te zien, waarbij de kleurenschaal optimaal is ingesteld
 - Elke casus bestaat uit een axiale slider, een sagittale slider en een coronale slider van de hersenen
 - U kunt door deze drie sliders navigeren met uw muis om elk van de testcasussen als ‘negatief’ of ‘positief’ te classificeren
 - Vergeet niet om eerst te beoordelen op atrofie en over-smoothing in het axiale vlak, vervolgens de vijf belangrijkste gebieden te classificeren en ten slotte een totale classificatie als ‘negatief’ of ‘positief’ toe te kennen
 - Vereisten voor succes:
 - Het succesvol afleggen van de test vereist de nauwkeurige classificatie van minimaal 14 van de 15 casussen
 - Als twee of meer casussen onjuist worden geclassificeerd, moet u de beoordeling opnieuw doen met 15 andere casussen
 - U krijgt de gelegenheid om twee series casussen te doorlopen om het doel van minimaal 14 juiste beoordelingen te bereiken
-

Quantitative assessment of VIZAMYL™ images

Scope: Supplemental training module to guide the adjunctive use of quantitation for image interpretation by visual inspection. This module is intended to demonstrate some basic principles governing the use of quantitation in image interpretation but is not intended to replace the training given by individual manufacturers of CE marked software for amyloid quantitation.

The reader should also have completed the overall training for the visual interpretation of Vizamyl.

Key labelling language included in European SmPC regarding the use of quantification

- Quantitative assessment of cortical radioactive signal intensity using validated and CE marked computer software may be used to assist in the visual estimate of radioactive signal distribution
- An SUVR threshold value of 0.59 to 0.61 derived from CE marked software using the pons as a reference has been determined to give very high concordance with dichotomous visual reads validated against the boundary between sparse and moderate neuritic plaque densities
- Readers should interpret the scan visually and then perform quantitation analysis according to manufacturer's instructions including quality checks for the quantitation process
- In case of discordance of visual read and quantitation result the reader should
 - Check the placement of the regions of interest (ROIs) and reference regions ROIs
- If the visual read is positive and the quantitative result is negative, check for focal uptake or atrophy
- If the visual read is negative and the quantitative result is positive, check ROI placement accuracy of the reference region and determine if white matter is sampled in the cortical region of interest (ROI)

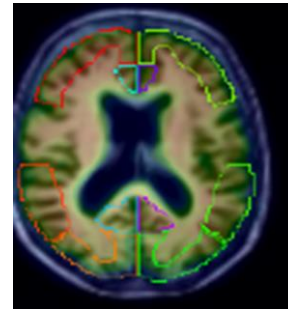
When might quantitation supplement visual inspection of Flutemetamol (18F) Images?

- New readers
 - Lower confidence in image interpretation
 - Cases close to the pathology threshold
 - Assessing regional vs global cortical uptake
(for example when the majority of regions are visually negative but one region is positive)
-

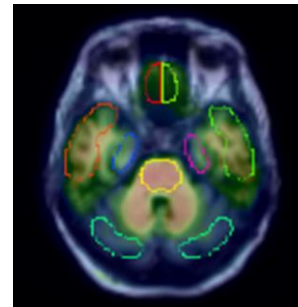
Units for amyloid quantitation: SUVr

Standardised Uptake Volume Ratios (SUVr)

- A simplified method based on computation of the ratio between a target region and a reference region in a late static image (SUVr)*
- Target regions may be a composite of cortical regions or individual regions
- Reference regions have minimal amyloid pathology and may include cerebellar cortex, whole cerebellum or pons



Target Regions



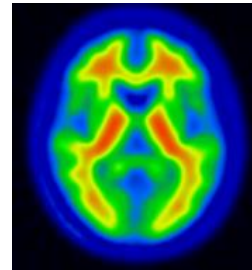
Reference Region

$$Frontal_{SUVr} = \frac{Frontal_{counts}}{Reference_{counts}}$$

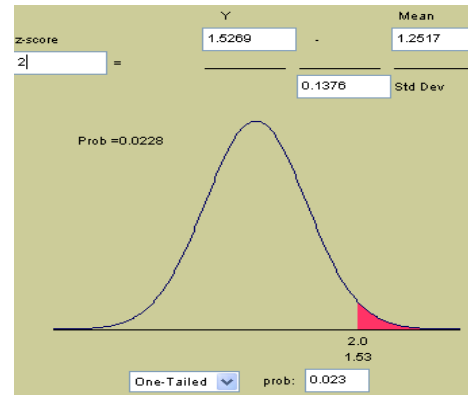
Units for amyloid quantitation: Z-scores

Z-score: Uptake of amyloid in numerical terms relative to the mean of a set of normal images. The measurement represents numbers of standard deviations from the mean

- Based on a set of negative normals, an average image (NID_{Ave}) and a standard deviation image (NID_{SD}) is created
- The patient scan (Pat) is then compared to this reference normals database
- Z scores are based upon SUVr units and can be calculated for both composite cortical regions or individual regions

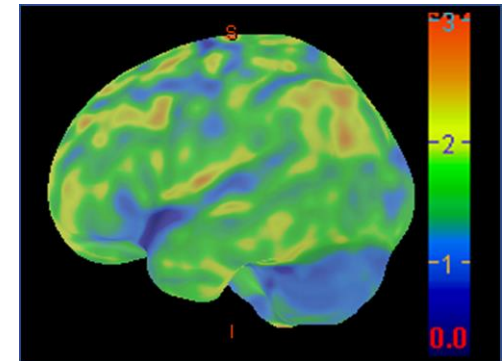


Average negative image (NID_{Ave})



Normal Distribution of PET SUVr data from negative scans

$$Pat_{Zscore} = \frac{Pat_{SUVr} - NID_{Ave}}{NID_{SD}}$$



A Z-score of >2.5 is consistent with a positive visual read for a given region

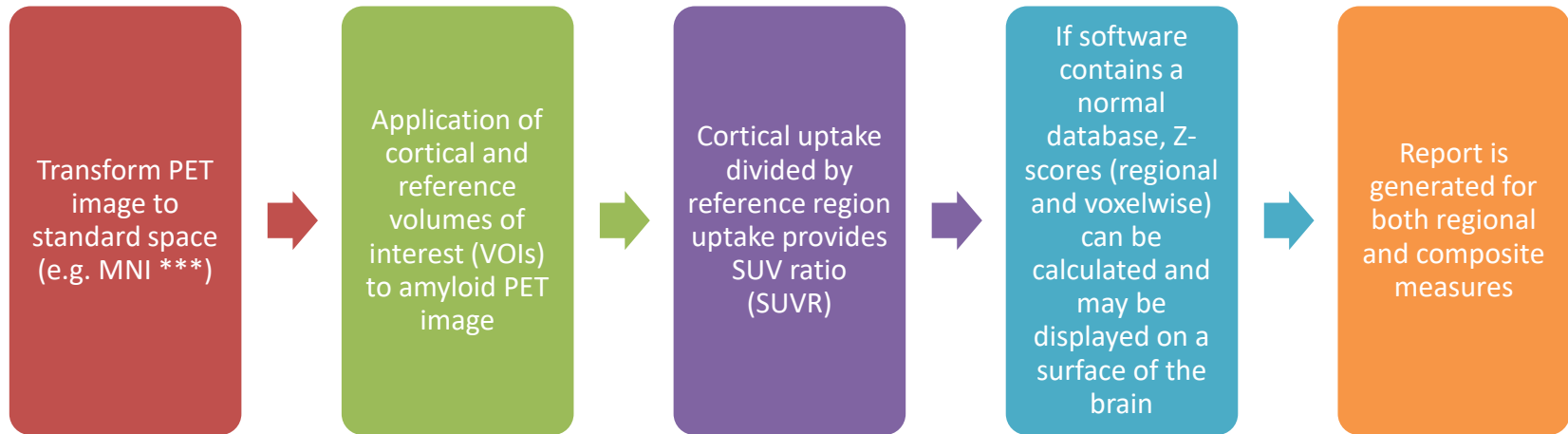
Summary of Visual Read versus Quantitation for Clinical Studies using CE Marked Software

| | Thurfjell et al 2014 | Leuzy et al 2019 | |
|---|--|--------------------------------------|-------------|
| Study Population | Healthy controls Mild Cognitive Impairment Probable Alzheimers Disease | Patients attending the memory clinic | |
| n | 172 | 207 | Total = 379 |
| % agreement between visual and quantitation results | 170/172 = 98.8% | 205/207 = 99% | |
| CE Marked Software | Cortex ID | Hermes Brass | |

Examples of CE Marked Image Quantitation Software

- CortexID Suite (GE Healthcare)
- Hermes Brass™ (Hermes Medical Solution)
- MIMneuro® (MIM)
- NeuroQ™ (Syntermed)

Generic Steps Performed when using Image Analysis Software



Nb. This supplemental training module is to guide the adjunctive use of quantitation in supporting image interpretation by visual inspection. The intent of this training module is to demonstrate some basic principles governing the use of quantitation in image interpretation but not replace the training given by individual manufacturers of CE marked software for amyloid quantitation.

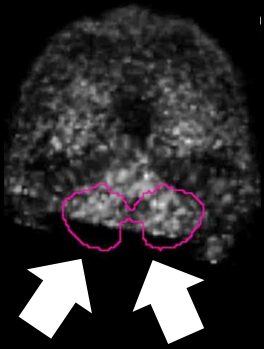
Quantitative assessment

Flutemetamol (18F) Image Interpretation Guidance for Visual Inspection and Adjunctive Use of Quantitation

| | Issue | Detail | Remedial Action | Image Interpretation Guidance |
|---|---|--|--|---|
| 1 | Volume of interest placement | Incorrect placement of the volume of interest (VOI) for either the region of interest or the reference region can render the quantitative assessment incorrect relative to the image read | Check accurate placement of VOI on both region of interest and reference region | Quantitation can support visual inspection in these cases once checks on both region of interest and reference region have been made |
| 2 | Local atrophy | Atrophy of the cortex can reduce regional PET signal and therefore quantitation may underrepresent Flutemetamol (18F) uptake | Use of anatomical MRI or CT image to identify areas of atrophy and correct VOI placement. Refer to Image Interpretation training where regions less susceptible to atrophy can be visually examined. | Visual inspection of image can confirm presence of atrophy. Automated quantitative methods maybe less helpful. |
| 3 | Enlarged Ventricles | Ventriculomegaly/enlarged ventricles cause thinning of the cortical ribbon which makes the overall cortical signal difficult to examine | Use of anatomical MRI or CT image to assist in differentiating white matter versus grey matter. Extra checks on placement of VOIs for excluding non-specific white matter uptake | Quantitation can support visual inspection in these cases once MRI/CT and VOI placement is checked |
| 4 | Regional versus global uptake of amyloid | A few subjects show positive uptake of Flutemetamol (18F) in only a single region (for example in striatum or precuneus / posterior cingulate). An average global quantitative measure may fall below the threshold with an overall negative result which fails to take account of the positive region by visual inspection. | As per the Image Interpretation training all 5 read regions should always be visually inspected in all the recommended review planes before rendering a scan visually positive or negative. | If only a quantitative measure was used in this instance, the scan would be rendered negative when there is regional positive uptake. Recommended that visual inspection is the primary method of interpretation and quantitation is supportive |
| 5 | Equivocal amyloid uptake | Amyloid levels close to the boundary between negative and positive levels may lower the confidence of image inspection alone | Check placement of VOIs as above to optimise accuracy of quantitative result | Quantitation can support visual inspection in these cases |

Quantitative assessment

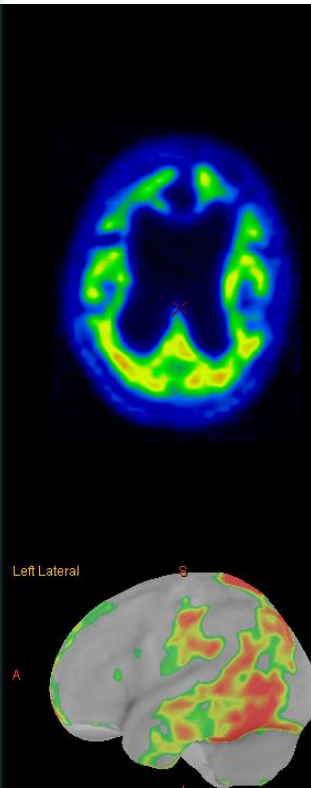
1. VOI placement



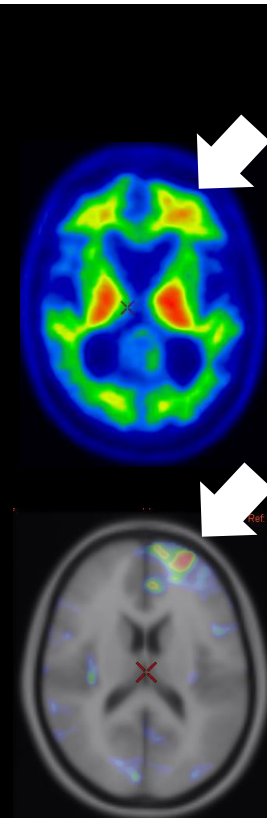
2. Focal Atrophy



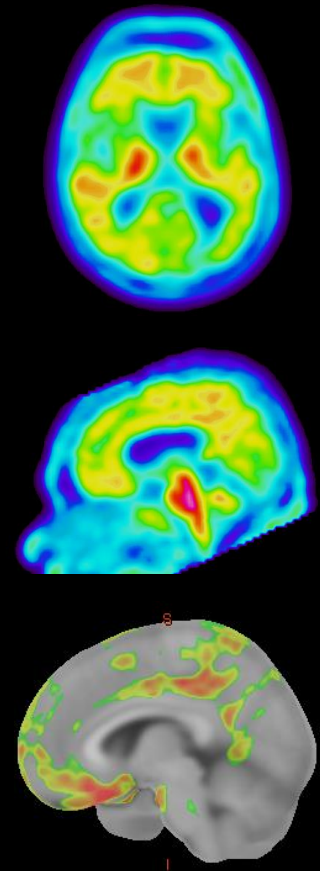
3. Enlarged ventricles



4. Regional vs global



5. Equivocal uptake



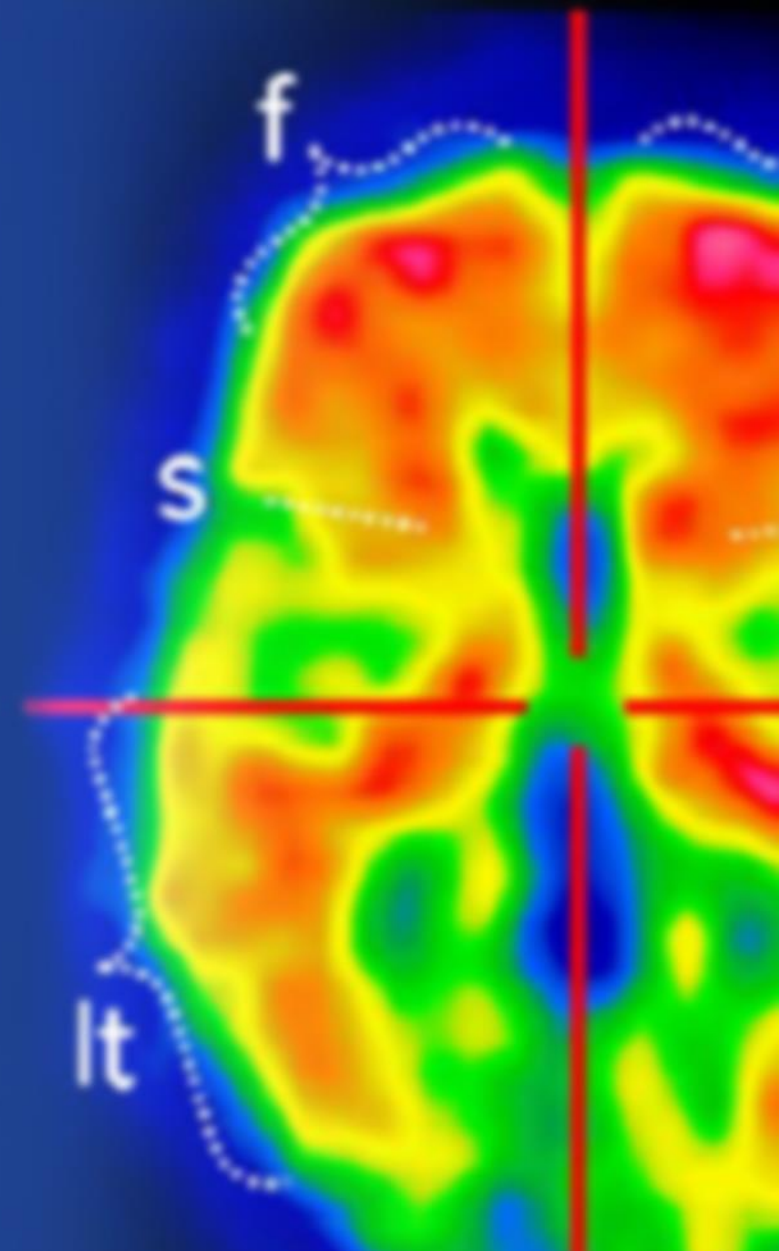
Summary

1. Quantitation may be used as an adjunct to visual inspection
 2. Agreement between visual and quantitation is generally very high
 3. Users should refer to software manufacturers training for detailed instructions when adding quantitation to their image interpretation
 4. In the case of discordant visual and quantitative image interpretation users should follow the guidance given at the end of this module
-

VIZAMYL™ Flutemetamol (^{18}F) Refresher Training

Version 3.0 September 2022

© 2023 GE HealthCare.
Vizamyl is a trademark of GE HealthCare.
GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.



Reminder of Basic Steps

Additional tips and learnings have been added for each step

1 Choice of colour scale

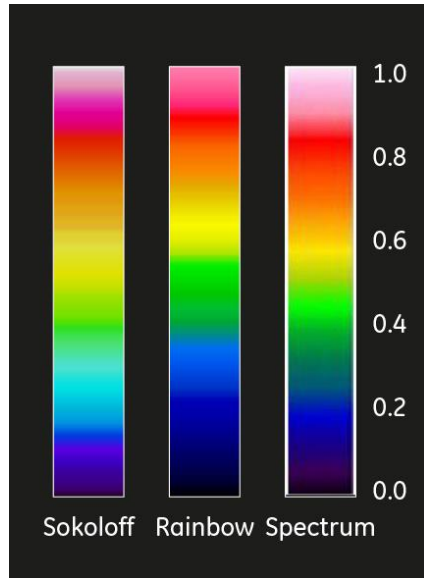
2 Image orientation

3 Scaling the pons to 90% of maximum image intensity

4 Recognising the white matter pattern in the negative scan and differentiating normal and abnormal cortical uptake

5 Systematic review of read regions

Basic Step 1: Choice of Colour Scale



Recommended colour scales

Sokoloff

Rainbow

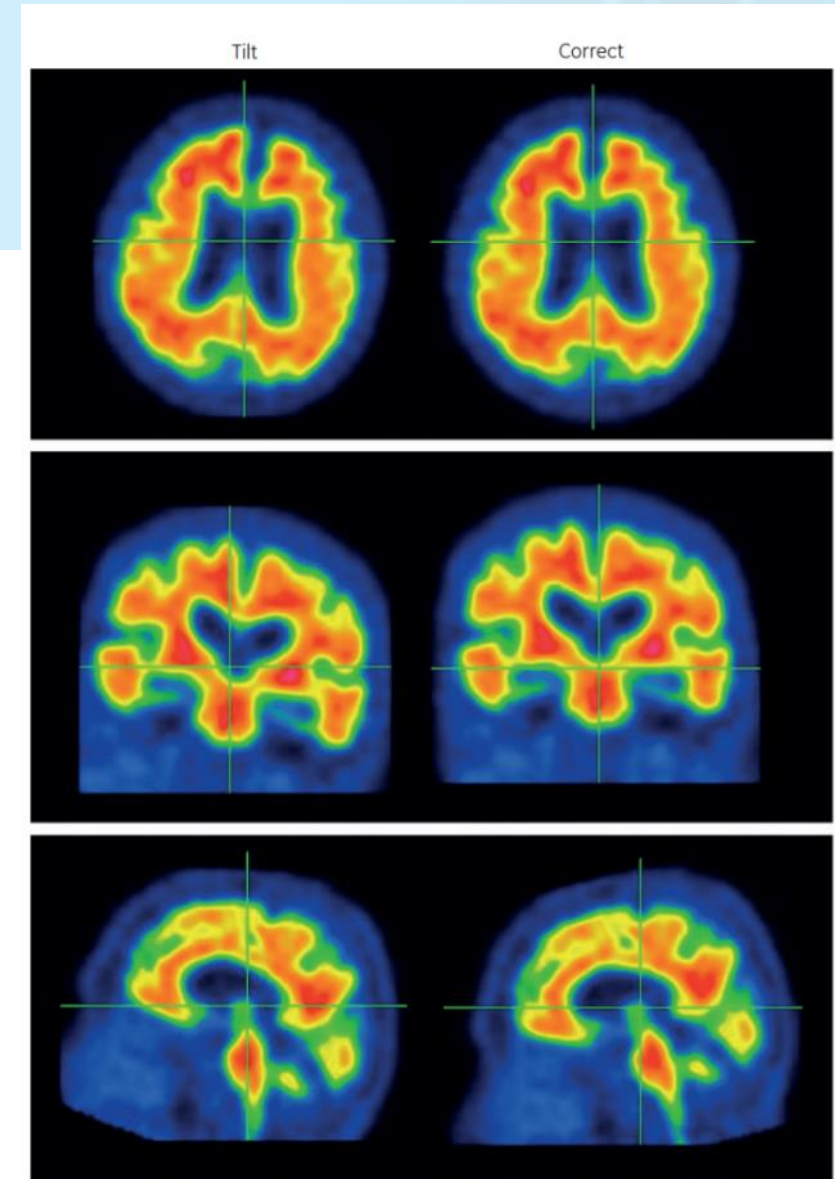
Spectrum

Basic Step 2: Image Orientation

Carefully review the image set to ensure that the full brain (cerebellum and cerebrum) is in the field of view.

Check that the images are free of motion artefacts. If the scan is determined to be unacceptable quality, the scan should be repeated.

Check images for any rotation or tilt and realign as necessary in all three planes.



Basic Step 2: Image Orientation

Tips & Learnings

1

Even though care is taken to position the patient on the camera bed, images need to be checked and realigned if required

2

Image alignment in all three planes is essential for all images prior to review

3

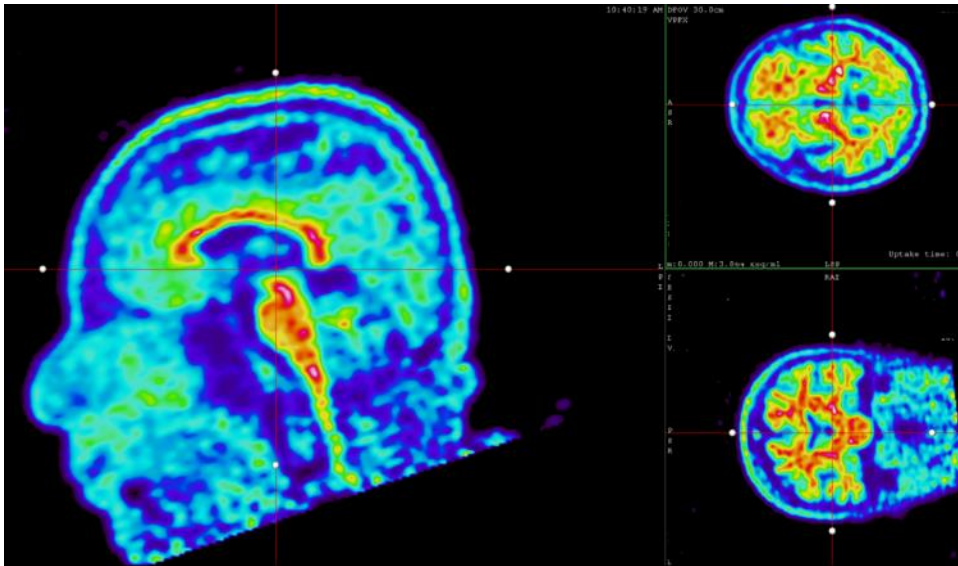
The correct differentiation of white matter from cortical grey matter depends upon accurate image orientation

4

False positive reads from white matter may be observed if images are incorrectly aligned

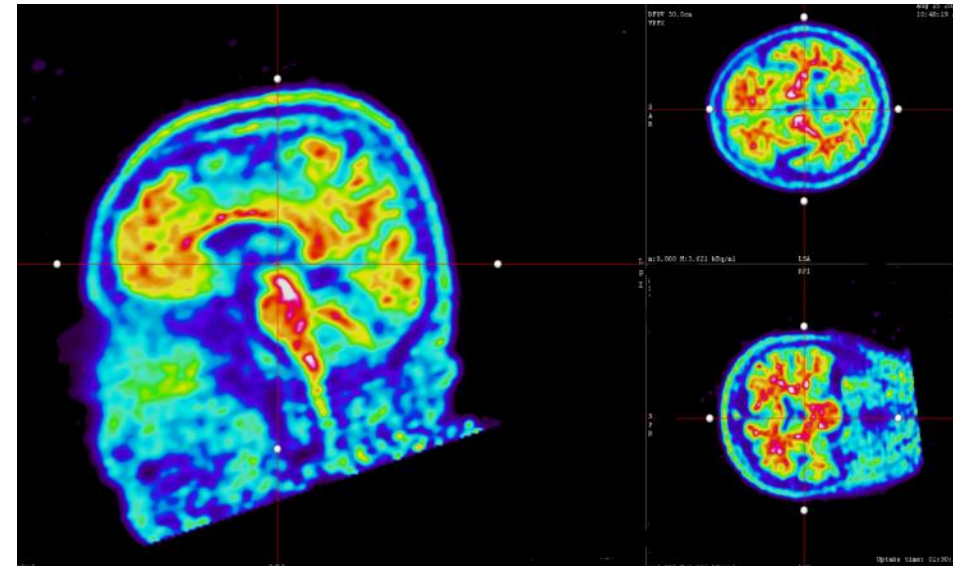
Basic Step 2: Image Orientation

Tips & Learnings: Avoiding a false positive read



Correct Image Alignment

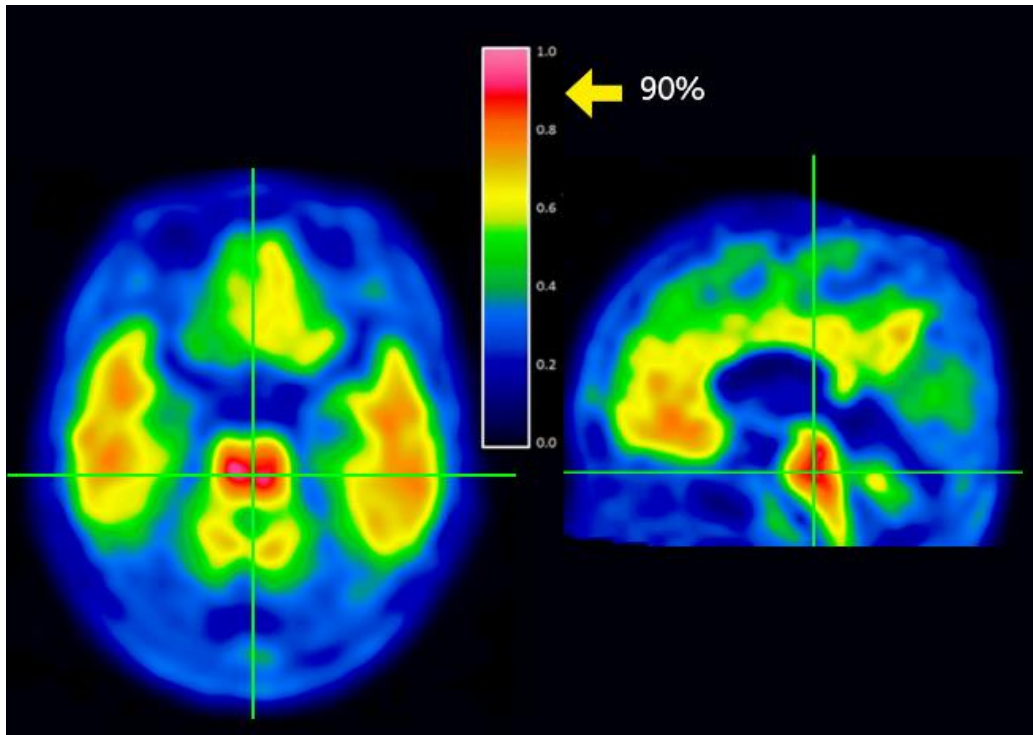
- Sagittal Review of medial surface
- No signal in posterior cingulate/precuneus regions



Incorrect Image Alignment

- Sagittal review of medial surface
- White matter signal in both frontal region and posterior cingulate/precuneus could be mistaken for cortical amyloid signal

Basic Step 3: Scaling the pons to 90% of maximum image intensity



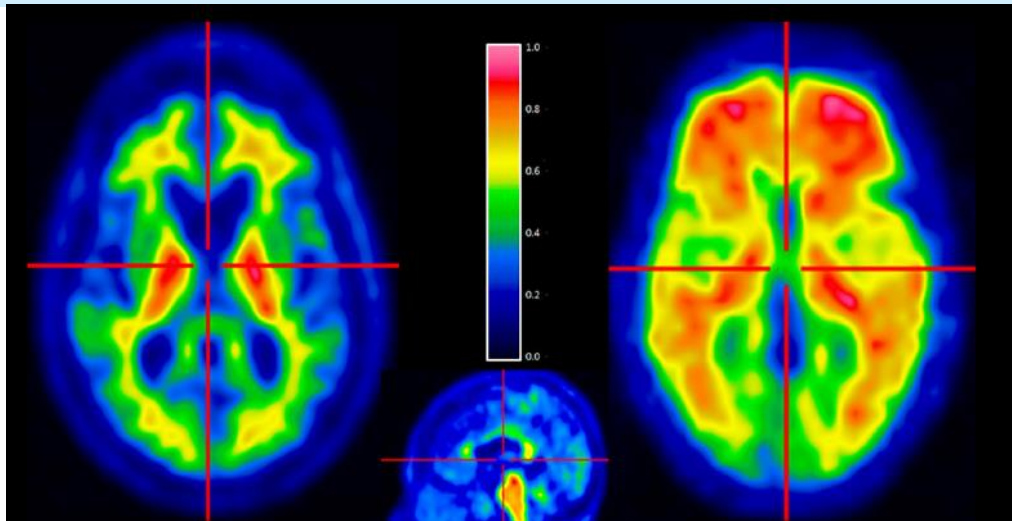
Images scaled with pons set to **90%** of maximum image intensity

Pons always mainly red/pink in both negative and positive cases

No difference in pons uptake between negative and positive scans

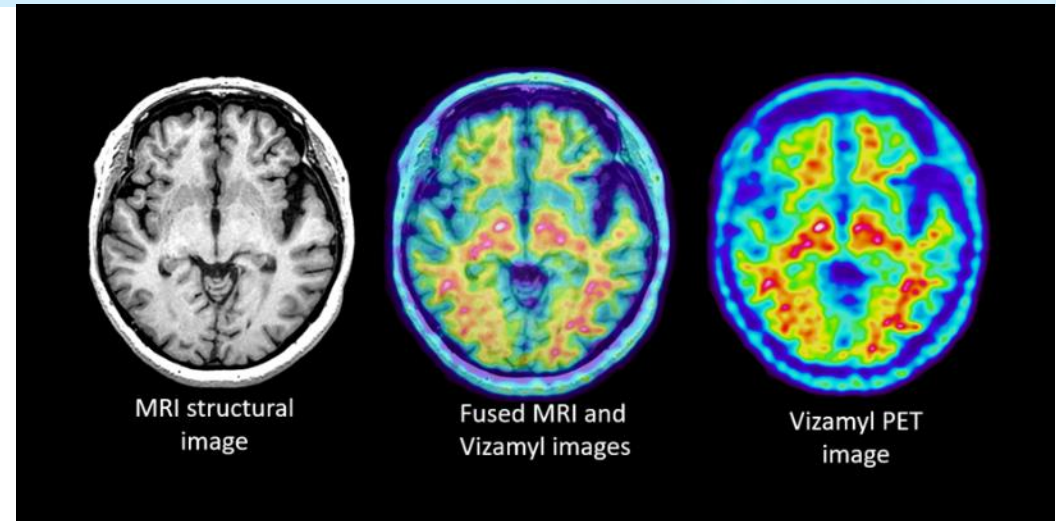
Example images will use the Rainbow colour scale

Basic Step 4: Recognising the white matter pattern in the negative PET scan



Negative scan
white matter pattern

Positive scan
white and grey
matter pattern

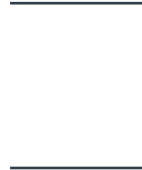


MRI Structural image shows the negative PET scan
is consistent with white matter uptake

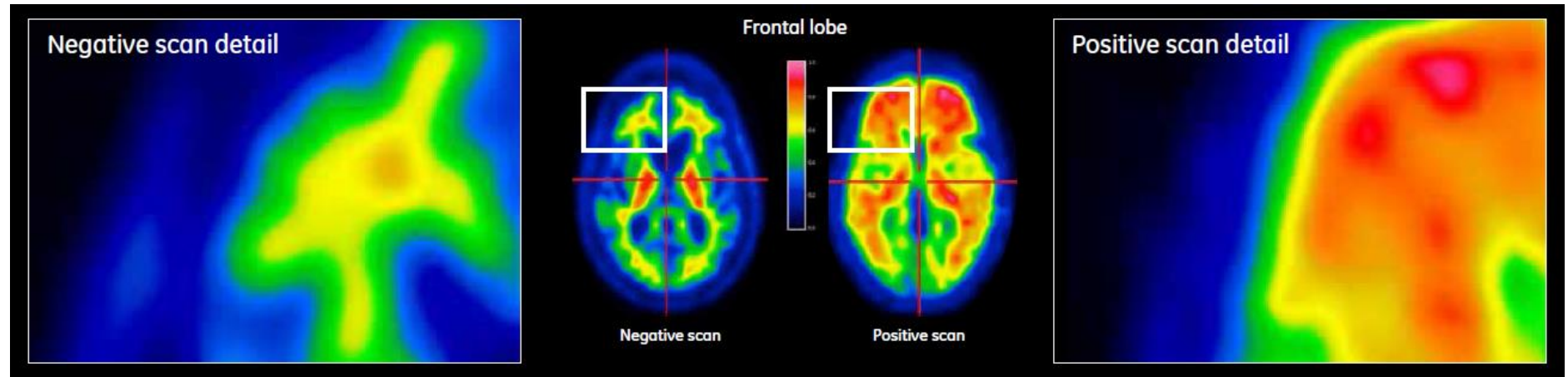
Basic Step 4: Differentiating normal and abnormal cortical uptake



Positive cortical uptake



Negative cortical uptake



Example of frontal uptake showing white matter uptake pattern (left) and cortical uptake pattern (right)

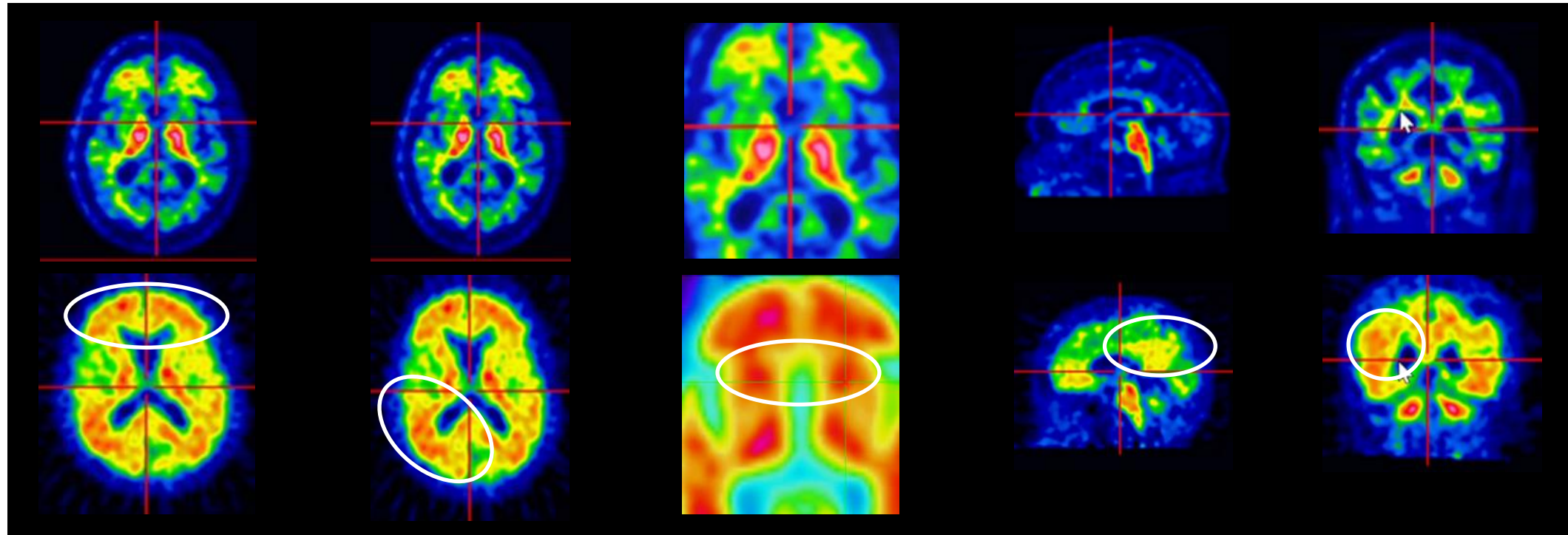
Basic Step 5: Systematic Review of Read Regions

Primary review plane for each read region

| Frontal | Lateral Temporal | Striatum | Posterior Cingulate/precuneus | Parietal |
|---------|------------------|----------|-------------------------------|----------|
| Axial | Axial | Axial | Sagittal | Coronal |

←
Negative

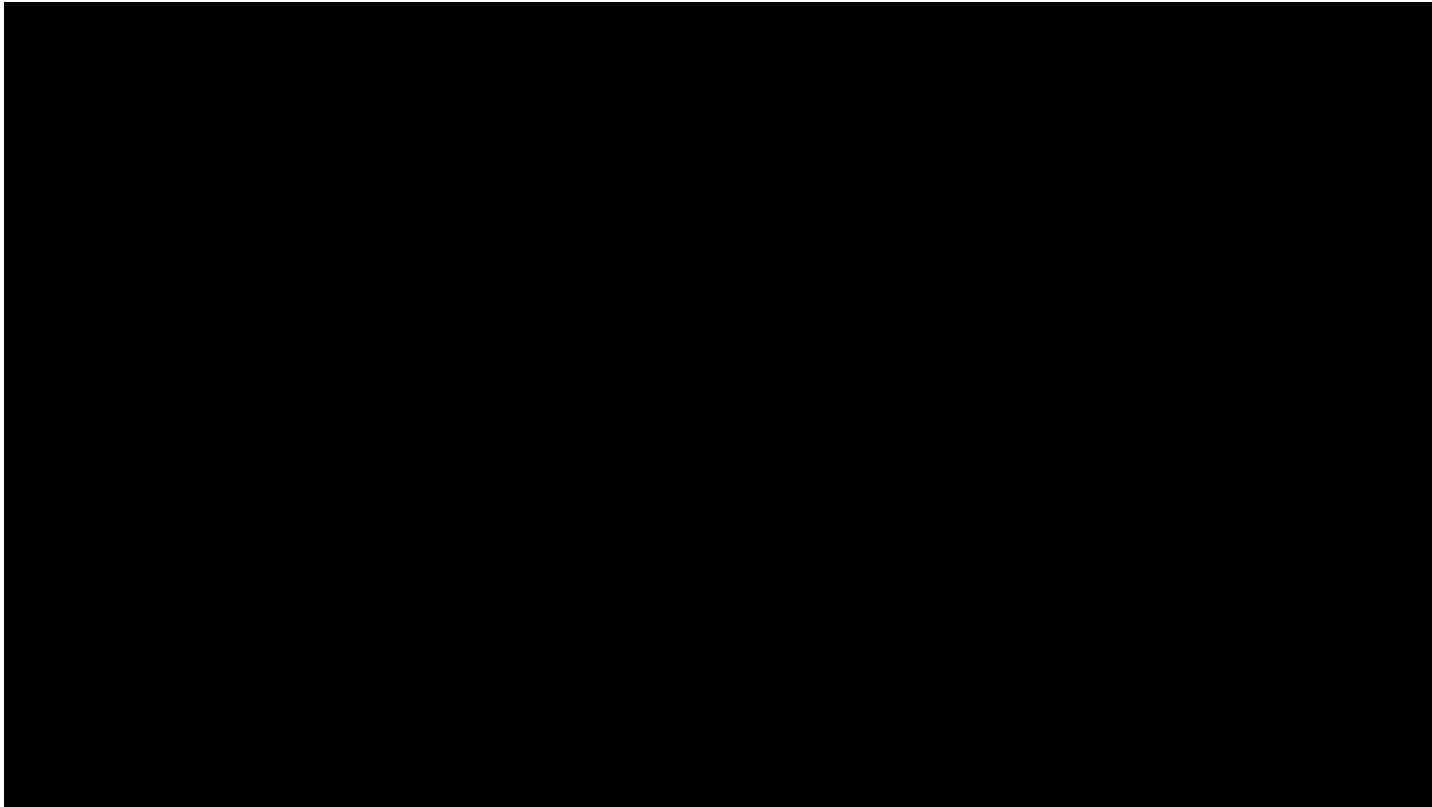
→



Positive

Step 5: Systematic Review of Read Regions

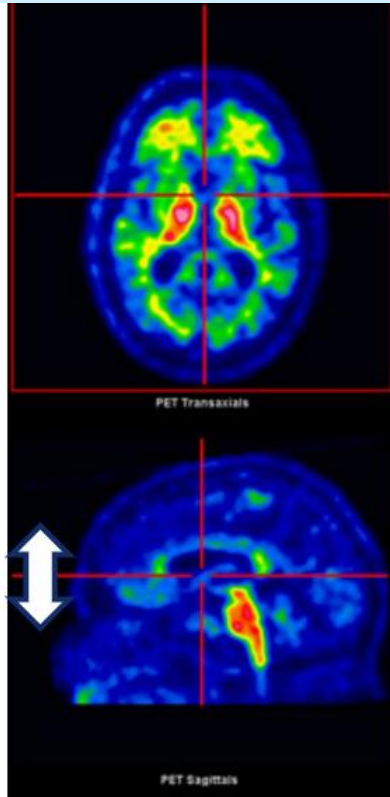
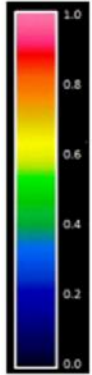
Tips & Learnings: Scrolling is valuable to gain an overall impression of a region



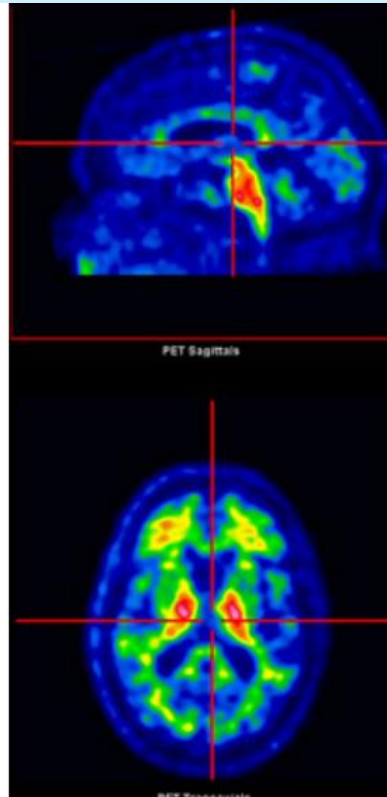
Scrolling in axial view around the AC-PC plane is valuable to confirm positive Vizamyl uptake in both frontal lobes in this case

Step 5: Systematic Review of Read Regions

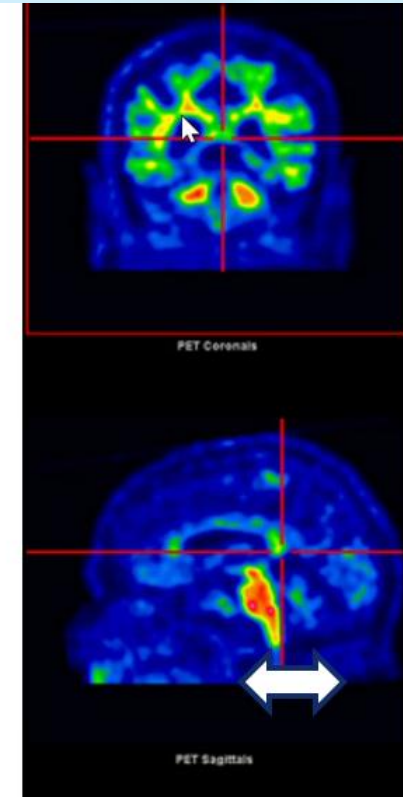
Optimal review planes – Negative case example



Axial Review:
Scroll around the
AC-PC plane



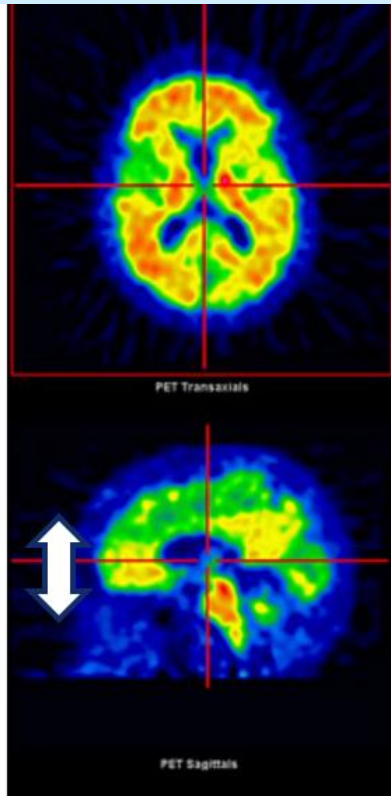
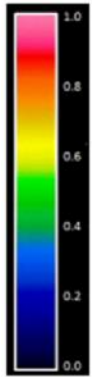
Sagittal review: review
the medial surface of
each hemisphere



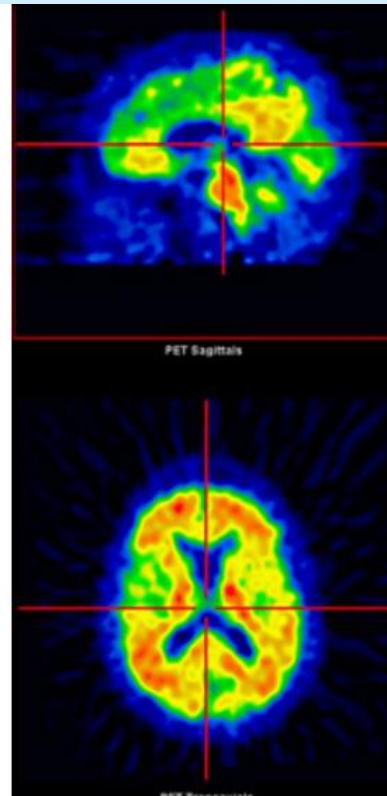
Coronal review: Scroll
from the back of the
pons to the cerebellum

Step 5: Systematic Review of Read Regions

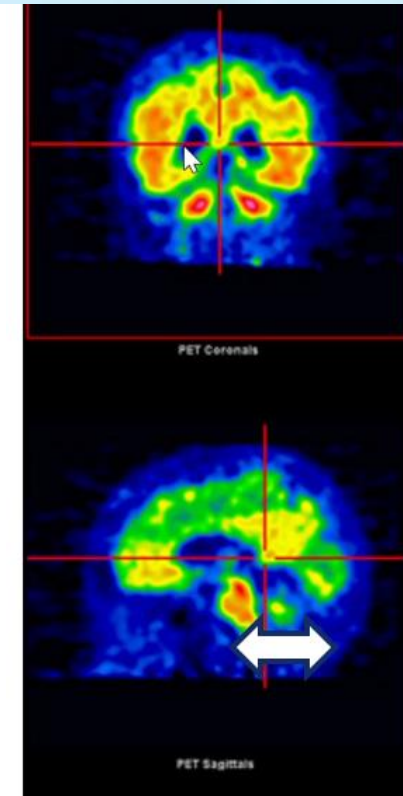
Optimal review planes – Positive case example



Axial Review:
Scroll around the
AC-PC plane



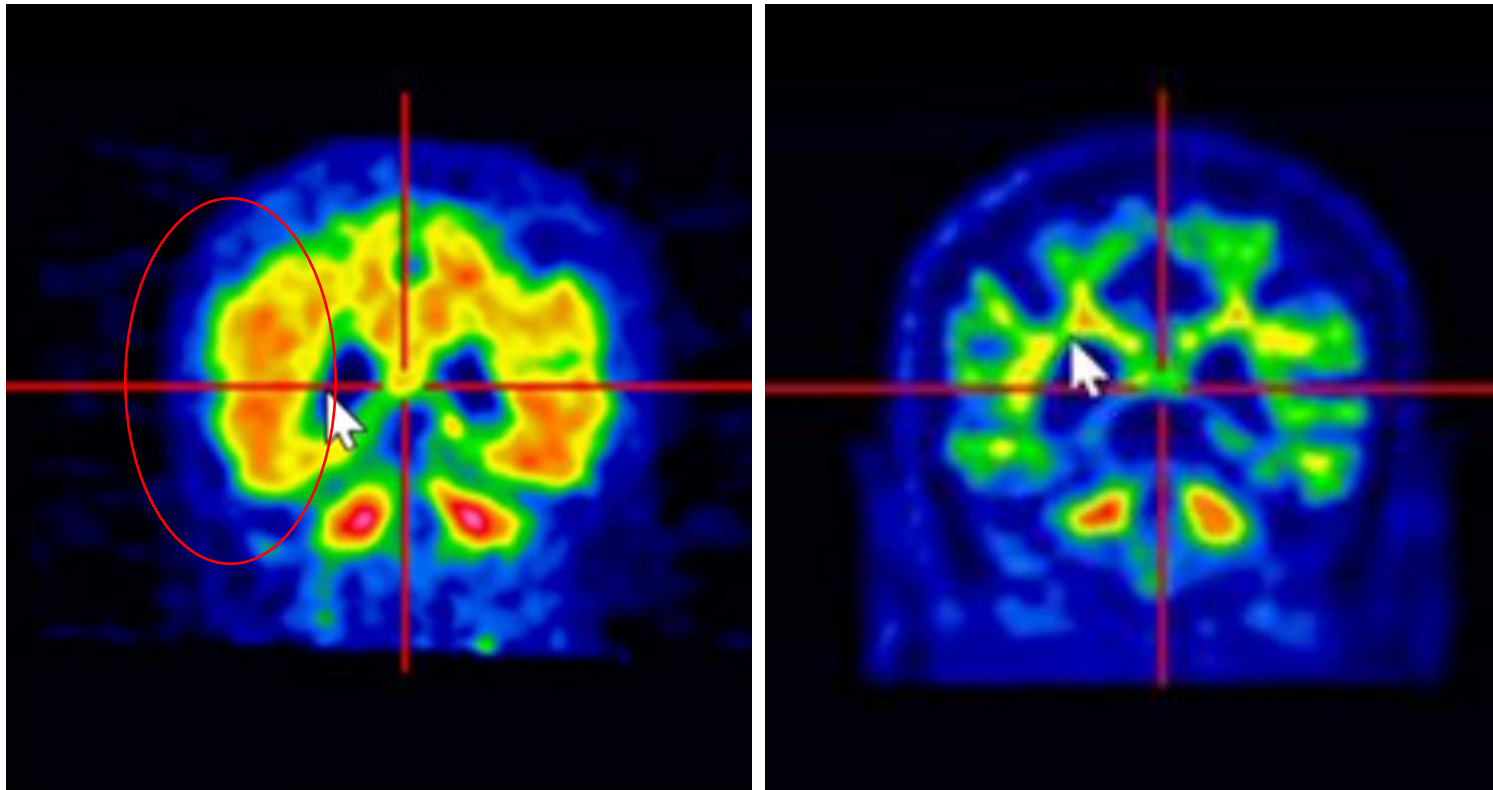
Sagittal review: review
the medial surface of
each hemisphere



Coronal review: Scroll
from the back of the
pons to the cerebellum

Step 5: Systematic Review of Read Regions

Tips & Learnings: A coronal review alone is not sufficient to examine a Vizamyl scan

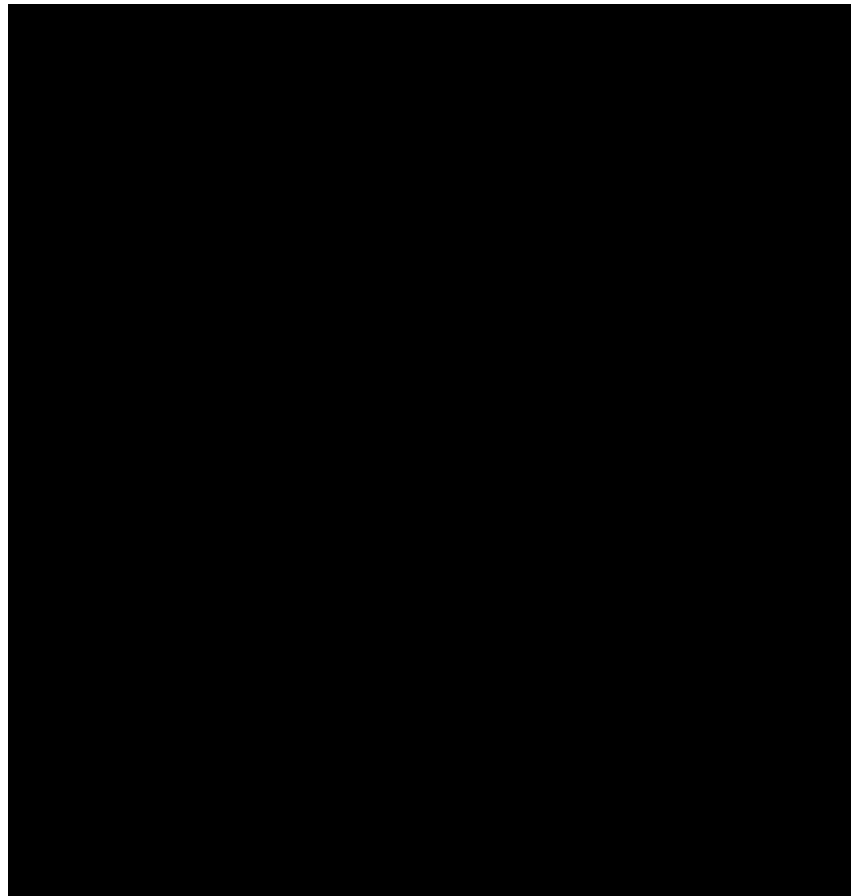


The coronal review is good for examining the temporo-parietal lobe, but axial and sagittal reviews are always recommended for other regions

As a reminder, amyloid PET scans have a different read methodology to FDG (i.e., the coronal view is less central compared to axial and sagittal review)

Step 5: Systematic Review of Read Regions

Tips & Learnings: Atrophy may impact image interpretation



Co-registered MRI/CT scan can help show more robust read regions

Video demonstrates an image with bilateral atrophy in the frontal lobes whereas the lateral temporal lobes are spared

Step 5: Systematic Review of Read Regions

Tips & Learnings: The striatum may be overcalled

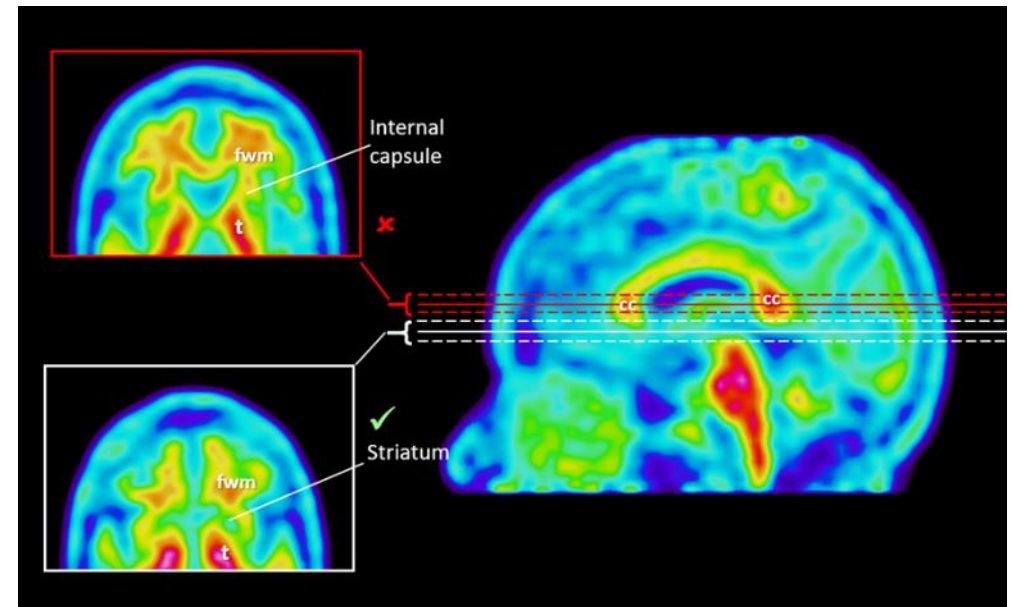
Incorrect: Examining the image slightly too dorsally

- Axial Review just superior of the AC-PC plane
- Small amount of signal in the white matter rich internal capsule which could be mistaken for a positive amyloid signal

NOTE: Striatum is rarely positive in the absence of cortical uptake in the other regions

Correct: Optimal review plane for axial striatal review

- Axial Review at the AC-PC plane
- 'Striatal gap' can be seen between the thalamus and frontal white matter
- Scrolling around the review plane will help



Step 5: Systematic Review of Read Regions

Tips & Learnings: Regional positivity observed in 4-5 regions in most positive Vizamyl images

Images are rarely only positive in one region

In approximately 90% of clinical MCI cases positive uptake was observed in either 4 or 5 regions. It is rare to see only one or two regions positive, including the striatum in isolation.

Combinations of positive regions (red) in positive [18F]Flutemetamol cases: aMCI study (97 amyloid positive cases)¹
Majority read results of 5 expert readers

| Frontal | Temporal | Insula | Posterior Cingulate & Precuneus | Striatum | N | % |
|---------|----------|--------|---------------------------------|----------|-------|-----|
| Red | Red | Red | Red | Red | 84/97 | 87% |
| Red | Red | Green | Red | Red | 3/97 | 3% |
| Red | Red | Red | Red | Green | 1/97 | 1% |
| Red | Green | Red | Red | Red | 1/97 | 1% |
| Green | Red | Green | Red | Red | 2/97 | 2% |
| Red | Green | Red | Green | Red | 1/97 | 1% |
| Green | Green | Green | Red | Red | 2/97 | 2% |
| Green | Green | Red | Red | Green | 1/97 | 1% |
| Green | Green | Green | Green | Red | 2/97 | 2% |
| 93% | 93% | 91% | 97% | 98% | | |

Step 5: Summary of Tips & Learnings for Systematic Review of Read Regions

1 Scroll across the entire brain first to get a general impression

2 In each review plane there is an optimal position for image review

3 Scrolling around these optimal review planes is recommended

4 Review plane order: axial → sagittal → coronal

5 Secondary review planes may be supportive if the primary review plane is equivocal
e.g. frontal signal may also be observed in the sagittal review if the axial review is equivocal

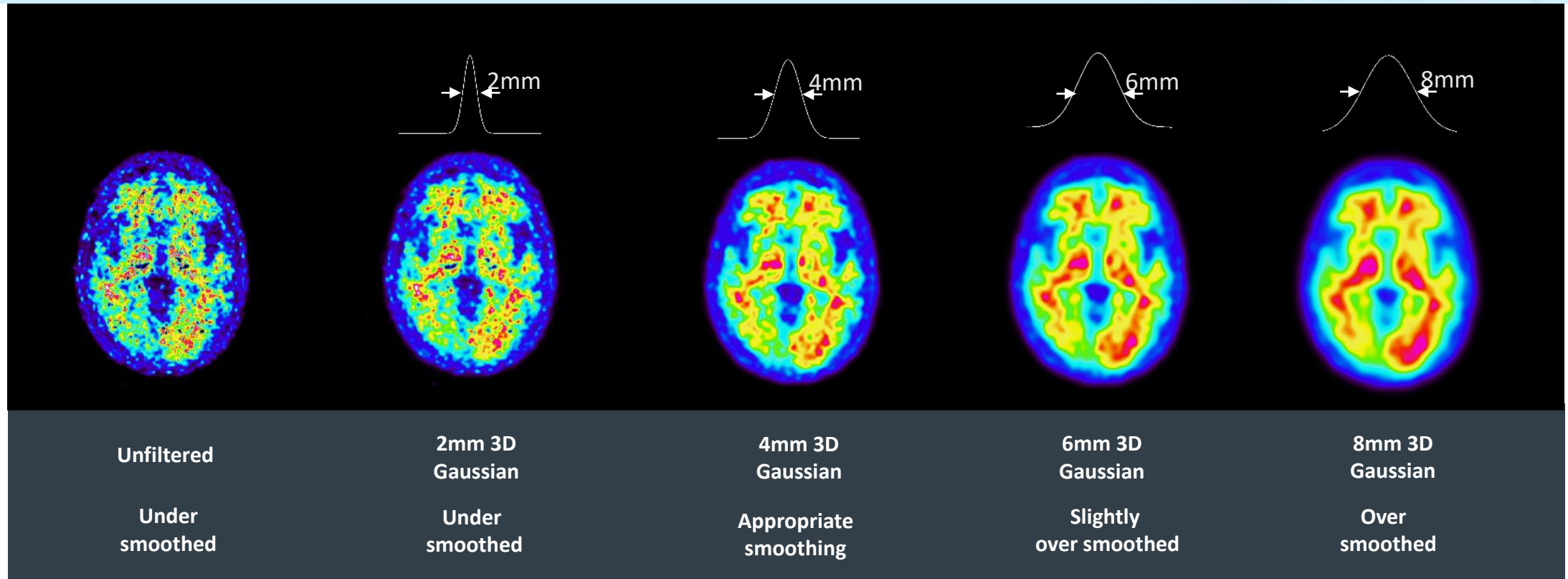
Other Tips & Learnings:

Optimise reconstruction settings
to reduce image noise



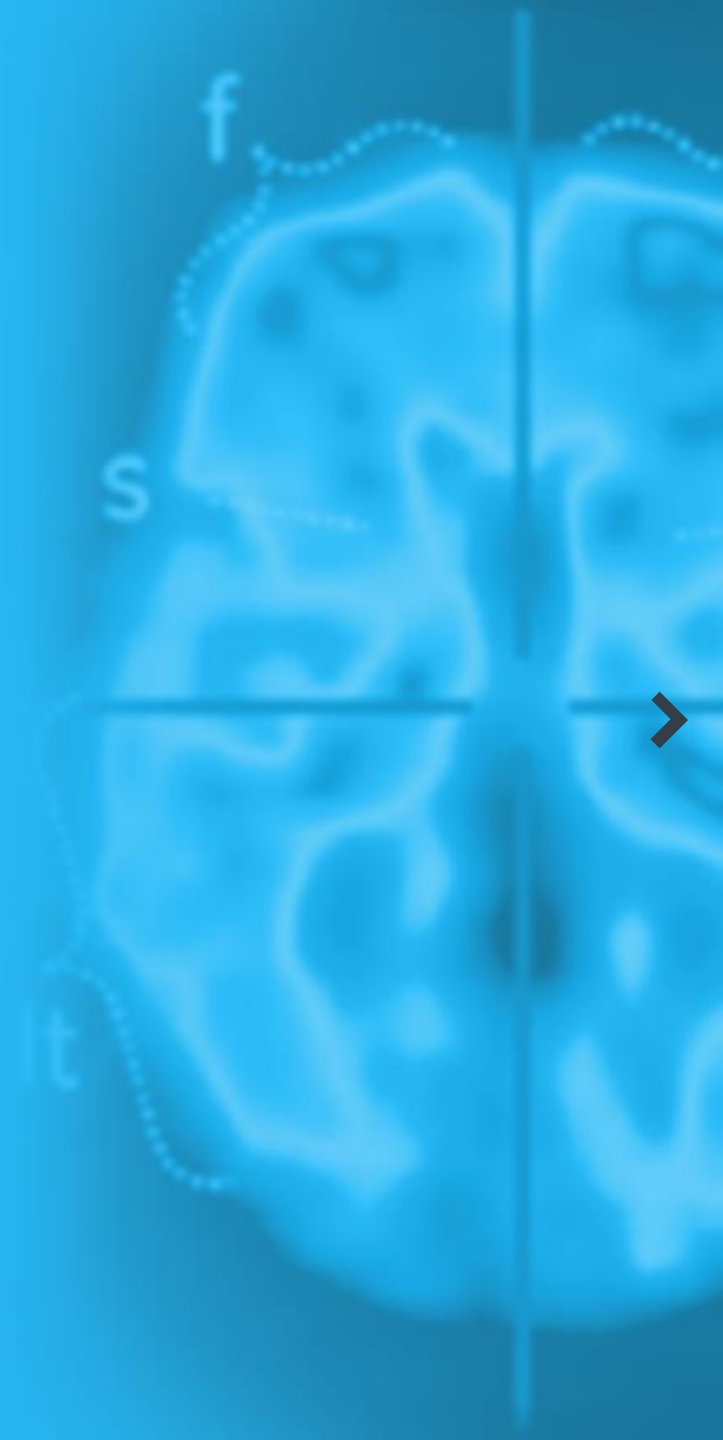
Reducing image noise by post filtering

Scrolling and use of quantitation can help too



Reminder from SmPC: Iterative or filtered back projection reconstruction is recommended with a slice thickness of 2 to 4 mm, and an axial matrix size of 128 x 128 with pixel sizes of approximately 2 mm. Where a post-smoothing filter may be applied with a full width half maximum (FWHM) of not more than 5 mm, the filter FWHM should be chosen to optimize the signal-to-noise ratio while preserving the sharpness of the reconstructed image.

◀ Adjunctive Value of Quantitation



Quantitation can supplement visual inspection of Vizamyl images

- New readers or readers who infrequently perform the scan
 - Inexperienced readers may also consider obtaining a second opinion from an experienced reader if quantitation is not available
- To increase confidence in image interpretation
- Cases close to the pathology threshold
- In case of a noisy image

KEY LEARNINGS

Remember that even when using quantitative tools, all images should be inspected visually first

Agreement between experienced visual readers and quantitation is generally very high at over 95%¹

SUMMARY

- 
- 
- 1** Correct alignment in all 3 review planes is important
 - 2** Recommend to systematically read axial, sagittal and coronal planes
 - 3** Use MRI/CT if atrophy impacts PET image interpretation
 - 4** Majority of positive images are positive in 4-5 regions
 - 5** Scrolling and secondary review planes can be helpful if regional read is equivocal
 - 6** Quantitation can supplement visual read