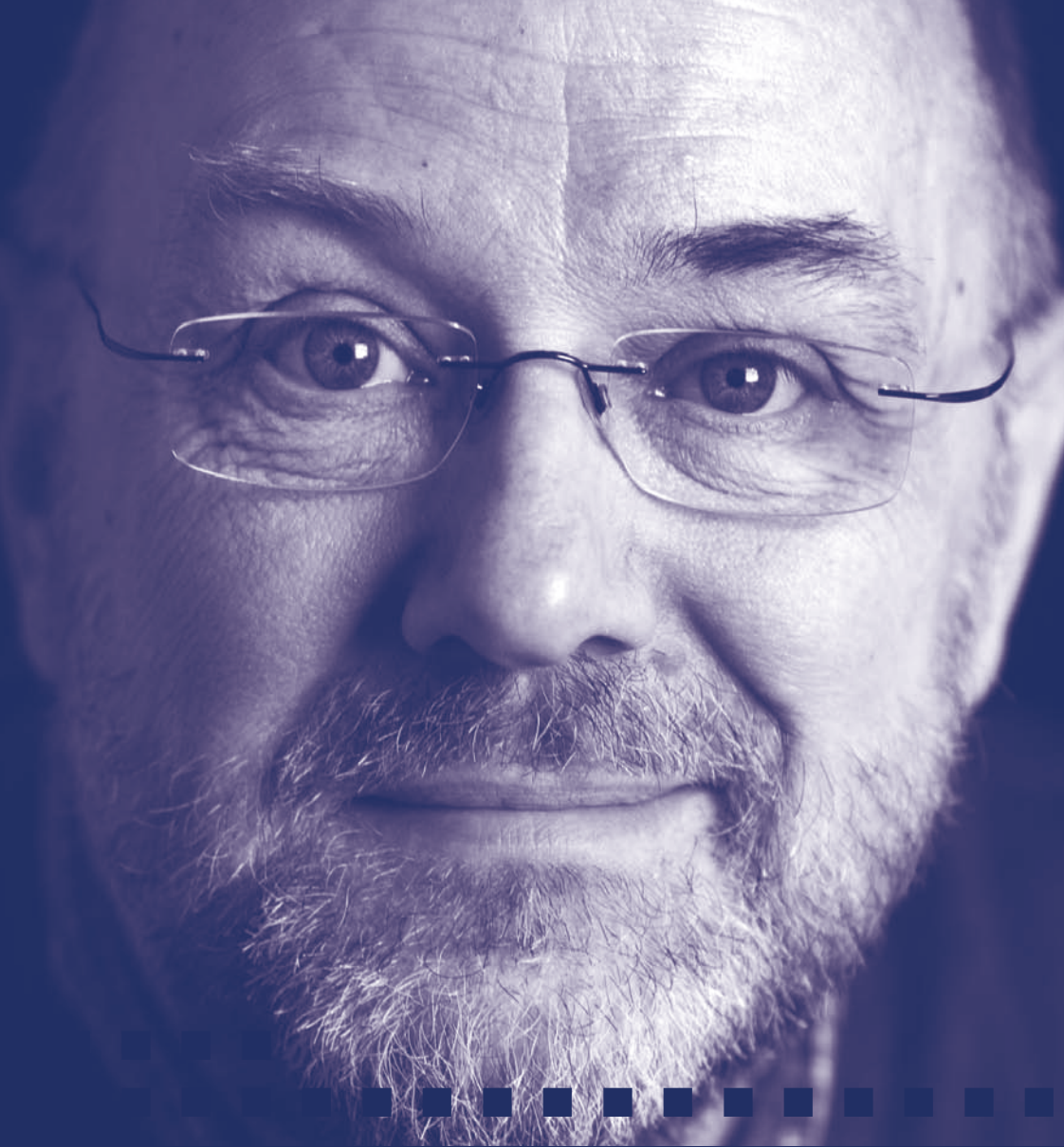




HEEL DE MENS MET LICHT

DICK STERENBORG

HEEL DE MENS MET LICHT

Oplage	1.000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0663-7

© Dick Sterenborg, oratiereeks Erasmus MC
28 mei 2009

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

HEEL DE MENS MET LICHT

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Fotodynamische Therapie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 28 mei 2009

door

DICK STERENBORG

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Beste familie, vrienden, collega's en andere toehoorders,*

Inleiding

Licht in de geneeskunde is zo oud als de mensheid. Het klinisch oog, het kijken naar de medemens om te zien hoe het met hem of haar is, is de oudste vorm van medische diagnostiek en is volledig gebaseerd op de interactie tussen licht en levend weefsel. Ook therapeutische toepassingen van licht zijn al bekend 'sinds mensenheugenis'. De oudste vermeldingen van medische behandelingen waarvan we nu begrijpen dat deze gebruik hebben gemaakt van fotodynamische therapie, dateren van ongeveer 4000 geleden en zijn te vinden in het boek Veda, een van de oudst overgeleverde Indiase geschriften. Daarin staat beschreven hoe planten als *Psoralea corylifolia* en *Ammi majus* in combinatie met zonlicht gebruikt werden voor de behandeling van huidaandoeningen. Ook Chinese geschriften uit die tijd en de Ebers Papyrus uit Egypte (1550 voor Christus) beschrijven het gebruik van deels identieke praktijken. Het feit dat zeer uiteenlopende culturen hier al heel vroeg melding van maken, suggereert dat deze kennis veel ouder is en al heel lang tot het geneeskundige basispakket behoort.

Geschiedenis van de Fotodynamische therapie

Pas aan het einde van de 19^e eeuw is men begonnen om met wetenschappelijke methoden de achtergronden en werkzaamheid van licht in de geneeskunde te onderzoeken.

Een van de belangrijkste moderne onderzoekers die op systematische wijze medische toepassingen van licht bestudeerde was de Deense arts Niels Finsen die voor zijn werk in 1903 de Nobelprijs voor de Geneeskunde ontving. Zijn werk was breed opgezet en hij onderzocht een breed scala aan aandoeningen: tuberculose, waterpokken en tal van huidaandoeningen. Hoewel hij zich niet specifiek richtte op fotodynamische therapie noem ik hem hier omdat hij de grondlegger is van een aantal basisconcepten die voor fotodynamische therapie onmisbaar zijn en die de basis hebben gelegd voor enkele ontwikkelingen. Zo introduceerde hij het gebruik van kunstmatige lichtbronnen, en liet zien dat de hoeveelheid én de kwaliteit van het licht van belang is voor het klinisch resultaat. Hij introduceerde hiermee de *lichtdosimetrie*. Bovendien ontdekte hij dat de golflengte ofwel de kleur van het licht van grote invloed is op het soort reactie dat optreedt. Hiermee was hij een van de eersten die het belang van optische *spectroscopie* inzagen.

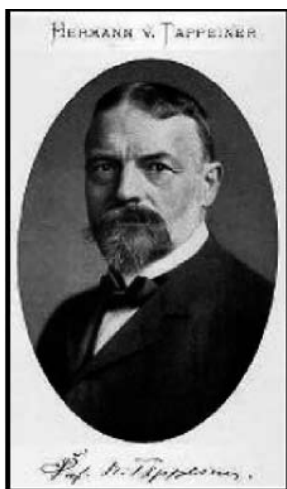


Figuur 1: Niels Finsen. Hij won in 1903 de Nobelprijs voor geneeskunde voor zijn baanbrekend werk op het gebied van het gebruik van lichttherapie.

Fotodynamische Therapie

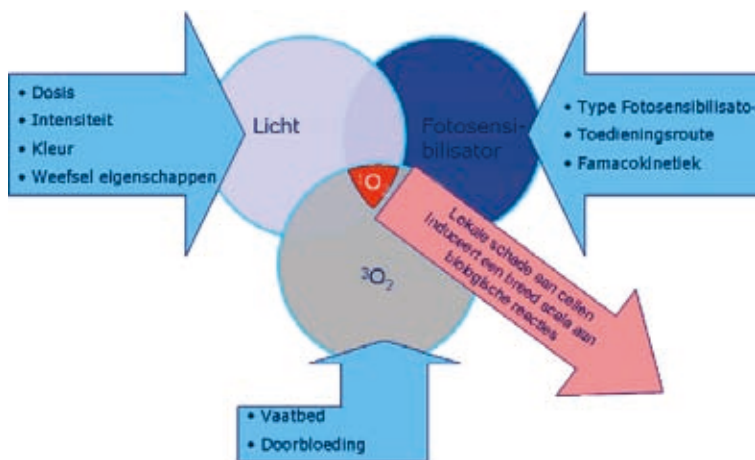
Fotodynamische reacties zijn ontdekt en beschreven door tijdgenoten van Finsen, namelijk de Duitse student Oscar Raab en zijn begeleider in München, de farmacoloog professor von Tappeiner. Zij beschreven de toxische werking van verschillende stoffen onder invloed van licht en zuurstof en gaven deze de naam “Photodynamische wirkung”¹. Samen met de arts Jesionek behandelde von Tappeiner kort daarop de eerste patiënten met basaalcelcarcinoom, gebruikmakend van de fotosensibilisator Eosine². Deze gebeurtenis staat te boek als de eerste goed gedocumenteerde klinische toepassing van Fotodynamische Therapie.

De Fotodynamische werking die von Tappeiner beschreef, berust op het effect dat een bepaalde klasse van chemische stoffen – fotosensibilisatoren – in staat is om lichtenergie te absorberen en deze over te dragen aan zuurstofmoleculen. Deze zuurstofmoleculen worden daardoor zeer reactief en beschadigen de cel waarin zij zich bevinden. Belangrijk aspect is dat het hier gaat om relatief kleine hoeveelheden zichtbaar licht, die op zichzelf geen biologisch effect teweeg zouden brengen. Door de overdracht van de geabsorbeerde optische energie naar zuurstofmoleculen wordt



Figuur 2: Hermann von Tappeiner, de Duitse onderzoeker die in het begin van de 20-ste eeuw als eerste de fotodynamische werking beschreef.

de biologische werkzaamheid enorm versterkt. De reactiviteit van het geactiveerde zuurstof is zo groot dat zijn actieradius niet groter is dan enkele micrometers. Hierdoor is de werking zeer lokaal. De werking is bovendien instantaan en exclusief: zonder licht geen effect. Deze eigenschappen vormen de basis van de kracht en de elegantie van fotodynamische therapie. Net als bij andere geneesmiddelen verspreidt de fotosensibilisator zich door het gehele lichaam. Door de toediening van het licht zijn we echter in staat te controleren wanneer, waar en hoeveel van het therapeutisch effect optreedt. Een bijkomend nadeel en potentiële bron van bijwerkingen wordt gevormd door het feit dat de patiënt ook gevoelig is geworden voor andere bronnen van licht, zoals daglicht. Hierdoor kan het nodig zijn dat de patiënt enkele dagen tot zelfs maanden het daglicht mijdt.



Figuur 3: De werkzaamheid van fotodynamische therapie berust op het samenspel van fotosensibilisator, licht en zuurstof.

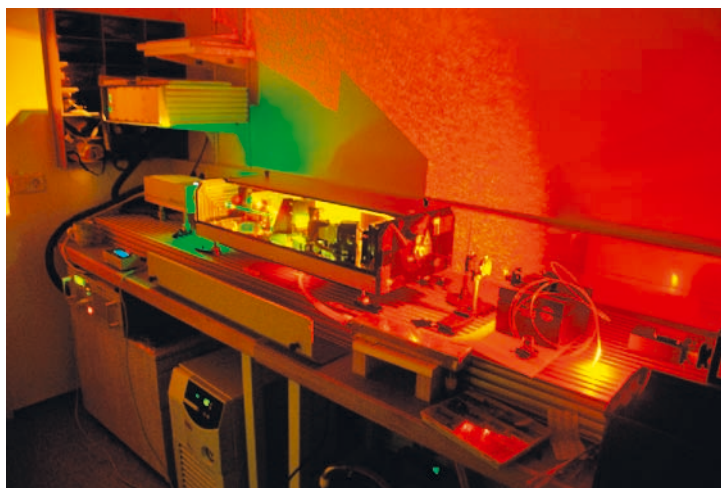
Vroege ontwikkelingen

Zoals hierboven al beschreven komen fotosensibiliserende stoffen in de natuur voor in tal van soorten en varianten. In het bijzonder de plantenwereld heeft een breed spectrum aan fotosensibiliserende stoffen ontwikkeld, mogelijk met als doel bescherming tegen vraat. Een van de meest gebruikte klasse van fotosensibilisatoren die geïnspireerd zijn op in de natuur voorkomende stoffen bestaat uit de psoralenen. Deze klasse van stoffen is de afgelopen decennia met zeer veel succes toegepast in PUVA-therapie, de standaardbehandeling van de huidziekte psoriasis. Verrassend genoeg maakt het menselijk lichaam zelf ook fotosensibiliserende stoffen. Protoporfyrine IX (PpIX) is een krachtige fotosensibilisator en wordt als tussenproduct in de biochemische synthese van heem in vrijwel elke cel aangemaakt. Door slimme biochemische regelmechanismen in de cel wordt de concentratie van deze stof echter voortdurend laag gehouden zodat normaal gesproken geen overgevoeligheid voor licht optreedt.

Na Von Tappeiner's eerste klinische experiment zijn tal van onderzoekers aan de gang gegaan met verschillende fotosensibilisatoren. De nadruk lag echter vooral op de diagnostische mogelijkheden van deze stoffen. In 1924 observeerde A. Policard sterke rode fluorescentie in experimentele tumoren in proefdieren³. Zijn verklaring was dat het hier fluorescentie van de stof hematoporphyrine betrof, geïnduceerd door een secundaire infectie met hemolytische bacteriën. Ook als hematoporphyrine intraveneus werd toegediend aan ratten met experimentele tumoren veroorzaakte dit een sterke rode fluorescentie, min of meer selectief in de tumoren⁴. Eerste klinische experimenten met hematoporphyrine werden verricht in 1954 door Rasmussen⁵. Hij diende hematoporphyrine toe aan patiënten, een aantal uren tot dagen voor een chirurgische tumorresectie. Tijdens de operatie was hij in staat de fluorescentie waar te nemen van grote stukken tumor en een aantal kliermetastasen. Een grote stap voorwaarts was de ontwikkeling van de fotosensibilisator hematoporphyrinederivaat (HpD), een krachtiger en zuiverder variant van hematoporphyrine. Daarna volgden nog tal van diagnostische studies in de kliniek^{6,7}. Het duurde echter tot 1966 voor er weer melding werd gemaakt van therapeutische toepassing⁸.

Ontwikkeling van therapeutische toepassingen

De eerste grote klinische studie waarbij de therapeutische werking van fotodynamische therapie werd onderzocht werd gepubliceerd in 1978 door Dougherty et al. Hij behandelde 113 oppervlakkige tumoren in de huid, met relatief goede resultaten. De ontwikkeling van lasertechnologie luidde een nieuw tijdperk in voor fotodynamische therapie. Tot dan toe werden zowel diagnostische sessies als behandelingen uitgevoerd met grote Xenon-lampen of aanvankelijk zelfs zonlicht, al dan niet spectraal gefilterd. De mogelijkheden tot belichten waren hierdoor technisch beperkt, belichtingen duurden lang en waren bovendien sterk wisselend van optische kwaliteit. Hierdoor waren ook de klinische resultaten zeer variabel. De laser als lichtbron werd begin jaren zestig ontwikkeld, maar het duurde tot het eind van de jaren zeventig voordat voor fotodynamische therapie geschikte lasers met voldoende uitgangsvermogen en operationele betrouwbaarheid commercieel beschikbaar werden. De kleurstoflaser was de eerste lichtbron waarmee het mogelijk was relatief grote hoeveelheden licht te produceren in een smalle spectrale band, die bovendien vrij te kiezen was in het rode en nabij-infrarode gebied. Door deze laser af te stemmen op de rode absorptieband van de fotosensibilisator kon deze effectief worden geactiveerd. Het rode licht dringt dieper door in het weefsel dan het blauwe licht, dat domineert bij gebruik van wit licht. Door de laser werd dus een dieper effect bereikt.



Figuur 4: Moderne kleurstoflaser met glasvezel. Links de groene pomplaser, in het midden de kleurstoflaser en rechts de glasvezel.

Daarnaast is de kwaliteit van de lichtbundel uit een laser dusdanig dat deze effectief kan worden ingekoppeld in een glasvezel⁹. Glasvezels, op dit moment alom toegepast in de telecommunicatie, kunnen ook gebruikt worden om grote hoeveelheden licht te transporteren. Dankzij het lichttransport via deze dunne draden is het mogelijk via endoscopie locaties dieper in het lichaam te behandelen met fotodynamische therapie. Een van de eerste voorbeelden daarvan vormt het werk van Hayata, die de glasvezel via een bronchoscoop invoerde en aldus op minimaal invasieve wijze kleine longtumoren behandelde met fotodynamische therapie¹⁰. Vanaf deze periode gaat het klinisch onderzoek naar fotodynamische therapie pas goed van start.

Ook in Nederland was men al vroeg van de partij. Na een bezoek van Tom Dougherty aan Rotterdam in september 1978 vond op 4 oktober de eerste experimentele behandeling plaats bij een patiënt met borstkanker. De belichting gebeurde met een geleende kleurstoflaser van de firma Spectra Physics. In Groningen is men iets later begonnen en omdat er geen laser beschikbaar was, startte KNO-arts Van Overbeek met een diaprojector. Na verloop van tijd schafte men een koperdamp-kleurstoflaser aan, maar dat is om technische redenen geen groot succes geworden. Op het NKI in Amsterdam startten longartsen Van Zandwijk en Sutedia in de tachtiger jaren met experimentele behandelingen van longtumoren gebruikmakend van een kleurstoflaser.



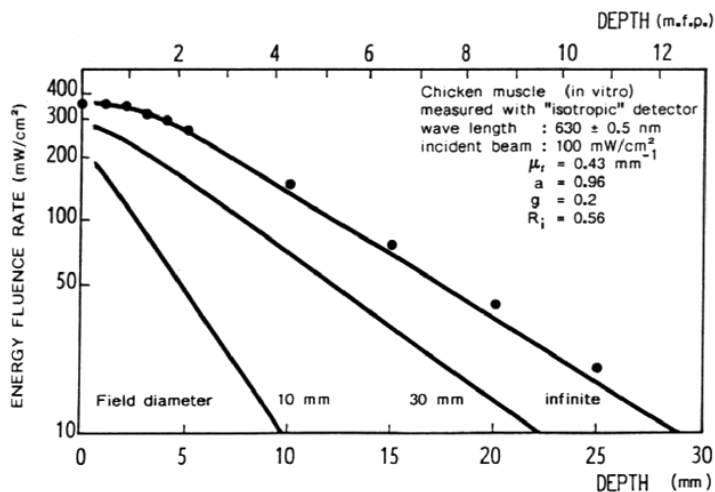
Figuur 5: Een van de eerste PDT behandelingen in Rotterdam: Willem Star en Peter Levendag in actie.

Fotosensibilisatoren

De eerste fotosensibilisatoren die als medicijn geregistreerd werden waren Photofrin en Photobarr, in 1993. Beiden zijn gebaseerd op HpD, maar zijn een zuiverder versie ervan. Hoewel het zeer effectieve fotosensibilisatoren zijn, hebben deze stoffen het nadeel dat de patiënt gedurende zeer lange tijd (maanden) over zijn gehele lichaam overgevoelig blijft voor licht. Dit heeft onderzoekers gestimuleerd op zoek te gaan naar andere stoffen, die sneller uit het lichaam verdwijnen maar met vergelijkbare effectiviteit. Een goed voorbeeld daarvan is de stof 5-Aminolevulinezuur. Deze stof wordt opgenomen in het hierboven reeds genoemde *heem*-metabolisme en omgezet in PpIX, een fotosensibilisator. Hetzelfde heem-metabolisme breekt PpIX ook weer af. Daardoor zijn de fototoxische bijwerkingen van dit middel beperkt tot maximaal één dag. Een bijkomend voordeel is dat deze stof voor een aantal aandoeningen topicaal kan worden toegediend. Toch bleken de klinische toepassingen tot in het midden van de jaren negentig moeizaam van de grond te komen. Reden daarvoor was dat de kleurstoflaser die in de jaren zeventig voor een doorbraak op het experimentele vlak had gezorgd, in de klinische praktijk niet goed bleek te voldoen. Voor de gecompliceerde kleurstoflaser is continue fysieke ondersteuning noodzakelijk en er was indertijd nog dure technische infrastructuur (krachtstroom en koelwater) nodig. Verschillende alternatieve lichtbronnen werden ingezet, variërend van moderne versies van de oude lampen tot koper- en goudlamp lasers, of zelfs kleurstoflasers gepompt door excimeerlasers. De meeste van deze apparaten voldeden niet en dreven menig clinicus tot wanhoop. Voor toepassingen op de huid waren de optische kwaliteitseisen op het gebied van bundelkwaliteit minder hoog. Voor deze toepassingen worden speciale lampen of panelen van licht-emitterende diodes (LED's) met succes toegepast. Als gevolg kon in 1999 het middel Levulan, een fotosensibiliserend middel op basis van 5-aminolevulinezuur, geregistreerd voor de behandeling van actinische keratose, een premaligne aandoening van de huid. Voor andere toepassingen waarbij het gebruik van glasvezeltechnologie noodzakelijk was waren deze lichtbronnen niet geschikt. Pas met het beschikbaar komen van diodelasers van de juiste golflengte en voldoende hoog uitgangsvermogen halverwege de jaren negentig, begon het aantal klinische trials voor andere toepassingen snel te stijgen. Er zijn op dit moment een tiental geregistreerde fotosensibilisatoren voor fotodynamische therapie op de markt en voor ruwweg eenzelfde aantal lopen op dit moment registratiestudies. De laatste grote doorbraak die te melden is, is het feit dat in november 2008 het College van Zorgverzekeraars het advies heeft uitgebracht de fotosensibilisator Foscan te vergoeden.

Lichtdosimetrie

Een belangrijke bijdrage vanuit Rotterdam is gevormd door het baanbrekende werk op het gebied van de lichtdosimetrie. Willem Star, klinisch fysicus van de Daniel den Hoedkliniek, kwam halverwege de jaren zeventig in contact met het werk van Dougherty. Na enige eerste experimenten stortte hij zich met een aantal medewerkers op het bestuderen van de verdeling van licht in weefsel en het effect daarvan op fotodynamische therapie: de lichtdosimetrie. Vanuit de radiotherapie waren dit voor de hand liggende concepten, maar in de fotodynamische therapie waren deze concepten sinds Finsen niet meer aangeroerd. Willem beschreef hoe de opbouw van licht ten gevolge van de sterke lichtverstrooiing met name in holle organen zoals de blaas tot onverwacht hoge intensiteiten kon leiden. Hij ontwikkelde methodes om in de patiënt de diffuse lichtintensiteit te meten en bouwde een instrument waarmee in de blaas de lichtverdeling geoptimaliseerd kon worden. Vervolgens kon die gedurende de behandeling worden gemeten en indien nodig gecorrigeerd. Met volledige controle over de toediening van licht onderzocht hij het effect van lichtdosis, dosistempo en dosisfractionering op het klinische resultaat. De schema's voor lichtfractionering die werden ontwikkeld op grond van dit onderzoek hebben geleid tot zeer effectieve behandelprotocollen.

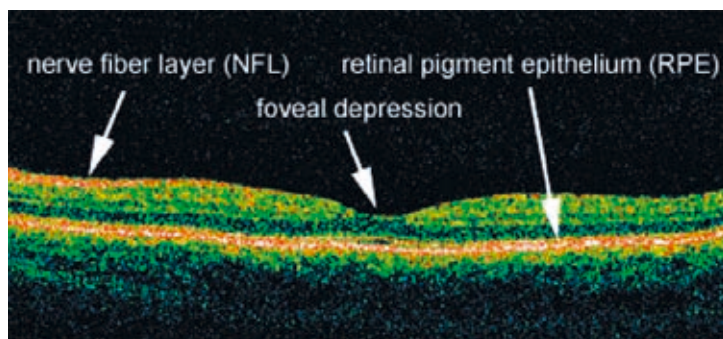


Figuur 6: Opbouw van licht in weefsel gemeten in kipfilet. De diffuse lichtintensiteit in het weefsel kan meer dan een factor 3 hoger zijn dan de aangeboden intensiteit op het oppervlak (proefschrift Hans Marijnissen).

Diagnostiek met licht

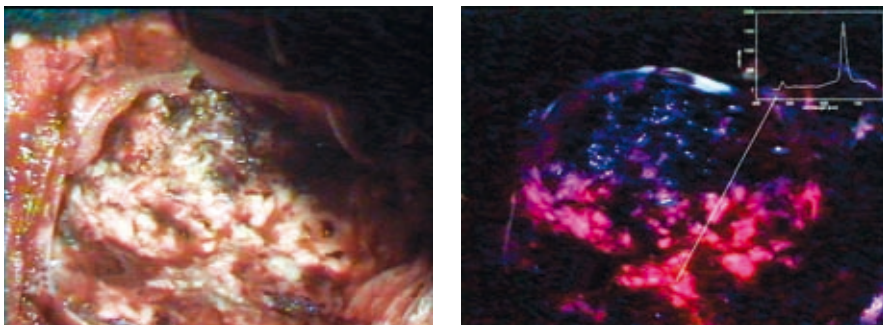
Ondanks het aanvankelijke succes^{11,12} raakte de fotodynamische diagnostiek een tijd lang wat op de achtergrond. Dit werd gedeeltelijk ingegeven door de grote therapeutische effectiviteit van hematoporfyrine. Daardoor ging men beseffen dat men dergelijke stoffen niet zomaar diagnostisch kon toepassen zonder ook ongewild therapeutische effecten te veroorzaken. De fototoxische bijwerkingen van hematoporfyrine waren dermate ernstig en langdurig dat zuiver diagnostische toepassingen praktisch niet makkelijk uitvoerbaar waren. Aanvankelijk verminderden onderzoekers zoals Lam en Palcic¹³ de dosis hematoporfyrine, totdat zij er achter kwamen dat fluorescentie van het weefsel zelf, de z.g. autofluorescentie, een schat aan diagnostische informatie bevatte¹⁴. Dit zette de optische diagnostiek in een geheel nieuw licht. Ook vanuit andere vakgebieden hadden onderzoekers gemerkt dat naast de klassieke microscopie tal van optische technieken gebruikt kunnen worden als niet-invasieve meetinstrumenten voor karakterisering van processen in levend weefsel¹⁵ in de biologie, de plantkunde en de geneeskunde. De technologische revoluties in de elektronica en de fotonica van de afgelopen decennia hebben een groot aantal nieuwe optische meettechnieken mogelijk gemaakt, die een voor een hun plaats krijgen in de gezondheidszorg.

Het klassieke voorbeeld daarvan is de puls-oximetrie, een simpele optische meettechniek om zuurstofsaturatie en hartslag van patiënten te bewaken. Andere successen van recentere datum zijn de alom bekende infrarood-oorthermometer, die



Figuur 7: OCT-beeld van een normale menselijke retina (www.eyetec.net).

tegenwoordig in elk huishouden te vinden is, en *Low Coherence Tomografie*, een soort optische echoscopie waarmee niet-invasief en met hoge resolutie structuren in het weefsel zichtbaar gemaakt kunnen worden. Deze techniek heeft brede toepassing gevonden in de oogheelkunde, met name om in en achter het netvlies afwijkingen in een vroeg stadium zichtbaar te maken. Ook toepassingen van fotodynamische diagnostiek hebben hun weg gevonden naar de kliniek. Een aantal varianten van 5-aminolevulinezuur worden gebruikt voor de diagnose van o.a. blaaskanker en voor intra-operatieve tumordemarcatie tijdens chirurgische resectie van hersentumoren (figuur 8). Het rechter fluorescentiebeeld laat duidelijk zien waar de tumor zich bevindt, maar illustreert ook hoe moeilijk het is dit met het blote oog (links) te zien. De selectiviteit voor tumorweefsel op grond waarvan dit contrast ontstaat, is voor het grootste deel veroorzaakt door verschillen in de bloed-breinbarrière van de bloedvaten in de tumor. Het blijkt dat patiënten die geopereerd worden aan bepaalde soorten hersentumoren een significant langere tijd overleven wanneer tijdens de operatie gebruik gemaakt wordt van deze techniek¹⁶. Het gebruik van een dergelijk optisch contrastmiddel is in feite een voorloper van een nieuwe ontwikkeling, de moleculaire imaging. Moleculaire imaging is een techniek die op dit moment nog volop in ontwikkeling is. We denken dat het mogelijk is om zeer specifieke contrastmiddelen te maken voor onder andere optische diagnostiek, door gebruik te maken van specifieke moleculaire signaturen die tot expressie gebracht worden door betrokken cellen in het lichaam.

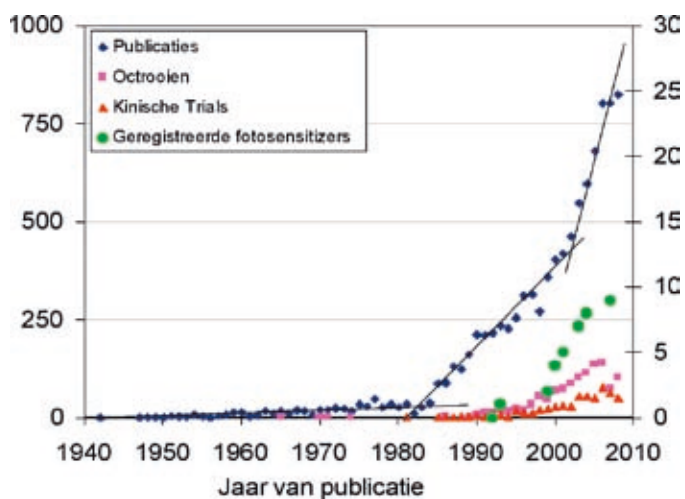


Figuur 8: Intraoperatieve imaging tijdens glioomchirurgie: links normaal en rechts fluorescentiebeeld. Inzet: spectrale emissie van de fluorescentie die laat zien dat de rode emissie afkomstig is van fluorescentie van PpIX. (bron A. Zimmermann H. Kostron University Clinic of Neurosurgery Innsbruck).

Dynamiek

Toen ik in 1998 solliciteerde naar de baan van werkgroep leider Fotodynamische therapie werd mij gevraagd of ik nog wel toekomst zag in het vak. Het was immers al zo lang een veelbelovende nieuwe behandelmethode, maar het schoot maar niet op in de ogen van een van de leden van de sollicitatiecommissie. Hoewel zijn reserves toen zeker terecht waren, heb ik hem die dag geen gelijk gegeven. Fotodynamische therapie heeft inderdaad een lange en trage weg afgelegd. Figuur 9 geeft de ontwikkeling van het vakgebied weer in cijfers. Sinds de ontdekking eind negentiende eeuw leidde het onderzoek naar fotodynamische therapie een sluimerend bestaan. Vanaf ruwweg de tweede wereldoorlog begonnen de publicaties over fotodynamische therapie op gang te komen. Erg langzaam, maar zeer gestaag. Over een periode van veertig jaar stijgt het aantal publicaties met gemiddeld één per jaar. Begin jaren tachtig vindt de eerste echte doorbraak plaats. Vanaf dat moment gaat het een stuk sneller: het aantal publicaties stijgt met meer dan 25 per jaar en ook het aantal octrooien en klinische trials begint te stijgen. De eerste fotosensibilisatoren bereiken klinische registratie. Deze doorbraak is mijns inziens geheel te danken aan de introductie van de kleurstoflaser en de wereldwijde beschikbaarheid van hematoporfyrine-derivaat. Eind jaren negentig treedt er een nieuwe versnelling op: het aantal geregistreerde fotosensibilisatoren begint te stijgen en de groei van het aantal publicaties stijgt naar meer dan 100 per jaar.

Verrassend is dat het aantal octrooien ver achterloopt op de publicaties. Een vergelijkbaar onderzoek naar verhouding tussen publicaties en octrooien op het gebied van “laser” of “nano”-technologie geeft een heel ander beeld. Bij deze vakgebieden lopen de octrooien zelfs iets voor op de publicaties en dat is ook wat je zou verwachten. Bij fotodynamische therapie komen de octrooien pas ongeveer 25 jaar later op gang. Dit heeft mijns inziens te maken met het feit dat het vakgebied sterk multidisciplinair is. Dat is niet ongebruikelijk in de geneeskunde, maar daardoor gaat het pas werken wanneer de verschillende disciplines voldoende op elkaar zijn ingespeeld en zijn geïntegreerd. Daarvoor moeten er voldoende technologische openingen zijn om een dergelijk multidisciplinair veld interessant te maken voor alle betrokkenen. De radiotherapie is maar enkele tientallen jaren ouder dan de fotodynamische therapie, maar die is daar veel verder mee. In de radiotherapie is de koppeling tussen klinici en fysici veel vroeger tot stand gekomen. Bij fotodynamische therapie is die pas meer dan een halve eeuw later gaan groeien, na te hebben moeten wachten op de ontwikkeling van de optica.



Figuur 9: Ontwikkeling van het vakgebied aan de hand van het aantal publicaties, octrooen en klinische trials (bronnen: Pubmed en Espacenet).

Huidige ontwikkelingen

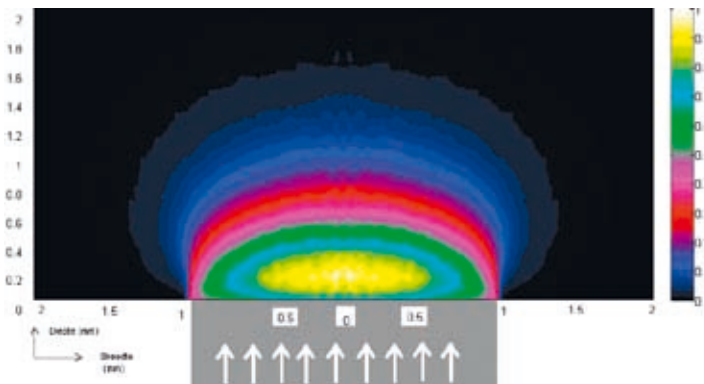
De multidisciplinaire aanpak is essentieel om vorderingen te kunnen maken in dit vakgebied. Een aantal individuele onderzoekers op het gebied van de biomedische optica herkende deze noodzaak en op een aantal plaatsen in de wereld ontstonden in ziekenhuizen onderzoekscentra voor biomedische optica. Het Lasercentrum van het AMC in Amsterdam, opgericht door Martin van Gemert, waar ik zelf tien jaar heb mogen werken, is daarvan het eerste voorbeeld in Nederland. Ook op het toenmalige Dijkzigt ziekenhuis waren een aantal onderzoekers werkzaam op het gebied van lasers en optica, en droomden van een vergelijkbare aanpak. Een aantal van deze vroege pioniers, zoals Geert Gijsbers en Richard van Hillegersberg, bouwden inmiddels elders een carrière op. Echter, na jaren breinstormen over een Erasmus MC-brede multidisciplinaire faciliteit op het gebied van de biomedische optica heb ik in 2003 samen met dr. Gerwin Puppels, gespecialiseerd in medische toepassing van Raman-spectroscopie, het initiatief genomen tot de oprichting van het Centrum voor Optische Diagnostiek en Therapie (**CODT**). Met steun van onze afdelingshoofden Peter Levendag en Martino Neumann, Wolter Oosterhuis als de toenmalige voorzitter van de onderzoeksschool Molecular Medicine en bovendien ondersteund door de probleemverzorgende creativiteit van Frank van Vliet, directeur van de onderzoeksschool, stelde dit dwarsverband ons in staat een gezamenlijke infrastructuur te realiseren en een reeks afdelingsoverstijgende projecten op te zetten. Op dit moment zijn aan het **CODT** naast de twee groepsleiders verbonden: 7 Universitair Docenten, 4 post-docs, 6 eigen promovendi, 8 afdelingsoverschrijdende promovendi en 3 technici.

De twee hoofdresearchlijnen binnen het **CODT** zijn uiteraard Therapie en Diagnostiek. Aan de basis van deze twee lijnen ligt de derde lijn, de Lichtdosimetrie. Het therapeutische deel concentreert zich op Fotodynamische Therapie. De diagnostische lijn omvat een aantal verschillende optische meettechnieken die op uiteenlopende wijzen worden ingezet. Ik zal U hieronder kort de huidige onderzoeksactiviteiten binnen het **CODT** weergeven. Een ervan, de Raman-spectroscopie, laat ik in dit verhaal buiten beschouwing. Hopelijk kan aan deze zeer succesvolle researchlijn binnenkort een aparte uitgave in deze oratiereeks gewijd worden.

Lichtdosimetrie

Anvankelijk was de lichtdosimetrie bedoeld om de dosis en dosisverdeling bij fotodynamische therapie te kunnen voorspellen. De studie van het transport van licht in weefsel groeide echter uit tot een wetenschap op zich en is een onmisbare pijler van de biomedische optica geworden. Met behulp van gecompliceerde analytische en numerieke rekenmodellen zijn we nu in staat de verdeling van licht in weefsel nauwkeurig te beschrijven. Hiermee kunnen we de toediening van licht zorgvuldig optimaliseren voor zowel de diagnostische als therapeutische toepassingen. Een voorbeeld van een dergelijke berekening is gegeven in figuur 9, waar we met een z.g. Monte-Carlo simulatie hebben berekend waar het licht geweest is dat we met een glasvezel in het weefsel hebben gestuurd. Ook voor therapeutische toepassingen is deze kennis inzetbaar en op grond daarvan onderscheiden we door fotodynamische therapie nu drie belichtingsgeometrieën:

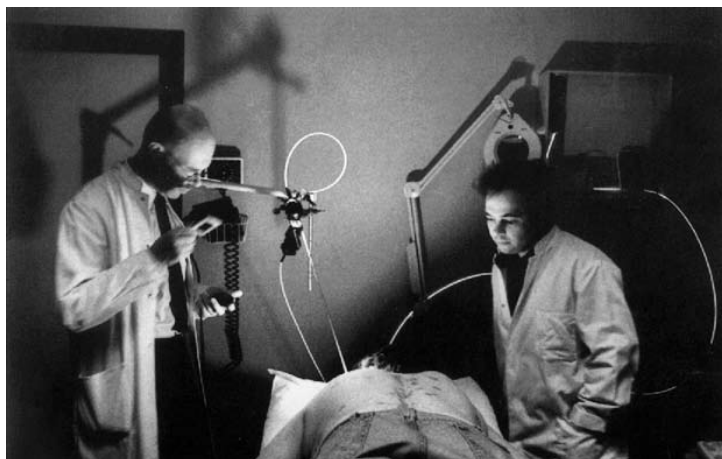
- De oppervlakkige belichting. Met name de huid kan eenvoudig belicht worden met een brede bundel licht. De maximale therapeutische werkingsdiepte die op deze manier kan worden bereikt hangt af van de fotosensibilisator en bedraagt maximaal 1 centimeter.
- Belichting in een holte. In holle organen zoals de blaas of de slokdarm kunnen de inwendige oppervlakken belicht worden door een lichtbron in de holte te brengen. In principe geldt ook hier dat de therapeutische werking maximaal 1 centimeter bedraagt.



Figuur 10: Fotonvisitatieplot voor reflectiemetingen met een 2 mm dikke glasvezelprobe, berekend met een Monte Carlo-simulatie (bron C. Kanick).

- Interstitiële belichting. Door lichtbronnen in het weefsel te plaatsen, bijvoorbeeld glasvezels ingebracht via holle naalden, kunnen we op praktisch elke plaats in het lichaam fotodynamische therapie toepassen. Door glasvezels te gebruiken met een aangepast emissiepatroon, de z.g. lineaire diffusers, en door grotere aantallen glasvezels te plaatsen, kunnen we ook weer in principe volumes van elke afmeting behandelen. Hiermee is werkelijk heel de mens bereikbaar voor licht.

Een ander aspect dat onder lichtdosimetrie te rekenen valt is de behandelplanning. Klassiek bestaat het plannen van een behandeling uit het kiezen van het tijdstip, de tijdsduur en de lichtintensiteit van de belichting. Bij dosisfractionering moeten tijdstippen en belichtingsduur van alle fracties worden gepland. De belichting van lichaamsholtes heeft een extra complicerende factor. Van groot belang is dat de plaatsing van de lichtbronnen in de holte op gecontroleerde wijze kan geschieden. Ook komt het nogal eens voor dat de vorm en de afmeting van de lichaamsholte verandert tijdens de behandeling. Hiervoor worden speciale licht-toedieningssystemen of licht-applicatoren ontwikkeld. Willem Star had een dergelijk systeem al ontwikkeld voor de blaas. In het verleden hebben we dit ook gedaan voor mesothelioombehandeling en voor tumoren van de mondbodem. Recent volgden de nasofarynx en de anus.



Figuur 11: Willem Star en Otto Spielman bij een van de eerste patiënten die behandeld wordt met gefractioneerde belichting. Willem observeert door een roodfilter de fluorescentie. De waargenomen terugkeer van fluorescentie inspireerde hem tot het herhalen van de belichting, hetgeen geleid heeft tot de huidige fractioneringsprotocollen.

Behandelplanning bij interstitiële belichting is nog volop in ontwikkeling. Sterkte van de verschillende lichtbronnen en de locatie t.o.v. de tumor zijn hierbij van essentieel belang. Het VENI-project van Robert van Veen richt zich op het vinden van een strategie voor de planning van interstitiële belichtingen.

Een bijzonder subthema is de zogenoemde impliciete dosimetrie. Impliciete dosimetrie probeert het effect van de behandeling te voorspellen, gebruikmakend van veranderingen die optreden tijdens de behandeling ten gevolge van de belichting. Een klassiek voorbeeld daarvan is de bleking van de fluorescentie van de fotosensibilisator. De reactieve zuurstofmoleculen die geproduceerd worden tijdens de belichting beschadigen niet alleen het weefsel, maar ook de fotosensibilisator zelf. Dit is te merken aan de afname van de fluorescentie van de fotosensibilisator. Andere meetbare factoren die de effectiviteit van de behandeling weergeven, zijn de fosforescentie van het reactieve zuurstof en veranderingen in microcapillaire saturatie en bloedvolume. Op dit moment onderzoeken we deze concepten in proefdieren. Dr. Dominic Robinson heeft recent een TOP-subsidie binnengehaald om dit samen met dr. Bing Tan van het Nederlands Kanker Instituut in Amsterdam en dr. Max Witjes van het UMCG te gaan exploreren tijdens patiëntbehandelingen.

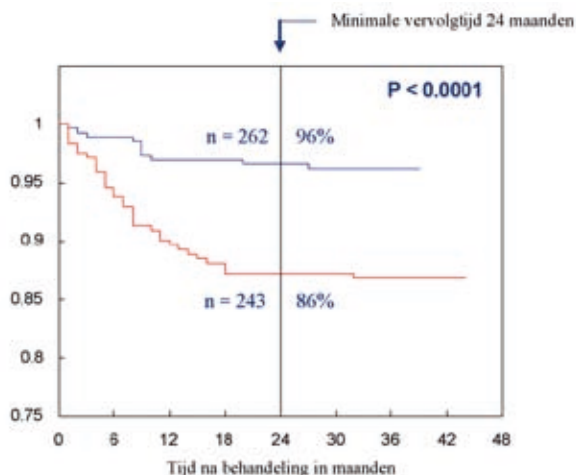
Therapie

De researchlijn die klinisch de meeste impact heeft, is de behandeling van het oppervlakkig basaalcelcarcinoom (BCC). Hierbij wordt gebruik gemaakt van lokale toediening van 5-aminolevulinezuur als fotosensibiliserend medicijn en van fractionering van de lichtdosis. Willem Star is lang geleden met deze aanpak begonnen en Dominic Robinson heeft de toepassing samen met dermatoloog dr. Ellen de Haas vrijwel geperfectioneerd en klinisch geïntroduceerd. Het voordeel van de lokale toediening van de fotosensibilisator is dat de lichtovergevoeligheid van de huid zich beperkt tot een klein plekje. Bovendien zijn de behandelresultaten uitstekend. Zowel de therapeutische effectiviteit (figuur 12) als het cosmetisch resultaat maken deze behandeling tot een groot klinisch succes. Op dit moment wordt deze aanpak routinematig klinisch toegepast. In 2008 zijn hiermee op het Erasmus MC 470 patiënten met meer dan 1000 basaalceltumoren behandeld. In de komende periode wordt nu verder onderzocht wat de precieze biologische werkingsmechanismen achter de lichtfractionering zijn en welke parameters de pijn tijdens de behandeling beïnvloeden.

Dermatoloog dr. Erik Snoek had zich al enige tijd gespecialiseerd in het anuscarcinoom. Deze patiënten melden zich vaak pas laat bij een arts en dan is de behandeling zwaar en ingrijpend voor de patiënt. Hij liep al enige tijd met het idee rond om een screeningsprogramma op te zetten onder risicopatiënten om deze aandoening in een vroeger stadium op te sporen. De vraag waarmee hij rondliep was echter: als je dan een anuscarcinoom vroegtijdig ontdekt bij een patiënt, hoe behandel je dit dan? De patiënt schiet er immers niet veel mee op als je hem alsnog de zware behandeling

moet geven. Hij zag zijn collega's aan het werk met PDT en kreeg een lumineus idee. In samenwerking met Dominic Robinson en promovendus Bastiaan Kruijt werd vooronderzoek gedaan en een lichtapplicator voor PDT ontwikkeld. Vorige maand werd met succes de eerste patiënt behandeld met de fotosensibilisator Foscan.

Zoals boven ook al beschreven is, was er al vroeg interesse voor PDT vanuit de hoofdhalsoncologie. Met Peter Levendag en met dr. Bing Tan van het NKI in Amsterdam hebben we ons op het nasofarynxcarcinoom gestort. We zijn begonnen met de ontwikkeling van een lichtapplicator. Deze is uitgebreid getest in vrijwilligers en toen de eerste patiënten in Amsterdam en Rotterdam positieve resultaten lieten zien, werd het tijd voor een grootsere aanpak. Het nasofarynxcarcinoom is in West-Europa relatief zeldzaam. Dankzij de contacten van dr. Tan in Indonesië hebben we de gelegenheid gekregen een twintigtal patiënten te behandelen in klinieken in Jakarta en Yogyakarta. Al deze patiënten hadden een recidief na radiotherapie en waren in principe uitbehandeld, met een geschatte levensverwachting van 6 tot 12 maanden. Nu, 3,5 jaar na onze experimentele behandeling, zijn nog 5 van de 6 patiënten uit de hoogste dosisgroep in leven en tumorvrij. De andere twee dosisgroepen reageerden iets minder goed. Eind van dit jaar verwachten we het proefschrift van onze gezamenlijke promovenda Hyke Nijst. Het succes van deze behandeling is opgepikt door de industrie



Figuur 12: Resultaten van een studie waarin het effect van dosisfractionering bij behandeling van het basaalcelcarcinoom is onderzocht. De rode lijn betreft de ziektevrije periode bij enkelvoudige belichting, de blauwe lijn bij gefractioneerde belichting. Fractionering levert duidelijk betere resultaten.

en in de loop van dit jaar start een eerste officiële registratiestudie in Thailand.

Zoals hierboven al vermeld, was er ook interesse uit Groningen, en wel van prof. Jan Roodenburg en dr. Max Witjes van het UMCG in Groningen, met wie we al jaren een hechte samenwerking hadden op het gebied van de optische diagnostiek. Samen met de Dr Tan van het NKI vormen we een gouden driehoek waarin we de interstitiële behandeling van tongbasiscarcinomen hebben aangepakt. Patiënten bij wie na de standaardbehandeling met radiotherapie de tumor terugkeert, staat een zware, vaak verminkende en invaliderende operatie te wachten. Bovendien is de overleving van deze patiënten zeer beperkt. Onze ervaringen met PDT gaven aan dat het mogelijk moest zijn vergelijkbare therapeutische effecten te bereiken met een veel betere kwaliteit van leven. De eerste 14 patiënten die we in Rotterdam, Groningen en Amsterdam zo gezamenlijk behandeld hebben, hadden na de behandeling inderdaad veel minder problemen met slikken en praten. Bovendien bereikten we bij alle patiënten een aanzienlijke vermindering van het tumorvolume. De helft van de behandelde patiënten was zelfs tumorvrij gedurende 16 maanden. Voor een vervolgstudie is nu een landelijk protocol geschreven waaraan ook andere ziekenhuizen meedoen.

Ook toepassingen buiten de oncologie komen in aanmerking voor PDT. Een goed voorbeeld daarvan is de behandeling van maculadegeneratie met de fotosensibilisator



Figuur 13: Eerste interstitiële PDT-behandeling van een tongbasiscarcinoom in Nederland. V.l.n.r.: Peter Levendag, Marcel Coppens (NKI), Ilse Dupré, ikzelf, Robert van Veen (achter) en Cees Meeuwissen. Niet zichtbaar op de foto, maar niet minder aanwezig (i.e. de fotograaf): Bing Tan (NKI).

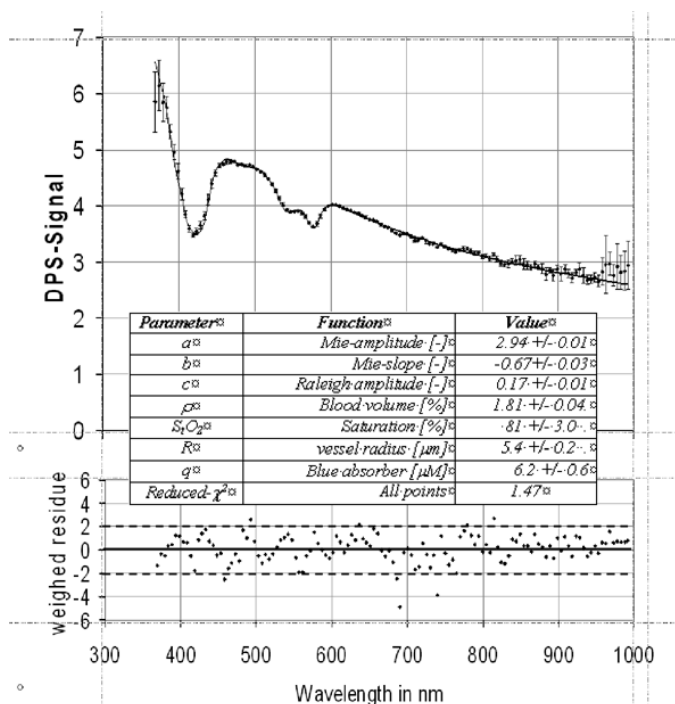
Verteoporphyrin. Wij hebben daarmee zelf geen ervaring. Wel zijn we bezig om te onderzoeken of het mogelijk is kleoïden te behandelen met PDT. In het bijzonder op negroïde huid kunnen na zelfs na kleine trauma's hardnekkig groeiende littekens ontstaan. Een van de behandelingen daarvoor is het implanteren van radioactieve bronnen. Met name bij jonge patiënten is dit ongewenst. Vandaar dat we samen met Peter Levendag aan het onderzoeken zijn of er mogelijkheden zijn dit met PDT te doen. Een eerste serie van 10 patiënten is behandeld met een experimenteel protocol. Het komende jaar zal blijken wat onze resultaten zijn.

Diagnostiek

Binnen het **CODT** lopen ook een aantal researchlijnen op het gebied van de optische diagnostiek. Aanvankelijk werkten we aan autofluorescentiespectroscopie en diffuse-reflectantiespectroscopie. Met onze Groningse collega's werkten we aan detectie van mondkanker en met de Rotterdamse mammachirurgen dr. Marjan Menke aan borstkanker. Hoewel wetenschappelijk uitdagend waren de klinische resultaten van deze studies zeer wisselend van kwaliteit. Naar onze mening had dat te maken met het relatief groot monstervolume van diffuse optische metingen. In een nieuw project opgestart met onze toenmalige longarts prof Jan van Meerbeeck ontwikkelde dr. Arjen Amelink een nieuwe optische meettechniek die in staat was veel kleinere weefselvolumes te bekijken. Deze techniek werd Differentiële Padlengte Spectroscopie (DPS) genoemd en bleek uitstekende meetresultaten op te leveren. De gemeten spectra bleken bovendien prima te beschrijven met analytische modellen. Zo konden we de gemeten spectra op kwantitatieve wijze vertalen in een aantal fysiologische en morfologische weefselparameters, zoals microcapillaire zuurstofsaturatie en bloedvolume. Deze vertaling van fysische metingen in medisch relevante parameters is een grote stap voorwaarts omdat het de vertaling naar de kliniek eenvoudiger maakt. Inmiddels is een drietal octrooien ingediend en Arjen ontving voor de voortzetting van dit werk in 2007 een VIDI-beurs. Samen met longarts Joachim Aerts, aanvankelijk van het St. Franciscus Gasthuis en nu het Amphia in Breda, en de klinische promovendi Martin Bard en Cor van Leest, werden meer dan 250 meetprocedures uitgevoerd op patiënten met longkanker. De nieuwe *in vivo* meetmethode is een belangrijk nieuw hulpmiddel voor het verbeteren van de diagnostiek van kanker. De methode wordt ook experimenteel onderzocht voor gebruik bij de diagnostiek van mondkanker, borstkanker, hersentumoren en slokdarmtumoren. In een nieuwe studie samen met dr. Srirang Manohar van de Technische Universiteit Twente en dr. Menke van het Erasmus MC gaan we een nader onderzoek doen naar het gebruik van DPS bij borstkankeroperaties. Recent zijn er ook twee nieuwe niet-oncologische studies gestart. Met Dik Kok van de afdeling urologie wordt de relatie onderzocht tussen de microvasculaire zuurstofsaturatie en blaaswandschade, en met Prof Oswald Varin uit Gent wordt bekeken of Differentiële Padlengte Spectroscopie tijdens buikoperaties iets

kan zeggen over het verloop van het herstel van de patiënt.

Het aantal applicaties van DPS lijkt onbegrensd. Zo blijken we in staat te zijn zeer nauwkeurig goud-nanodeeltjes te karakteriseren en ontstaan er nu ook toepassingen in de tuinbouw. Ook het onderzoek naar fotodynamische therapie heeft veel baat bij DPS omdat we met DPS in staat zijn tijdens de behandeling tal van relevante parameters te bewaken. Omdat de industrie te lang een afwachtende houding aannam zijn we in 2006 met steun van de Erasmus MC-incubator zelf een bedrijf gestart. Luminostix b.v. is opgericht samen met Wouter Sjoerdsma van de afdeling Experimentele Medische Instrumentatie van het Erasmus MC. In 2007 werd het team uitgebreid met Malcolm Begemann om de zakelijke kant te versterken. Gezamenlijk hebben we een klinisch prototype gebouwd dat we eind 2009 als gecertificeerd medisch instrument op de markt hopen te kunnen brengen.

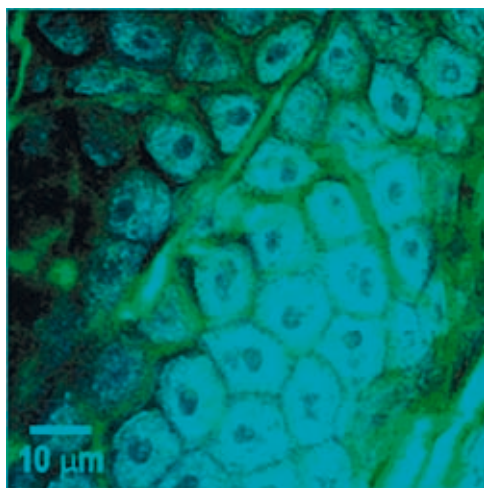


Figuur 14: Voorbeeld van een gemeten DPS-spectrum aan longweefsel met een vergelijking met de analytische modellering. Meting en wiskundige beschrijving ontlopen elkaar niet meer dan tweemaal de meetruis.

De toekomst

Inmiddels wordt er ook hard gewerkt aan de toekomst. Nieuwe technologie schept nieuwe mogelijkheden voor optische diagnostiek en therapie in een klinische omgeving. De ontwikkeling van nieuwe technologie vindt echter veelal buiten het ziekenhuis plaats. Het is een voortdurende uitdaging om potentieel waardevolle nieuwe optische technologie vroeg te herkennen, goede samenwerkingsverbanden op te zetten en gezamenlijk het nieuwe veld te verkennen. Een aantal projecten in deze sector loopt op dit moment:

Aan de diagnostische kant wordt gewerkt aan nieuwe *imaging* technieken. Met prof. Hans Gerritsen van het Debye Instituut onderzoeken we de mogelijkheden van het gebruik van lasers met zeer korte pulsen voor diagnostiek. In een vijfjarig FOM-project hebben we gezamenlijk onderzocht of het mogelijk was deze techniek in levend weefsel te gebruiken. De inhoud van het proefschrift van de gezamenlijke promovendus Jonathan Palero leverde een schat aan nieuwe inzichten op. Dit was de aanleiding om een groot nieuw project te starten samen met Philips Research, waarbij we deze technologie verder richting kliniek gaan uitbouwen. Dit gaan we doen met twee nieuwe promovendi en een poastdoc. Einddoel is een systeem voor niet-lineaire spectrale *imaging* via een biopsienaald diep in het weefsel. Ook hier moet heel de mens haalbaar zijn.

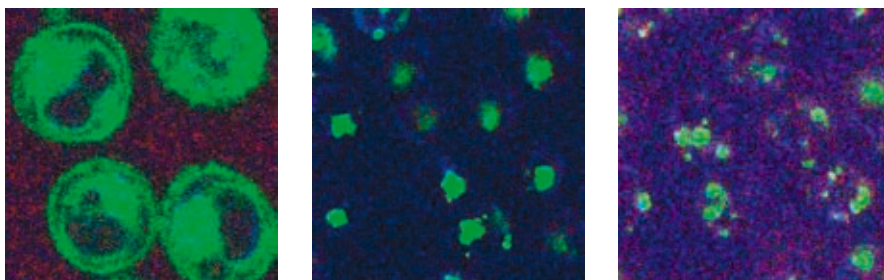


Figuur 15: Fluorescentiebeeld opgenomen op enige diepte in de huid van een levende muis met een niet-lineaire microscoop.

Om invasieve optische metingen met glasvezels nog minder invasief te maken werken we samen met prof. Dankelman uit Delft en de firma Deam aan flexibele stuurbare optische katheters. Een van de toepassingen die we daar mee op het oog hebben is het opsporen van lymfkliermetastasen met behulp van fluorescentiespectroscopie. Dit gebeurt in het kader van het MUSIS-project o.l.v. prof. Löwik uit Leiden.

Ook aan de therapiekant lopen tal van nieuwe ontwikkelingen. Voor een aantal toepassingen van PDT lijkt het gunstig om de behandeling over een lange tijd uit te smeren. Daarmee zou een effectiever therapeutisch effect bereikt worden met minder bijwerkingen. Voor oppervlakkige toepassingen is dat relatief eenvoudig uit te voeren, maar voor inwendige belichtingen zoals bij hersentumoren is dat nu niet mogelijk. Samen met prof. French en zijn groep van de Technische Universiteit Delft werken we aan implanteerbare optica die draadloos kan worden geactiveerd. De promovendi Floor van Zaanen en Devendiran Subbaiyan werken aan dit project dat gefinancierd wordt in het kader van het HST-klein programma.

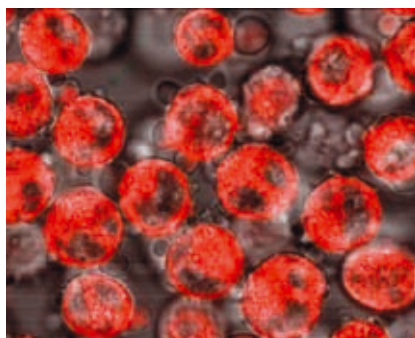
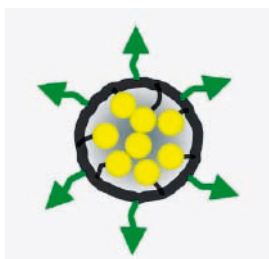
De grootste doorbraak die op ons ligt te wachten voor de PDT is de ontwikkeling van betere fotosensibilisatoren. Op dit moment maken we gebruik van stoffen die beschikbaar zijn gekomen op grond van de geschetste historische ontwikkelingen,



Figuur 16: Ophoping (fluorescentie) van de fotosensibilisator chlorine e6 in cellen. Links de ongeconjugeerde sensibilisator, in het midden en rechts cellen geïncubeerd met de fotosensibilisator geconjugeerd met een somatostatine-analoon; in het midden cellen met verhoogde receptor activiteit, rechts met sterk verlaagde activiteit. In vergelijking tot de linkerbeelden is de koppeling van de geconjugeerde sensibilisator (midden) veel specifiek geconcentreerd in bepaalde delen van de cellen. Bovendien is de hoeveelheid die wordt opgenomen sterk verminderd in cellen met een verlaagde expressie van de receptor (rechts).

zonder specifiek plan. De ontwikkelingen in de moleculaire wetenschappen stellen ons echter in staat strategieën te schetsen waarbij het lichtgevoelige medicijn zich heel specifiek koppelt aan heel specifieke locaties in specifieke cellen. Hiermee kunnen we de bijwerkingen en de randschade van PDT drastisch verminderen zonder afbreuk te doen aan de effectiviteit. Een voorbeeld daarvan wordt op dit moment ontwikkeld door Dominic Robinson en zijn postdoc Slavka Kascakova. Samen met prof. Martin van Hagen en Dr Leo Hofland van de afdeling interne geneeskunde van het Erasmus MC wordt er gewerkt aan het uitrusten van fotosensibilisatormoleculen met een staart die door somatostatine-receptoren wordt herkend. Somatostatine-receptoren komen tot expressie in een aantal verschillende tumoren en bij cellen betrokken bij reumatische aandoeningen. Deze gemodificeerde fotosensibilisatoren worden selectief opgenomen in cellen waar deze receptoren geactiveerd zijn.

Een belangrijk veld dat nieuwe kansen biedt is de nanotechnologie, zowel voor diagnostische als voor therapeutische toepassingen. Zo bieden nanodeeltjes de mogelijkheid om grote hoeveelheden fotosensibilisator te verpakken. Bij gewone “onverpakte” fotosensibilisatoren hebben we het probleem dat de eigenschappen van deze moleculen sterk beïnvloed worden door hun omgeving. Ook de intracellulaire lokalisatie en farmacokinetiek hangen sterk af van deze omgevingseigenschappen. Daardoor zijn optische en therapeutische eigenschappen en lokalisatie en farmacokinetiek niet onafhankelijk van elkaar te manipuleren. Door de fotosensibilisator-



Figuur 17: Schematische weergave (links) van een nanodeeltje volgepakt met fotosensibilisator moleculen en aan de buitenkant voorzien van targetting ligands die er voor kunnen zorgen dat de pakketten op specifieke locaties in het lichaam worden afgeleverd. Rechts een microscopisch beeld waarin de opname van deze fluorescerende pakketten in levende cellen te zien is.

moleculen in nanodeeltjes te plaatsen schermen we ze af van hun omgeving. Met de hierboven genoemde moleculaire koppelingsstrategieën is het mogelijk deze nano-medicijnpakketten te versturen naar specifieke bindingslocaties, onafhankelijk van hun inhoud. Op deze manier wordt het dan mogelijk deze grote hoeveelheden lichtgevoelige medicijnen op specifieke locaties in het lichaam te deponeren. Met dr. Manzoor Kuyakutty van het Centre for Nanoscience, Amrita Institute of Medical Science, India ontwikkelen we nieuwe *nano-packaging*- en *targetting*-technieken voor fotosensibilisatormoleculen.

Tot slot

Ik hoop U duidelijk gemaakt te hebben wat voor ongekende mogelijkheden licht in de geneeskunde heeft; wat we nu al kunnen en wat er in de toekomst mogelijk zal worden. Ik hoop dat ik U ook enig inzicht heb kunnen verschaffen in de uitdagingen die er liggen, niet alleen op het gebied van wetenschap en financiering, maar vooral op het gebied van de multidisciplinaire samenwerking.

Zonder de bijdragen van velen zou ik hier vandaag dan ook niet gestaan hebben.

Ik dank het College van bestuur van de Erasmus Universiteit, de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, de decaan professor Pols en het bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit voor het oprichten van de bijzondere leerstoel Fotodynamische Therapie en het in mij gestelde vertrouwen tot uiting gebracht in deze benoeming.

Daarnaast gaat mijn dank uit naar Peter Levendag, hoofd van de afdeling Radiotherapie. Peter, ik dank je voor de ruimte en het vertrouwen dat ik heb gekregen om deze onderzoeksgroep vorm te geven en voor de steun die ik van je heb gehad bij het opzetten van het **CODT** en het beginnen van een eigen bedrijf, Luminostix. Je kiest ervoor om het onderzoek binnen je afdeling niet alleen op de *main stream* Radiotherapie te richten, maar de breedte in te gaan en ruimte te geven aan onderzoeksgroepen met verschillende technologische oriëntaties binnen de oncologie. Dit getuigt mijns inziens van een groot inzicht.

Vervolgens zijn er nog twee personen die een belangrijke invloed op mijn carrière hebben gehad: Martin van Gemert en Willem Star. Martin, jij hebt mij het lichtend pad van de lasers in de geneeskunde getoond en laten zien hoe boeiend, inspirerend en ongelooflijk stimulerend het is om als fysicus in een ziekenhuis rond te lopen en met je onderzoek dichtbij de patiënt te blijven. Willem, in 1997 tipte je me dat er een vacature ging komen op de Daniel den Hoedkliniek. Ik heb daarop enthousiast gereageerd, de baan gekregen en er nooit spijt van gehad. Ik heb nog een aantal jaren zeer prettig met je samengewerkt. Ik vond het een hele eer om in je voetsporen te mogen treden en ik denk dat ik vandaag mag concluderen dat ik je niet heb teleurgesteld.

Gerwin Puppels, prof. Martino Neumann, prof. Wolter Oosterhuis en Frank van Vliet dank ik voor de geweldige samenwerking bij het opzetten van het **CODT**. Dankzij uitstekend teamwerk hebben we de biomedische optica in het Erasmus MC op de kaart kunnen zetten. We hebben financiële steun van de raad van Bestuur en fantastische nieuwe huisvesting weten te verwezenlijken. Frank, naar jou gaat mijn speciale bewondering uit. Jouw niet aflatende energie en ongebreidelde non-conventionaliteit breekt door elke verdediging heen en maakt het onmogelijke mogelijk. Een *Change Agent* pur sang!

Zoals gezegd is dit een zeer multidisciplinaire branche en mijn dank gaat uit naar allen die aan het werk van de afgelopen jaren hebben bijgedragen. Ik wil hierbij speciaal noemen dr. Bing Tan van het Anthonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam. Jan Roodenburg en Max Witjes van het UMCG, Joachim Aerts van het Amphia ziekenhuis in Breda, Ellen de Haas, Martin van Hagen en Marjan Menke van het Erasmus MC.

Ik dank Wouter Sjoerdsma en Malcolm Begemann voor een boeiende en inspirerende samenwerking bij het opzetten van *Luminostix b.v.* Succesvolle ontwikkeling van een nieuwe klinische techniek leidt niet automatisch tot enthousiasme bij de industrie. Samen hebben we besloten ons daar niets van aan te trekken en zelf een onderneming op te zetten. We zijn een fantastisch team!

Een ander fantastisch team aan welke ik mijn dank uitspreek wordt gevormd door de medewerkers van het **CODT**. In het bijzonder wil ik hier noemen Arjen Amelink, Riëtte de Bruijn, Bastiaan Kruijt, Angélique van der Ploeg, Dominic Robinson en Robert van Veen, die bijna net zo lang of langer als ik in de groep werken. Dankzij jullie inzet, geweldige onderlinge collegialiteit maar vooral jullie persoonlijke groei hebben we kunnen bereiken waar we vandaag staan.

En ten slotte dank ik Marina. Lieverd, je bent een enorme verrijking van mijn leven. Ik dank je voor je geduld de afgelopen maanden. Ik hoop dat je net zoveel geniet van deze dag als ik en dat ik nog lang 's avonds na weer een hectische maar enerverende werkdag op de bank met jou tot rust mag komen.

Ik heb gezegd!

Referenties

- ¹ Tappeiner H., Jesionek H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen *Munch. Med. Wschr.* - 1903. **50**:2042-2044.
- ² Jesionek H., Tappeiner H. Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluoreszierenden Stoffen // *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1905. **82**:223-226.
- ³ Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood *CR Soc. Biol.* 1924. **91**:1423-1424
- ⁴ Auler H., Banzer G. Untersuchung uber die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren *Z. Krebsforsch.* 1942. **53S**: 65-68.
- ⁵ Rasmussen D.S., Ward G.E., Figge F.H.J. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin *Cancer.* 1955. **1**:78-81
- ⁶ Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection *J. Nat. Cancer Inst.* 1961. **26**:1-8.
- ⁷ Gregorie H.B., Horger E.O., Ward J.L. et al. Hematoporphyrin-derivative fluorescence in malignant neoplasms *Ann. Surg.* 1968. **167**:820-828
- ⁸ Lipson R.L., Gray M.J., Baldes E.J. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer *Proceedings 9-th International Cancer Congress.* -Tokyo, Japan, 1966. - pp. 393
- ⁹ Dougherty T.J. Photodynamic therapy - new approaches *Seminars in Surgical Oncology.* 1989. **5**: 6-16.
- ¹⁰ Hayata Y., Kato H., Konaka C. et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of lung cancer *Chest.* 1982. **81**: 269-277
- ¹¹ King, Man, Leriche, Amy, Profio, Doiron. Fluorescence bronchoscopy in the localization of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982. **49**: 777-782
- ¹² Andersson, Montan, Persson, Svanberg, Tapper, Karlsson. Fluorescence endoscopy instrumentation for improved tissue characterization. *Med Phys* 1987. **14**: 633-636
- ¹³ Lam, Palcic, McLean, Hung, Korbelik, Profio. Detection of early lung cancer using low dose photofrin II. *Chest* 1990. **97**: 333-337
- ¹⁴ Lam, Kennedy, Unger, Miller, Gelmont, Rusch, Gipe, Howard, Leriche, Coldman, Gaxdar. Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy. *Chest* 1998. **113**: 696-702.
- ¹⁵ Chance B, Cohen P, Jobsis F, Schoener B. Localized Fluorometry of Oxidation-Reduction States of Intracellular Pyridine Nucleotide in Brain and Kidney Cortex of the Anesthetized Rat. *Science.* 1962. **136**:(3513):325.
- ¹⁶ Tonn JC, Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg.* 2008. **55**:20-26

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0663-7

