

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25831> holds various files of this Leiden University dissertation.

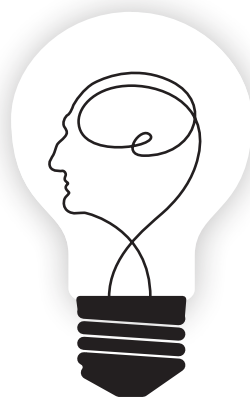
Author: Nabuurs, Rob Johannes Antonius

Title: Molecular neuroimaging of Alzheimer's disease

Issue Date: 2014-05-28

Appendices

- I Building blocks for polyfluorinated bis-styrylbenzenes
- II Samenvatting
- III Dankwoord
- IV Curriculum vitae
- V Publication list



Dankwoord

Terwijl je jezelf steeds dieper ingraaft in je eigen onderzoek, leer je het meest van de mensen die af en toe vanaf een berg zand met je mee kijken. Dank aan allen die op welke wijze dan ook hebben bijgedragen aan deze promotie en de tijd eromheen.

Prof.dr. M.A. van Buchem; Beste Mark, met jouw onbegrensde nieuwsgierigheid om bruggen te bouwen tussen onderwerpen danwel mensen vormde Boston een onmisbare avontuurlijke start van mijn promotie, zowel op persoonlijk als op onderzoeksgebied. Jouw manier om grootst te durven denken mét oog voor detail inspireert om wilde plannen om te zetten tot daden. Dat je hierbij tevens ruimte laat voor de ander om te groeien erop vertrouwend dat dit juist eenieders gedrevenheid ten goede komt, is een bijzondere zeldzame eigenschap die het nastreven waard is.

Ir.dr. L. van der Weerd; Beste Louise, als co-promotor wist jij je feilloos mijn ongebreidelde enthousiasme te kanaliseren en vormde je één van de belangrijkste pijlers van dit proefschrift. Jouw persoonlijkheid, kennis en kunde waren een belangrijke steun tijdens de uiteenlopende uitdagingen van dit project. Dank voor de wetenschappelijke ruimte die je me hebt gegeven, alsmede het tijdig inperken hiervan.

Prof.dr. E.C. Klasen, prof.dr. P.C.W. Hogendoorn; “The job of an educator is to teach students to see vitality in themselves” by Joseph Campbell says it all, waarvoor dank.

Prof.dr. A.G. Webb; Dear Andrew, je inburgering is voltooid, alhoewel je je verhuuld onder ‘t Nederlands motto “doe maar normaal dan doe je gek genoeg” ben je een onmisbare spil in resonantieland en verbaas je me telkens weer met simpele oplossingen voor complexe problemen.

Prof.dr. S.M. van der Maarel, professor H.J. Tanke; Dank voor de ruimte die ik kreeg om binnen en met jullie afdeling te werken.

Many thanks to Brian Bacsikai, Matthew Frosch, Steve Greenberg, Anna Moore and Mike McMahon for a great and meaningful time in Boston and Baltimore.

Dear Brian, the way your research group and lab is run made me feel right at home every time, and sets an inspiring example that gained my deepest respect.

Collega's van de radiologie, humane genetica en het Gorter Centrum; Niet alleen voor de nodige wetenschappelijke kritische noten, maar vooral, dank voor alle behulpzaamheid en gezelligheid.

Sanneke, Jasper, Daan, Sara, Kim, Mick, Brigit, Maaïke, Ernst, Maarten, Dana en Egbert; Intra- en extracurriculaire beslommingen, alles passeerde de revue om voorzien van jullie reflectie en projectie menig euvel te verhelpen zonder een lach te schuwen.

Elmi, Pauline, Marjo; De onmisbare schakel voor velen, zo ook voor mij; behulpzaam, betrokken en relativerend, en dat alles altijd met een lach!

Ingrid, Frans, Peter, Corry, Annelies; Dank voor jullie kennis en kunde om gezamenlijk de oplossingen te maken en vast te leggen, het liefst onder het genot van een grap, een grol en een dropje.

Fons, Kees, Karthick, Liesbeth en het LIC; Geen resonantie op het Gorlaeus zonder jullie, dank voor jullie eindeloze geduld!

Remco en Sjoerd; Dank voor jullie pathologische blik leidend tot onweerlegbare correlaties.

Bert en Geert; Geen barrière moeilijker dan het venijn van het brein hetgeen een boeiende en vruchtbare samenwerking op heeft geleverd.

Varsha, Mark, Thanos en Bert; Dank voor de (ver)b(l)indende chemie.

Vrienden van St. Hubert e.o., Heeren van Elschendael, Bostonians, RT54, clubgenoten, Van Leeuwen's, Roefjes, (oud)huisgenoten, Vincent, Bart F, Emile et al.; Dank voor jullie vriendschap en bijdrage in de vorm van de broodnodige afleiding in welke vorm dan ook.

Paranimf Maarten; Mister CCLB, geen sugar rush, maar pure aSpartaan van het begin tot aan het einde. Resonerend op jouw resting state met een haarscherpe humoreuze relativering wist je vaak alle veldlijnen weer de juiste richting in te duwen. Fijn om je aan mijn zijde te hebben!

Paranimf David; Davidemus, not your regular kind of guy, vanaf de eerste Beantown bitterbal was any limit far beyond the sky. Met jouw credo 'Niet mokken maar boven de A4 wokken' kwamen we immer uit en in dezelfde schuit. Wetenschap wellicht de rode draad en vriendschap opzoekers de kabel, maar in de ether immer de gedeelde spanning voor een nieuw onmogelijk avontuur.

Bram en Katarina, Christine en Jaap; See one, do one, teach one, als jullie kleine broertje ontdekte ik de wereld deels door jullie ogen en nog steeds laat ik mij leiden door af te kijken van jullie beiden. Dank voor jullie steun en vertrouwen. First there were three, and soon there will be three again!

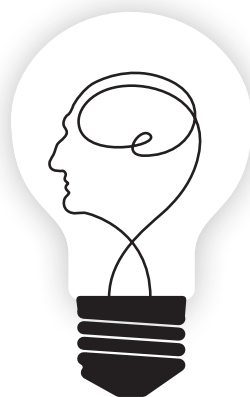
Ons mam en ons pap; Rustig kijkend van de zijkant slaan jullie mij al jaren gade en weten vaak beter dan ik mijn richting. Klaarstaand voor in het geval dat, laten jullie mijzelf alles ontdekken in de wetenschap dat er altijd een veilig thuis is, vroeger al en nu nog steeds.

Anne; Samen gek en niets te gek... Dank voor je blinde steun en de ruimte die je me geeft.

Jouw onderzoek is nog maar net begonnen, *Pim*!

Appendices

- I Building blocks for polyfluorinated bis-styrylbenzenes
- II Samenvatting
- III Dankwoord
- IV Curriculum vitae
- V Publication list



Curriculum vitae

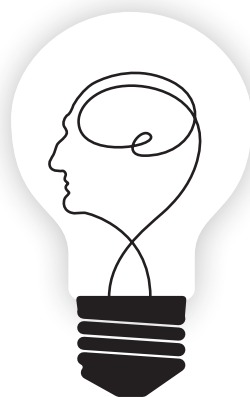
Rob Nabuurs was born on the August 19, 1981 in Nijmegen, the Netherlands, and spend his childhood in Sint Hubert. In 1999 he graduated from the Elzendaal College in Boxmeer with honours. After two years of studying Aerospace Engineering at the Technical University of Delft, he switched to the medical school of the Leiden University. He passed his propedeuse exam with honours, and participated in two Honours Classes of the Leiden University Medical Center (LUMC).

During his medical study he was awarded a research scholarship in the Excellent Student Program of the LUMC and as part of the program he started as a junior research student at the Neuroimaging Research Group led by prof.dr. M.A. van Buchem. Together they joined the Molecular Imaging group of the A. Martinos Institute for Neuroimaging, Massachusetts General Hospital (supervisor prof.dr. Anna Moore) to work on contrast agents that may enter the brain. During this year he expanded this research by starting a collaboration with the Alzheimer's Research Group, MassInstitute of Neurological Diseases (supervisor dr. Brian Bacskai). These combined experiences formed the foundation of the current thesis and after obtaining his doctorate degree in 2007 he started as a full time Ph.D. student working on this thesis at the LUMC.

In order to finish his medical degree he enrolled in his clinical rotations in 2011 ended in May 2013 with a final internship at the dept. of Neurosurgery of the Medical Center Haaglanden. In July 2013 he started as a radiologist in training at the LUMC. However drawn by his previous experiences in the field of neurosurgery he decided to change his career and as of April 1, 2014 he will start working as a resident (ANIOS) in the department of Neurosurgery at the Vrije Universiteit medical center (VUmc) in Amsterdam.

Appendices

- I Building blocks for polyfluorinated bis-styrylbenzenes
- II Samenvatting
- III Dankwoord
- IV Curriculum vitae
- V Publication list



Publication list

Nabuurs RJA, Thomas DL, Thornton JS, Lythgoe ML, van der Weerd L; *MRI of Animal models of brain disease* Essential Bioimaging Methods (2009) 1st edition, ch. 13.

van Rooden S, Maat-Schieman ML, **Nabuurs RJA**, van der Weerd L, van Duijn S, van Duinen SG, Natté R, van Buchem MA, van der Grond J; *Cerebral amyloidosis: post-mortem detection with human 7.0-T MR imaging system* Radiology (2009) 253(3):788-96

Nabuurs RJA, de Backer M, van der Weerd L, van Buchem MA; *MR-based molecular imaging of the brain: the next frontier* AJNR (2010) 31(9):1577-83

Fry BG, Winter K, Norman JA, Roelants K, **Nabuurs RJA**, van Osch MJ, Teeuwisse WM, van der Weerd L, McNaughtan JE, Kwok HF, Scheib H, Greisman L, Kochva E, Miller LJ, Gao F, Karas J, Scanlon D, Lin F, Kuruppu S, Shaw C, Wong L, Hodgson WC; *Functional and structural diversification of the Anguimorpha lizard venom system* Mol Cel Proteomics (2010) 9(11):2369-90

Nabuurs RJA, Hegeman I, Natté R, van Duinen S, van Buchem MA, van der Weerd L, Webb AG; *High field MRI of single histological slices using a inductively-coupled self-resonant microcoil: application to ex-vivo samples of patients with Alzheimer's disease* NMR Biomed (2011) 24(4):351-7

Nabuurs RJA, van Duijn S, van Rooden S, Maat-Schieman MLC, van Duinen SG, van Buchem MA, van der Weerd L, Natté R; *MRI artefacts in human brain tissue after prolonged formalin storage* Magn Reson Med (2011) 65(6):1750-58

Rutgers KS, **Nabuurs RJA**, Schenk GJ, Verrips T, van Duinen SG, Maat-Schieman MLC, van Buchem MA, de Boer AG, van der Maarel SM; *Transmigration of beta amyloid specific heavy chain antibody fragments across the in vitro blood-brain barrier* Neuroscience (2011) 190:37-42

Nabuurs RJA, Rutgers KS, Welling MM, Metaxas A, de Backer ME, Bacskaï BJ, van Buchem MA, van der Maarel SM, van der Weerd L; *In vivo detection of amyloid- β deposits using heavy chain antibody fragments* PLoS One (2012) 7(6):e38284

van Duijn S, **Nabuurs RJA**, van Duinen SG, Natté R, van Buchem MA, Alia A; *Longitudinal monitoring of sex-related in vivo metabolic changes in the brain of Alzheimer's disease transgenic mouse using magnetic resonance spectroscopy* J Alzheimers Dis (2013) 34(4):1051-9

Nabuurs RJA, Natté R, de Ronde F, Hegeman-Kleinn I, Dijkstra J, van Duinen SG, Webb AG, Rozemuller AJ, van Buchem MA, van der Weerd L; *MR Microscopy of human amyloid- β deposits: Characterization of parenchymal amyloid, diffuse plaques, and vascular amyloid.* J Alzheimers Dis (2013) 34(4):1037-49

Fry BG, Undheim AEB, Ali SA, Debono J, Scheib H, Ruder T, Jackson TNW, Morgenstern D, Cadwallader L, Whitehead D, **Nabuurs RJA**, van der Weerd L, Vidal N, Roelants K, Hendriks I, Gonzalez SP, Jones A, King GF, Antunes A, Sunagar K; *Squeezers and leaf-cutters: differential diversification and degeneration of the venom system in toxicoferan reptiles* Mol Cell Proteomics 2013

van Duijn S, **Nabuurs RJA**, van Duinen SG, Natté R; *Comparison of histological techniques to visualize iron in paraffin embedded brain tissue of patients with Alzheimer's disease* J Histochem Cytochem 2013

Welling MM, **Nabuurs RJA**, van der Weerd L; *Pathogens in chronic brain infections and amyloid deposits as a potential target for detecting early events in Alzheimer's disease* Alzheimers Dement 2014 (accepted)

Nabuurs RJA, Kapoerchan V, Metaxas A, de Jongh S, de Backer M, Welling MM, Jiskoot W, Windhorst A, Overkleef H, van Buchem MA, Overhandt M, van der Weerd L; *Polyfluorinated bis-styrylbenzene as amyloid- β plaque binding ligands* Bioorg Med Chem (accepted)

Publications in progress

Pratt JS, Kung M, **Nabuurs RJA**, Moore AV, Sorensen AG *Direct incubation of donor lymphocytes with ferumoxides labels monocytes and B cells* (Submitted)

Muskulus M, Scheenstra AEH, **Nabuurs RJA**, Dijkstra J, van der Weerd L, Verduyn-Lunel S; *The generalized Moore-Rayleigh test* (Submitted)

Cohen D, **Nabuurs RJA**, Steup-Beekman GM, Versluis MJ, Emmer BJ, Zandbergen M, Luyendijk J, van Buchem MA, Allaart CF, Wolterbeek R, Bruijn JA, van Duinen SG, Huizinga TWJ, Bajema IM; *Complement in neuropsychiatric SLE links antibodies to thrombo-ischemia* (Submitted)

Nabuurs RJA, van Rooden S, van Duijn S, Versluis MJ, Emmer BJ, Liem MK, Milles JR, Webb AG, Frosch MP, van Duinen SG, van der Weerd L, Natté R, van der Grond J, van Buchem *Detection of cortical changes in Alzheimer's disease at ultra-high field MRI* (Submitted)

Nabuurs RJA, Kapoerchan V, Metaxas A, Hafjit S, de Backer M, Welling MM, Jiskoot W, Windhorst A, Overkleef H, van Buchem MA, Overhandt M, van der Weerd L; *Bis-pyridylethenylbenzenes as novel backbone for amyloid- β binding compounds* (Submitted)

Nabuurs RJA, Welling MM, van Buchem MA, van der Weerd L, de Boer AG, Schenk GJ; *In vivo targeted tumor-uptake using CRM197* (in preparation)

Van Duijn S, **Nabuurs RJA**, van Duinen SG, Natté R; *Distribution of cortical iron and myelin in Alzheimer's disease patients* (in preparation)

Rotman M, Welling MW, Bunschoten A, de Backer ME, Rip J, **Nabuurs RJA**, Gaillard PJ, van Buchem MA, van der Maarel SM, van der Weerd L; *Optimized delivery of an anti-amyloid VHH-2H heavy chain antibody fragment to the mouse brain* (in preparation)

Patents

Van der Weerd L, **Nabuurs RJA**, Kapoerchan V, Overhand M, van Buchem MA. *¹⁸F and ¹⁹F based amyloid tracers and their applications* (patent filed)

Abstracts

Pham W, **Nabuurs RJA**, van Buchem MA, Moore A; *Design and synthesis of novel myristoylated polyarginine peptides for in vivo molecular neuroimaging*. Proceedings of the 14th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance Imaging, Seattle 2006, p.369

Nabuurs RJA, van Duijn S, Milles JR, van Rooden S, van der Grond J, Reiber JH, van Buchem MA, van der Weerd L; *High resolution T2* and Phase contrast of human AD brain tissue at 9.4 T: a structural comparison* Proceedings of the 16th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance Imaging, Toronto 2008

Nabuurs RJA, Webb AG, van der Weerd L; *MRI of a Single Histological Slice Using Inductively Coupled Self-resonant Microcoils* World Molecular Imaging Meeting, Montreal 2009 (oral presentation)

Nabuurs RJA, Versluis MJ, van Duijn S, van Duinen SG, Webb AG, van Buchem MA, van der Weerd L; *Effects of A β deposits in ex vivo human brains on MRI as a function of spatial resolution* International Conference on Alzheimer's Disease, Hawaii 2010

Nabuurs RJA, Rutgers KS, Welling MM, de Backer ME, van Buchem MA, van der Maarel SM, van der Weerd L; *In vivo use of fluorescently and radiolabeled single chain antibody fragments for the detection of A β in an Alzheimer's disease mouse model* World Molecular Imaging Meeting, Kyoto 2010

Nabuurs RJA, Que I, Chan A, Ma G, Löwik CWGM, van der Weerd L; *In vivo NIR imaging of amyloid- β deposits in APP-PS1 mice: a spatial-temporal and lifetime profile of AOI987* World Molecular Imaging Meeting, Kyoto 2010

Nabuurs RJA, Rutgers KS, Metaxas A, Welling MM, Metaxas A, Bacskai BJ, de Backer ME, van Buchem MA, van der Maarel SM, van der Weerd L; *In vivo detection of amyloid- β deposits using heavy chain antibody fragments* European Molecular Imaging Meeting, Leiden 2011
