



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Hersenactiviteit in beeld

Rombouts, S.A.R.B.

### Citation

Rombouts, S. A. R. B. (2011). *Hersenactiviteit in beeld*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19608>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19608>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. S.A.R.B. Rombouts

# Hersenactiviteit in beeld



Universiteit Leiden

# Hersenactiviteit in beeld

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. S.A.R.B. Rombouts

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van

Methods of Cognitieve Neuroimaging

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 1 april 2011



Universiteit Leiden



*Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,*

In onze hersenen bevinden zich 100 miljard zenuwcellen. Deze zenuwcellen worden ook neuronen genoemd. Neuronen zijn aan elkaar verbonden via zenuwuitlopers. Het aantal verbindingspunten tussen neuronen wordt geschat op meer dan 100 biljoen, dat is een 1 met 14 nullen.

Al deze neuronen staan dus direct of indirect met elkaar in verbinding via een zeer complex netwerk. De neuronen communiceren binnen dit netwerk met elektrische en chemische signaaloverdracht. Dit is de basis van de hersenactiviteit om het lichaam aan te sturen en te denken en te leren.

In dit netwerk bestaat permanent een interacterend samenspel van neuronale activiteit. Waar in de hersenen veel activiteit is, en welke hersengebieden sterk met elkaar communiceren, hangt af van de toestand waarin we verkeren. Zo is uw hersenactiviteit terwijl u naar deze oratie luistert, anders dan uw hersenactiviteit tijdens de receptie na afloop, waar u bijvoorbeeld herinneringen ophaalt met oude bekenden, en wellicht de minder goede eigenschappen van de orator schaterlachend op een rijtje zet.

Hersenactiviteit wordt onderzocht binnen de hersenwetenschap. In de hersenwetenschap willen we beter begrijpen hoe onze hersenen werken en hoe hersenfuncties veranderen bij hersenaandoeningen.

Mijn verhaal gaat over de rol van cognitieve neuroimaging in de hersenwetenschap. Cognitieve neuroimaging is het vakgebied van het afbeelden van de hersenen met hersenscans, om vervolgens de structuur of dynamiek die zichtbaar is op de scan in relatie proberen te brengen met processen als denken en leren. Dit geldt zowel voor normaal functionerende hersenen als voor hersenaandoeningen.

Een belangrijk onderdeel van cognitieve neuroimaging is het afbeelden van hersenactiviteit. Ik zal u daarom met name vertellen over het vakgebied van de functionele MRI, afgekort tot fMRI. Dit is een scantechniek waarmee hersenactiviteit in beeld kan worden gebracht.

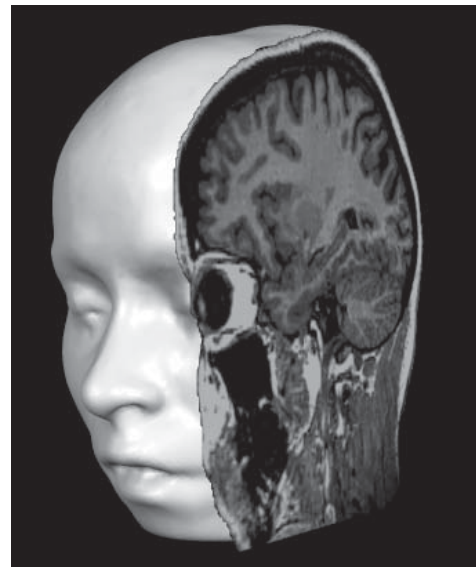
### **Magnetic resonance imaging (MRI)**

Laten we beginnen met MRI, een afkorting voor ‘magnetic resonance imaging’.

Met MRI worden waterstofprotonen afgebeeld en kan informatie over de directe omgeving van deze deeltjes verkregen worden. Als u niet bekend bent met MRI, is het natuurlijk niet helder wat dit betekent. In dat geval kan u onthouden dat we het menselijk lichaam in een magneetveld plaatsen, waarna we afbeeldingen kunnen maken van het inwendige van de mens.

MRI wordt gebruikt om alle delen van het lichaam af te beelden, maar vandaag spreken we alleen over de hersenen.

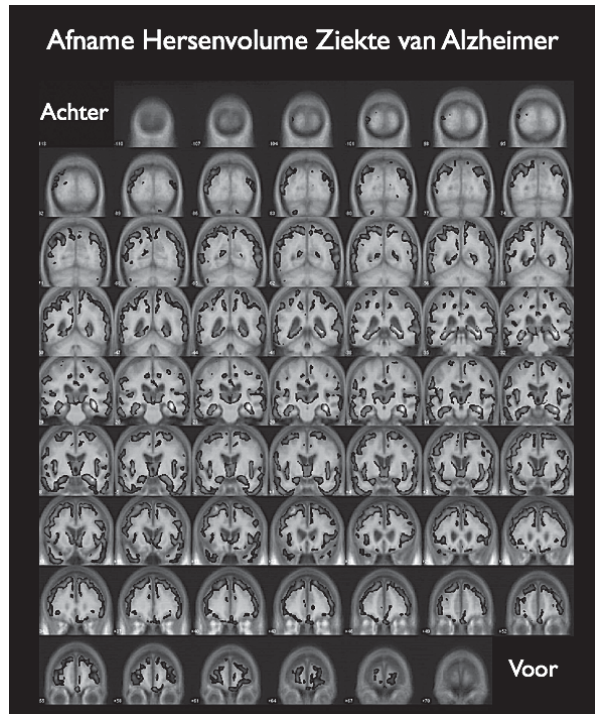
3



*Figuur 1*

In figuur 1 ziet u een MRI afbeelding van de hersenen. Vanaf eind jaren 70 is de MRI ontwikkeling voor het afbeelden van het menselijk lichaam in gang gezet. In de jaren 80 en 90 is dat in een stroomversnelling gekomen. Al lange tijd is de techniek niet meer weg te denken bij vele soorten patiëntenonderzoek, maar ook niet uit het vakgebied van de hersenwetenschappen.

Bij gezonde mensen maken we MRI-hersenscans om bijvoorbeeld de anatomie van de hersenen te begrijpen en te onderzoeken hoe de hersenstructuur verandert met leeftijd. Bij patiënten met een mogelijke aandoening van de hersenen, wordt MRI ingezet voor diagnostiek of het volgen van de effecten van een behandeling.



*Figuur 2:* Karas, Burton, Rombouts, Van Schijndel, O'Brien, Scheltens, McKeith, Ballard, Barkhof. Neuroimage 2003.

We kunnen met MRI-scans de hersenstructuur van individuele patiënten onderzoeken, maar we kunnen ook onderzoeken wat er gemiddeld verandert in een groep patiënten. Dit levert vaak belangrijke inzichten op over een ziekte. In figuur 2 ziet u het resultaat van een onderzoek dat is gedaan in het VUMC, waarin ik heb samen gewerkt met Philip Scheltens, Frederik Barkhof, Giorgos Karas en anderen op dit onderwerp.

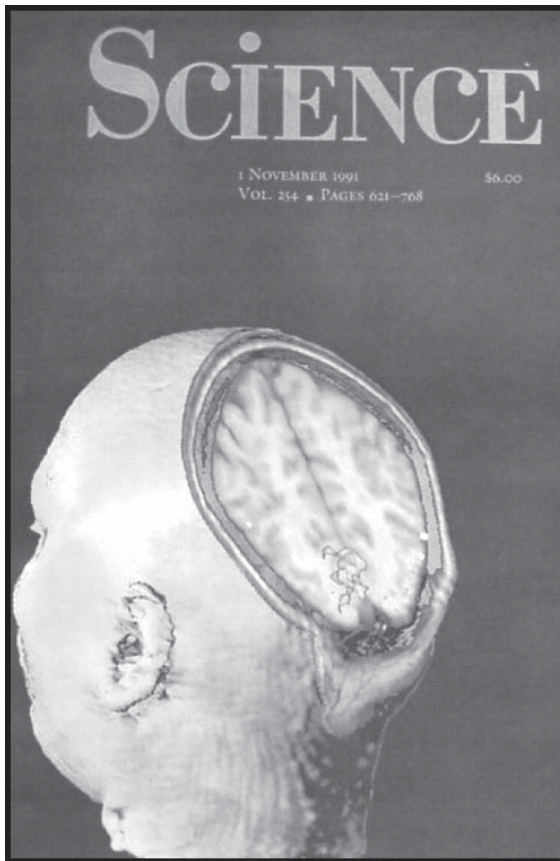
In de figuur zien we hersenplakken, gezien vanaf de richting recht voor het gezicht. Links bovenin ziet u een verticale hersendoorsnede achterin het hoofd. Van links bovenin naar rechts onderin gaan we in stappen van drie millimeter tot we voorin het hoofd zijn aangekomen.

Er is te zien welke hersengebieden kleiner worden en gedeeltelijk verdwijnen bij de ziekte van Alzheimer. De contrasten geven aan hoe ernstig de mate van aantasting van de hersenen is: lichtgekleurd is het ergst, donker is minder erg. De structuur die het lichtst kleurt, waar dus de verwoesting het ernstigst is, is de hippocampus. Deze is belangrijk voor het geheugen, een functie die met name is aangedaan bij de ziekte van Alzheimer.

### Functionele MRI

We hebben nu een voorbeeld gezien van wat we met MRI kunnen in het hersenonderzoek. Maar zoals ik al aangaf, kunnen we MRI ook gebruiken voor het afbeelden van hersenactiviteit.

Sinds 1890 is bekend dat hersenactiviteit gekoppeld is aan bloedstroom en zuurstofconcentraties in de hersenen. Als we bijvoorbeeld iets waarnemen en het vervolgens in ons geheugen opslaan, wordt een aantal hersengebieden actiever. Ter plekke neemt de bloedstroom in deze hersengebieden toe, en dit gaat samen met een verandering in zuurstofconcentratie.



Figuur 3: Belliveau et al., Science 1991.

In 1991 bleek voor het eerst dat het mogelijk is om met een MRI-scan ook een afbeelding te maken van deze hersenactiviteit (figuur 3).

We noemen dat fMRI, of functionele MRI. In het onderzoek in 1991 werd nog een contrastmiddel ingespoten om de hersenactiviteit zichtbaar te maken. Een jaar later bleek dat dat niet nodig is. Het zichtbaar maken van hersenactiviteit kan zonder het inspuiten van een contrastmiddel omdat we

bepaalde type MRI-scans gevoelig kunnen maken voor zuurstofconcentraties in het bloed. Zoals gezegd veranderen deze concentraties op plaatsen waar hersenactiviteit verandert.

Tot deze revolutionaire ontdekking van fMRI was het afbeelden of aflezen van hersenactiviteit alleen mogelijk geweest met andere technieken, waaraan, zoals aan elke techniek, een aantal nadelen en beperkingen zaten. fMRI neemt een aantal van deze nadelen weg en biedt meerwaarde ten opzichte van die andere technieken.

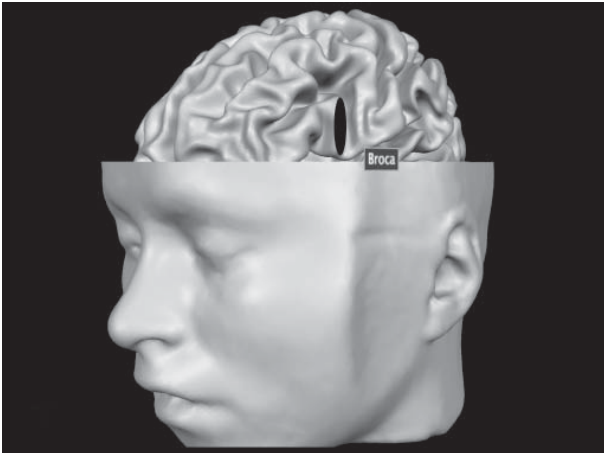
Twee van die andere technieken zijn PET en EEG.

PET is een afkorting van *positron emission tomography*. Echter, PET is belastend omdat een radioactief middel in het lichaam wordt geïnjecteerd. Ook kunnen we met fMRI de locatie en snelheid van hersenactiviteit beter bepalen. De aanzienlijk lagere kosten van fMRI en het feit dat MRI-scanners op veel grotere schaal beschikbaar zijn dan PET-scanners, hebben er ook aan bijgedragen dat PET-scans die ook met fMRI kunnen worden uitgevoerd, niet meer worden gemaakt. Thans concentreert de PET-techniek zich op de vele bijzondere PET-toepassingen welke met fMRI niet mogelijk zijn.

Met EEG, wat staat voor electro-encephalogram, worden elektroden op de hoofdhuid geplaatst. Hiermee worden grafieken uitgelezen die een afspiegeling van de elektrische activiteit in de hersenen zijn. De meerwaarde van fMRI ten opzichte van EEG is met name de lokalisatie van de activiteit in de hersenen: met fMRI maken we een afbeelding van de hersenen, wat met EEG niet mogelijk is.

Net als met PET-onderzoek, geldt ook voor EEG dat per onderzoek een afweging wordt gemaakt welke vragen het beste met welke techniek kunnen worden bestudeerd. Soms worden verschillende technieken gecombineerd en steeds vaker blijkt dat deze combinatie aanvullende informatie op kan leveren in het onderzoek naar hersenfuncties.

Dit was een korte uitstap naar twee andere methoden om hersenfuncties te onderzoeken, de PET en de EEG. Laten we terug gaan naar FMRI.



*Figuur 4: Broca (hersengebied in zwart aangegeven).*

In figuur 4 ziet u een FMRI voorbeeld van een hersengebied dat actiever wordt als we woorden bedenken. Dit wordt het gebied van Broca genoemd en is essentieel voor taal. Het werkt als volgt: mensen liggen in de MRI-scanner en zien verschillende letters en bedenken woorden die beginnen met de getoonde letter.

Doorlopend worden FMRI-scans gemaakt tijdens woorden bedenken en tijdens een controleconditie. De hersengebieden waar de activiteit toeneemt tijdens het woorden bedenken, waar dus de zuurstofconcentratie verandert, hetgeen samen gaat met een andere signaalintensiteit op de MRI-scan, worden met kleur aangegeven na een serie beeldanalyses en statistische bewerkingen.

De analyses om tot deze afbeelding te komen zijn niet eenvoudig, en zijn een onderzoeksveld op zich. Gelukkig zijn er enkele uitstekende onderzoeksgroepen die standaarden hiervoor heb-

ben ontwikkeld en deze gratis beschikbaar stellen voor wetenschap en onderwijs. Hierdoor kunnen wereldwijd wetenschappers gestandaardiseerd hun hersenscans analyseren.

Dit plaatje (figuur 4) is een voorbeeld van een eenvoudig FMRI-experiment. De hoeveelheid verschillende taken die mensen kunnen uitvoeren in de scanner, van eenvoudig tot complex, is groot.

Deze ontwikkeling van FMRI bleek revolutionair voor veel hersenonderzoek. We kregen een belangrijk middel in handen om te onderzoeken hoe de hersenen werken, hoe de hersenen zich ontwikkelen van jong naar oud, en om psychiatrische en neurologische ziektes te onderzoeken.

#### *FMRI: Ons onderzoek*

Zo hebben wij zelf destijds in het Alzheimer Centrum in Amsterdam in een serie artikelen aangetoond hoe de hersenactiviteit verandert bij de ziekte van Alzheimer. Wij vonden een afname van activiteit in verschillende hersengebieden. Maar wij vonden ook dat delen van de hersenen vooral trager in plaats van minder geactiveerd werden.

En we vonden nog iets opmerkelijks. Er zijn ook gebieden in de hersenen die zich tegengesteld aan de rest gedragen. Deze zijn heel actief tijdens rust, en worden juist minder actief tijdens een taak. Dit zien we bij gezonde hersenen en dit netwerk wordt het 'default mode netwerk' genoemd. Wij hebben aangetoond dat bij dementie deze zogenaamde de-activatie minder sterk of zelfs afwezig is.

Bij dit onderzoek hebben we altijd het ultieme doel voor ogen gehouden: kan FMRI ooit worden gebruikt om in een vroeg stadium van dementie een verandering in hersenactiviteit te ontdekken, voordat hersenvolume zichtbaar verdwijnt, zoals u heeft kunnen zien in figuur 2? Als dat zou kunnen, hebben we met FMRI extra gereedschap voor vroegdiagnostiek van dementie.



Een andere belangrijke toepassing leek ook bereikbaar: het onderzoeken van de effecten van medicijnen op hersenactiviteit. Vanzelfsprekend is het van groot belang dat al tijdens de ontwikkelfase van een medicijn, zo goed mogelijk begrepen wordt hoe een geneesmiddel werkt op de hersenen. FMRI leek en lijkt nog steeds bij uitstek een manier om ook voor dat type onderzoek te worden ontwikkeld. Hoe eerder in de ontwikkelingsfase van een geneesmiddel een dergelijke techniek kan worden ingezet, hoe groter de kans dat dit leidt tot goedkopere en betere medicijnen.

Zover zijn we nog niet, maar het blijkt wel degelijk mogelijk om de effecten van medicijnen te meten met FMRI, en vast te stellen waar in de hersenen een geneesmiddel de functie beïnvloedt. Zoals in dit onderzoek bij patiënten met dementie.



*Figuur 5: Goekoop, Barkhof, Scheltens, Rombouts. Brain 2006.*

Op deze afbeelding (figuur 5) ziet u een MRI-scan met daarin met een witte stip aangegeven het hersengebied waar een geneesmiddel, dat wordt voorgeschreven aan patiënten met de ziekte van Alzheimer, de hersenactiviteit tijdens een geheugentaak laat toenemen.

Mogelijk herkent u deze structuur weer: het is de hippocampus, belangrijk voor de werking van het geheugen. Blijkbaar zorgt dit geneesmiddel ervoor dat in ieder geval gemiddeld bij deze patiënten de oorspronkelijke, met dementie samengaan- de, te lage hersenactiviteit, weer toeneemt.

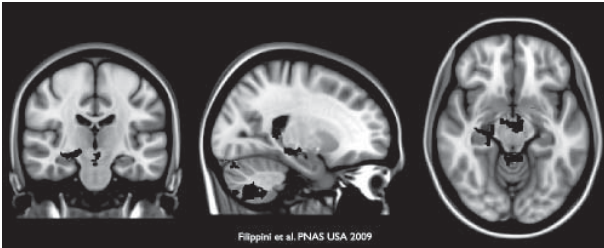
Zo begrijpen we meer van het werkingsmechanisme van dit middel in de hersenen van dementiepatiënten.

### Combineer MRI en FMRI

Ik heb u tot nu toe verteld over MRI-scans voor de structuur en FMRI-scans voor de activiteit van de hersenen. En ik heb een aantal voorbeelden gegeven van dementiestudies waarin deze technieken worden gebruikt. Er is nog een derde methode waarmee we de grote zenuwverbindingen tussen hersengebieden af kunnen beelden.

Deze drie methoden leveren elk verschillende en aanvullende informatie. Om veranderingen in de hersenen samenhangend met leeftijd of ziekte zo volledig mogelijk te begrijpen, combineren we deze drie technieken. We willen begrijpen hoe de structuur van de hersenen verandert, wat er gebeurt met de verbindingen tussen hersengebieden, en met hersenactiviteit.

Vaak zien we bij veroudering of ziekte dat zowel hersenstructuur als activiteit verandert. Ook zien we regelmatig dat ook de hoeveelheid verbindingen van en naar deze structuur vermindert. Dit hebben we zelf aangetoond voor de hippocampus bij de ziekte van Alzheimer. Maar de relatie tussen structuur en functie kan complex zijn.



*Figuur 6*

In figuur 6 is het verschil in hersenactiviteit in zwart aangegeven tussen twee groepen gezonde dertigers in een onderzoek van Christian Beckmann en collega's in Oxford. De ene groep heeft een genetisch verhoogd risico om over tientallen jaren de ziekte van Alzheimer te krijgen. De andere groep heeft dat verhoogde risico niet.

8 Het blijkt dat hersenstructuren tussen die groepen niet verschillen. Prestaties op psychologische tests zijn ook niet verschillend. Maar FMRI laat zien dat in bepaalde gebieden de activiteit anders is bij de groep met het verhoogd risico: de hersenactiviteit is bij hen sterker.

Dus jonge mensen met een verhoogd risico om over tientallen jaren de ziekte van Alzheimer te krijgen, presteren hetzelfde op geheugentaken, hebben niet een zichtbaar verschillende hersenstructuur, maar laten wel een verhoogde hersenactiviteit zien. Dit illustreert de kracht van FMRI, omdat de techniek een verandering in de hersenen laat zien die op geen enkele andere manier met MRI en psychologisch onderzoek te vinden was.

Wat we hier zien betreft een groepsverschil, waarbij er ook een overlap is tussen de groepen. We kunnen dit dus niet bij individuen vast stellen. Maar het leert ons wel over genetische risico's en hersenfuncties. En het laat zien dat het niet uitgesloten is dat FMRI ons meer kan leren over het mechanisme van het ontstaan van de ziekte, en mogelijk iets kan betekenen voor vroegdiagnostiek van dementie.

### **Resting State FMRI**

Ik heb verteld hoe we met FMRI hersenactiviteit kunnen afbeelden. Ik heb u MRI-scans van hersenstructuur en hersenverbindingen laten zien. Deze technieken worden succesvol ingezet voor hersenonderzoek op verschillende terreinen.

De laatste jaren onderzoeken we niet alleen hersenactiviteit tijdens een taak, maar ook spontane fluctuaties in hersenactiviteit, oftewel FMRI tijdens rust. Wat is dat eigenlijk en hoe gaat dat in zijn werk?

De hersenen vertonen een voortdurende spontane activiteit met communicatie tussen neuronen, ook als we niet expliciet bezig zijn met het uitvoeren van een taak. Dit gebruikt relatief zeer veel energie. Laten we dit de rustenergie van de hersenen noemen. Als iets extra's van onze hersenen wordt gevraagd, zoals het oplossen van een vraagstuk, is de toename in het energiegebruik van de hersenen slechts een fractie van de rustenergie.

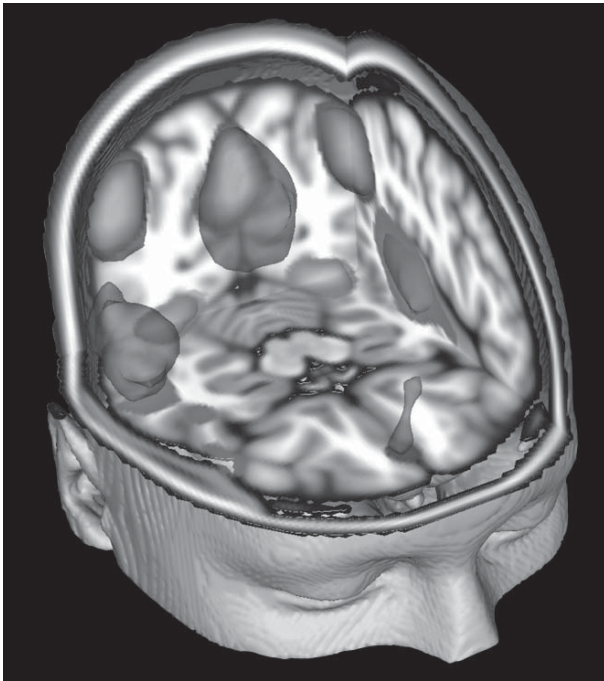
Dus de spontane activiteit tijdens rust, die niet samenhangt met een expliciete vraag van de omgeving, moet wel belangrijk zijn voor het functioneren van de hersenen. Anders zouden we voor niets die rustenergie verstoken. Waarvoor zou deze dan dienen?

Processen als 'spontane cognitie', waaronder dagdromen, en zogenaamde 'stimulusonafhankelijke gedachten' zijn hier aan gerelateerd. Maar dergelijke processen kunnen maar voor een klein gedeelte de spontane activiteit verklaren. Immers, als we mensen deze of vergelijkbare processen bewust laten uitvoeren, zien we maar een paar procent toename in energieverbruik vergeleken met de rustenergie. Dus deze processen van spontane gedachten spelen een rol, maar verklaren vermoedelijk slechts een klein gedeelte van de totale spontane activiteit.

Waarschijnlijk hangt de spontane activiteit voor een groot gedeelte samen met het onderhouden van de functionele

organisatie in de hersenen. Hierbij moeten we denken aan het continu interpreteren van gegevens, het ervoor zorgen dat we gereed zijn om te reageren, en het voortdurend voorspellen wat voor reactie eventueel nodig is als de omgeving daarom vraagt.

Met FMRI kunnen we deze spontane hersenactiviteit in beeld brengen, en dit noemen we resting state FMRI. Voor zo'n scan ligt iemand 5 tot 8 minuten in de scanner, zonder dat een bepaalde taak hoeft te worden uitgevoerd.

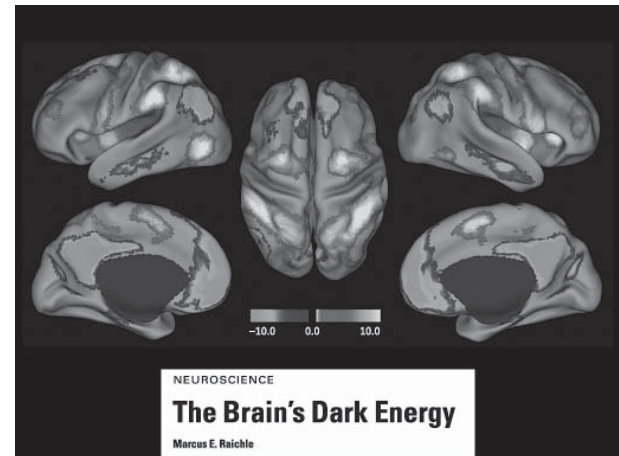


*Figuur 7*

In figuur 7 zien we daar een voorbeeld van. De hersengebieden voor en achter in het hoofd, weergegeven in grijs tinten, vertonen dezelfde spontane fluctuatie in hersenactiviteit. Daarom noemen we deze gebieden 'functioneel verbonden', en het ver-

schijnsel van verbonden zijn heet 'functionele connectiviteit'. De hersengebieden in het grijs aan de linker- en rechterkant vertonen ook functionele connectiviteit. Het blijkt dus dat de spontane activiteit geordend is in de hersenen: het is niet willekeurig en zelfs zeer gestructureerd.

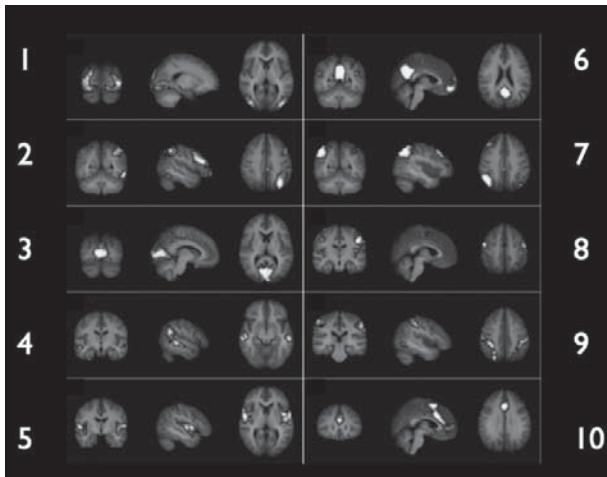
In 2006 kwam hierover een beroemd artikel uit van de Amerikaanse neuroloog Marcus Raichle in het tijdschrift Science (figuur 8).



*Figuur 8*

Als u geïnteresseerd bent in hersenactiviteit tijdens rust, kan ik u zijn werk zeer aanbevelen. Hij noemde in dit artikel de rustactiviteit van de hersenen 'The Brain's Dark Energy'.

Dit is naar analogie van de astronomie waarin bekend is dat concentraties donkere materie in het heelal een veelvoud zijn van de gewone zichtbare materie. In FMRI-studies hadden we ons altijd geconcentreerd op een taakgerelateerde toename van hersenactiviteit. De veel grotere rustactiviteit of rustdynamiek was altijd verborgen gebleven voor ons.



*Figuur 9: Damoiseaux, Rombouts, Barkhof, Scheltens, Stam, Smith, Beckmann. PNAS USA 2006.*

10

Er bestaat een aantal verzamelingen van hersengebieden met vergelijkbare spontane fluctuaties, of met functionele connectiviteit, zoals wij zelf in 2006 hebben ontdekt: hier zien we er 10 (figuur 9). Dit zijn 10 verzamelingen van hersengebieden die intern dezelfde spontane fluctuaties in hersenactiviteit vertonen.

Deze hersengebieden met sterke functionele connectiviteit worden ook wel netwerken genoemd. Het bijzondere is dat zo'n netwerk vaak uit gebieden bestaat die vergelijkbare functies vertonen. Het is overigens niet zo dat er geen connectiviteit is tussen de netwerken. Functionele connectiviteit tussen de netwerken is niet 0 maar simpelweg minder sterk dan binnen de netwerken.

Onderzoek met resting state FMRI heeft ons een hoop geleerd over hoe gezonde, normale hersenen, zich gedragen tijdens rust. Een groot internationaal onderzoek, waarin ook onze Leidse groep participeert, heeft laten zien dat die spontane hersenactiviteit zich in dergelijke netwerken organiseert, en dat we dat elke keer weer betrouwbaar kunnen meten. In verschillende landen, op verschillende scanners, bij verschillende mensen.

Inmiddels wordt die organisatie van netwerken de 'functionele anatomie' van onze hersenen genoemd. Dit onderzoek heeft ook laten zien dat er verschillen zijn tussen mensen, die samen hangen met leeftijd en met geslacht.

Wij hebben enkele jaren geleden in een kleinere groep mensen al aangetoond dat met het ouder worden de functionele connectiviteit tussen bepaalde hersengebieden afneemt. Dit nieuwe grote internationale onderzoek heeft dat verouderingsproces nu overtuigend bevestigd. Ook is nu aangetoond dat de spontane hersenactiviteit bij mannen anders is dan bij vrouwen. Dit is een bevestiging van wat we al lang vermoedden.

### **Resting State FMRI bij Patiënten**

Resting state FMRI biedt ons ook nieuwe mogelijkheden voor het onderzoek naar hersenaandoeningen. Ten eerste omdat we nu uitgaan van een nieuw kansrijk concept van spontane hersenactiviteit waardoor we nieuwe inzichten krijgen in hersenfuncties bij ziektes. Ten tweede omdat het niet nodig is dat patiënten testen uitvoeren in de scanner. Dit is gewoonlijk tijdrovend en vergt veel voorbereiding. Hierdoor zal het kansrijker zijn om de techniek breed in te zetten voor klinisch gebruik.

Een voorbeeld hiervan is het onderzoek naar dementie waarbij patiënten moeite hebben met het uitvoeren van geheugentaken. Een ander voorbeeld is comaonderzoek. Collega Steven Laureys en zijn groep uit Luik in België doen met resting state FMRI-onderzoek naar hersenbeschadiging en bewustzijn.

Zij onderzoeken coma, vegetatieve toestand, en het *locked in* syndroom, waarbij patiënten niet kunnen spreken en bewegen, maar wel kunnen horen en zien. Zij hebben onder andere aangetoond dat de mate van bewustzijn samenhangt met de mate van functionele connectiviteit tijdens rust. Dit kan in de toekomst van belang zijn voor diagnostiek en voor het vaststellen van prognoses voor patiënten.

## Andere Technieken

We hebben dus MRI van structuren en verbindingen, taak-FMRI voor taakgerelateerde hersenactiviteit, en resting state FMRI.

Ik kom door tijdgebrek niet toe aan andere technieken zoals perfusie-scans en spectroscopie. Hiermee kan doorbloeding en metabolisme in de hersenen worden gemeten met de MRI-scanner. Ook hiervoor hebben we heel specialistische kennis in Leiden. We moeten zo zinvol en optimaal mogelijk de verschillende technieken toe passen en combineren binnen de hersenwetenschap. Voor elk type hersenscan is er een andere expert.

Het is belangrijk om samen te werken tussen vakgebieden om de combinatie van technieken mogelijk te kunnen maken. Cognitieve neuroimaging onderzoekers zullen steeds beter thuis moeten geraken in de verschillende technieken en zullen de verschillende analysemethoden beter moeten gaan beheersen.

## De Toekomst

Waar gaan we de resting state FMRI in combinatie met de andere MRI-technieken in de toekomst verder voor ontwikkelen en toepassen? Ik wil u graag enkele voorbeelden schetsen van nieuw onderzoek binnen het Leiden Institute for Brain and Cognition, het LIBC, aan de Universiteit Leiden.

### *Farmacologische FMRI*

In een samenwerking tussen het 'Centre for Human Drug Research' (CHDR), en de afdelingen radiologie, psychiatrie, anesthesiologie van het LUMC en psychologie van de Faculteit der Sociale Wetenschappen hebben we onlangs de eerste veelbelovende resultaten gepubliceerd over de toepassing van resting state FMRI voor geneesmiddelen onderzoek.

Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is om resting state FMRI geschikt te maken voor het meten van de effecten van medicijnen op hersenactiviteit. Zoals gezegd willen we al tij-

dens de ontwikkelfase van een geneesmiddel, zo goed mogelijk begrijpen hoe dit geneesmiddel werkt, en welke hersengebieden het beïnvloedt.

Resting state FMRI lijkt bij uitstek een methode hiervoor, omdat we taakonafhankelijk de interacties tussen alle hersengebieden kunnen onderzoeken. Hoe eerder in de ontwikkelingsfase van een medicijn zo'n techniek kan worden ingezet, hoe groter de kans dat dit leidt tot goedkopere en betere geneesmiddelen.

We hebben in dit, mede door NWO gefinancierde, onderzoek aangetoond dat verschillende stoffen die een meer of minder onderscheidbaar effect hebben op hersenfuncties, een unieke invloed hebben op functionele connectiviteit tijdens rust in de hersenen. Deze stoffen hebben wat we noemen een verschillende 'fingerprint' in de hersenen.

De resultaten laten precies zien wat we hoopten te zien: met FMRI kunnen we de effecten van deze stoffen op de hersenen afbeelden, en de effecten van verschillende stoffen zijn van elkaar te onderscheiden. Deze techniek noemen we nu farmacologische FMRI.

We zijn dit werk verder aan het uitbreiden met andere stoffen. We staan op het punt om de resultaten te krijgen van de stof oxytocine, een onderzoek in samenwerking met gezinspedagogiek van Rien van IJzendoorn, Marian Bakermans-Kranenburg en Madelon Riem. Deze maand beginnen we ook met ketamine toediening met de groep van Albert Dahan.

Voor het eerst zullen we op farmacologische FMRI-scans, analyses van farmacokinetiek en farmacodynamiek toepassen. Deze zijn in het geneesmiddelenonderzoek de wetenschappelijke standaard voor de relatie tussen bloedconcentraties en hersenfuncties, maar zijn nog nooit toegepast op FMRI. En we gaan de werking van bestaande geneesmiddelen bij psychiatrische patiënten onderzoeken.

Door de genoemde samenwerking tussen de verschillende expertises verkeren wij in een unieke positie in Leiden om dit onderzoek verder te ontwikkelen en toe te gaan passen. Met collega's Joop van Gerven, Mark van Buchem, Naj Khalili-Mahani, David Cole, Christian Beckmann, Linda Klumpers, Adam Cohen, Thijs van Osch, Nic van der Wee, Marieke Niesters, Albert Dahan, en anderen zullen we hier hard aan blijven werken.

Op basis van wat wij hebben geleerd en door onze techniek-ontwikkelingen de laatste 3 jaar, voorspel ik dat deze farmacologische FMRI in de toekomst kan worden gebruikt om de effecten van nieuw ontwikkelde geneesmiddelen in de hersenen in beeld te brengen.

### *Dementie*

Wij werken ook aan resting state FMRI onderzoek bij dementie. We hebben al aanwijzingen waar in de hersenen de functionele connectiviteit verandert bij dementie en waar de structuur verandert. Maar we weten niet hoe zich dat onderscheidt tussen verschillende soorten dementie en hoe het zich ontwikkelt in de tijd.

Samen met collega's Jeroen van der Grond, Mark van Buchem, Anne Hafkemeijer uit Leiden, John van Swieten en Elise Dopper uit Rotterdam en Wiesje van der Flier, Hugo Vrenken, Christiane Moller, Frederik Barkhof en Philip Scheltens uit Amsterdam gaan we dit onderzoeken.

Wij vermoeden dat veranderingen in de tijd van spontane hersenactiviteit bij één patiënt belangrijke informatie bevat over het mechanisme van de voortgang van de ziekte, die relevant kan zijn voor diagnostiek. Vanzelfsprekend zullen we ons onderzoek ook richten op hersenstructuur, en op de verbindingen tussen de hersengebieden, met de andere MRI-technieken die ik u vanmiddag heb getoond.

Maar dat is niet alles, dit door het Nationaal Initiatief 'Hersenen en Cognitie' van NWO gefinancierde onderzoek is een consortium samenwerking tussen 7 universitaire medische

centra en Philips. Ook in Groningen, Maastricht, Utrecht en Nijmegen worden met dezelfde MRI-technieken andere hersenaandoeningen onderzocht zoals autisme, schizofrenie, en depressie. Over een paar jaar zullen we weten hoe de functionele connectiviteit bij verschillende soorten dementie en andere aandoeningen zich tot elkaar verhouden.

In samenwerking met het team van John van Swieten uit Rotterdam gebruiken we resting state FMRI bij mensen met een genetische mutatie die geassocieerd is met het ontwikkelen van fronto-temporale dementie. Van Swieten doet al jaren onderzoek naar deze families. Hij heeft vorig jaar besloten dat we moeten gaan onderzoeken of de spontane hersenactiviteit anders is dan bij mensen zonder die mutatie.

Mensen worden gescand op het moment dat er nog geen enkel symptoom, zoals cognitieve verandering, waarneembaar is. Als FMRI wel een afwijking laat zien, zou dat betekenen dat zelfs zonder symptomen, er in de hersenen al een functioneel spoor is van veranderende activiteit, welk op toekomstige fronto-temporale dementie kan wijzen.

U heeft nu een indruk van ons werk met farmacologische FMRI. En ik heb u verteld hoe wij resting state FMRI gebruiken in onderzoek naar dementie. Collega Joop van Gerven heeft mij uitgelegd dat we de technieken moeten combineren. Hierbij gaan we een farmacologisch belangrijke stof, die relevant is voor dementie, toedienen, en onderzoeken hoe de hersenen van dementiepatiënten daarop reageren. We noemen dit een farmacologische 'challenge'.

We gaan bij beginnende dementie met resting state FMRI onderzoeken of we op deze manier beter kunnen zien wat er verandert in de hersenen dan zonder challenge. Enkele weken geleden hoorden wij van het Nationaal Initiatief 'Hersenen en Cognitie' van NWO dat onze subsidieaanvraag hiervoor is gehonoreerd. Daardoor kunnen wij de komende jaren gaan onderzoeken of we op deze manier meer leren over het mechanisme van de ziekte en of deze methode zou kunnen worden ingezet voor vroegdiagnostiek.

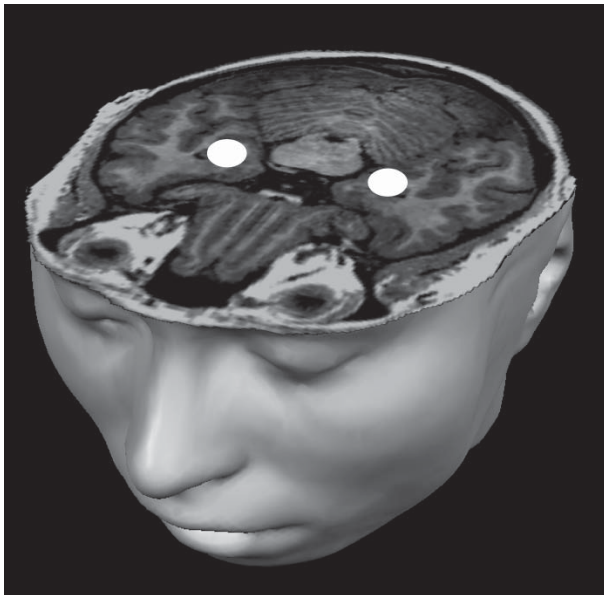


### *Dierexperimenteel onderzoek*

Bij dieren kunnen we resting state FMRI onderzoek vergelijkbaar uitvoeren als bij mensen omdat er simpelweg geen taak hoeft te worden gedaan. Samen met collega Louise van der Weerd en haar groep gaan we aan de slag om resting state FMRI bij muizen als nieuwe techniek te ontwikkelen. Dit zou van groot belang kunnen worden voor het geneesmiddelenonderzoek en mogelijk ook voor ander onderzoek binnen de hersenwetenschappen.

### *Depressie, stress en angst*

Een ander onderzoeksgebied waarvoor cognitieve neuroimaging belangrijk is in Leiden is het onderzoek naar depressie, stress en angststoornissen.



*Figuur 10:* Veer, Beckmann, Van Tol, Ferrarini, Milles, Veltman, Aleman, Van Buchem, Van der Wee, Rombouts. *Front Syst Neurosci* 2010.

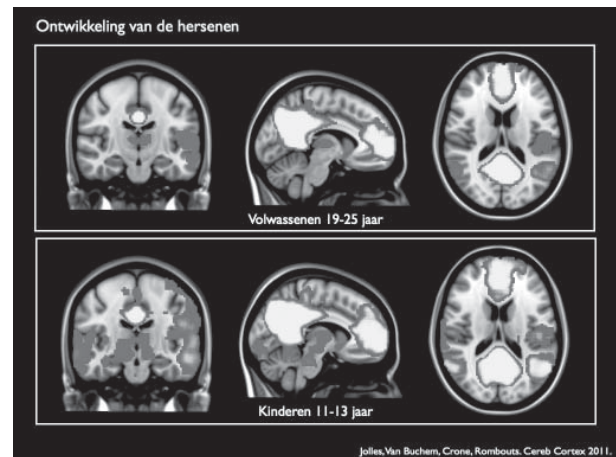
In figuur 10 ziet u twee kernen in de hersenen, genaamd de amygdala. Deze zijn relevant voor emotionele informatie verwerking. Uit ons onderzoek blijkt dat de amygdala verminderd functioneel verbonden is met andere hersengebieden bij patiënten met een depressie. Interessant is te zien dat de structuur van de amygdala bij depressie niet veranderd is, maar wel de functionele connectiviteit.

Samen met collega's Ilya Veer, de teams van Nic van der Wee, Dick Veltman, Karin Roelofs, Bernet Elzinga, Philip Spinhoven en anderen doen we dergelijk onderzoek met steeds geavanceerdere MRI-methoden. Zo heeft Ilya Veer tijdens zijn promotieonderzoek deze functionele connectiviteit in kaart gebracht bij gezonde mensen bij stress, en bij patiënten met een posttraumatische stress stoornis.

### *Ontwikkeling*

Met Dietsje Jolles en Eveline Crone zijn we begonnen met het onderzoek naar resting state FMRI en ontwikkeling van de hersenen bij kinderen.

13



*Figuur 11*

In figuur 11 ziet u één resting state netwerk: bovenin 3 doorsneden bij volwassenen, onderin bij kinderen. We zien duidelijk vergelijkbare functionele architectuur, al op 12-jarige leeftijd. Maar de functionele connectiviteit is niet overal precies hetzelfde bij kinderen en volwassenen.

Op de meeste plaatsen lijkt deze sterker bij kinderen, op enkele plaatsen juist zwakker, hoewel dat in deze figuur niet goed zichtbaar is. Inmiddels lopen er al vervolgonderzoeken om dit beter te bestuderen.

Tijdens mijn verhaal werd duidelijk dat de meeste onderzoeken die wij doen, multidisciplinair zijn, gericht op verschillende onderwerpen. Tot mijn spijt is het nu niet mogelijk om ieder onderzoeksplan te noemen, maar ook vakgebieden als pedagogiek, kinder- en jeugdpsychiatrie, migraineonderzoek, voedingsonderzoek, onderzoek naar de ziekte van Huntington, revalidatiegeneeskunde, cognitieve psychologie en taalwetenschappen, neurochirurgie, seksuologie, beeldverwerking, psychologische methoden en technieken, en meer, werken al met ons samen of hebben plannen om dergelijke technieken in te zetten voor het onderzoek, of helpen mee aan de ontwikkeling van methoden en technieken.

Het is bijzonder om multidisciplinair met zoveel goede onderzoekers te kunnen werken. Hierdoor hebben we het onderzoeksgebied van de cognitieve neuroimaging de laatste jaren goed kunnen verankeren in Leiden, en hebben we een goede basis om het veld verder te ontwikkelen.

### **De Toekomst: Methoden**

Dit was een beschrijving van verschillende onderzoeken, waarin resting state FMRI een belangrijke rol speelt in Leiden. Veel van het geschetste onderzoek kunnen wij uitvoeren met de bestaande technieken, waarbij we altijd de noodzakelijke stappen zetten voor verbetering van scanmethoden en -analyses.

Maar we proberen ook verder te komen met FMRI, en te zoeken naar nieuwe methoden om beter te begrijpen hoe de her-

senen werken. Een van die mogelijkheden is om de dynamiek van de hersenen beter te bestuderen. Alle FMRI-afbeeldingen die ik u heb laten zien waren gemiddelden, over groepen, en ook over de tijd. Met andere woorden, wij en alle anderen die met FMRI werken, middelen per persoon over enkele minuten hersenactiviteit, om die gemiddelden vervolgens te middelen over een groep individuen.

De vraag is of we daarmee niet belangrijke informatie verliezen. Als we een filmpje maken van de hersenactiviteit, zien we dat de functionele connectiviteit als gevolg van fluctuaties in spontane hersenactiviteit in de tijd verandert. In zo'n filmpje is te zien dat gebieden soms wel, soms niet met elkaar functioneel verbonden zijn, of soms sterk, en soms minder sterk.

We zien hieraan dat er veel dynamiek is: de functionele connectiviteit is zeker niet de hele tijd hetzelfde, maar het verandert steeds. Waarschijnlijk is het van belang om ook die veranderingen veel beter te onderzoeken en niet alleen naar het gemiddelde te kijken. Vermoedelijk is dit relevant voor een beter begrip van het functioneren van gezonde hersenen, maar ook voor studies naar hersenziekten. Deze dynamiek is nog helemaal niet onderzocht met FMRI.

In het onderzoeksveld van de electrofysiologie is van snelle fluctuaties van het elektrische signaal in de hersenen al meer bekend. In het FMRI-veld kunnen wij hiervan leren en gezamenlijk onderzoeken of en hoe hetgeen wij meten met FMRI, gerelateerd is aan wat bekend is uit de electrofysiologie. Onze filmpjes lijken in ieder geval aan te geven dat er meer in de scans verstopt zit over functionele connectiviteit dan we tot nu toe gebruiken, informatie welke we zelfs weggooien.

Een hogere magnetische veldsterkte van de MRI-scanner is een andere mogelijke verbetering van de technieken. In Leiden hebben wij het geluk dat wij inmiddels vijf scanners voor humane MRI hebben. Een daarvan is een bijzondere: het betreft een MRI-scanner met een extra sterk magneetveld.



Een 'gewone' MRI-scanner heeft een magnetische veldsterkte van 1.5 of 3 Tesla. Tesla is de eenheid voor magneetveldsterkte. Het onderzoek waarvan ik u de resultaten heb laten zien wordt gewoonlijk gedaan op 3 Tesla. Maar in Leiden hebben we ook een 7 Tesla MRI-scanner. Op dit apparaat kunnen we theoretisch nauwkeuriger of sneller meten, en veel meer detail van de hersenen zichtbaar maken.

Een veel gehoord misverstand is dat 7 Tesla MRI-scanners momenteel gemakkelijk kunnen worden ingezet voor cognitieve neuroimaging. Precies zoals een 3 Tesla scanner daarvoor gebruikt wordt, maar dan met alle voordelen van de 7 Tesla erbij. Dit is niet waar. Dit vergt ontwikkeling en het overwinnen van uitdagingen. Samen met het Gorter Centrum team van Andrew Webb, en in samenwerking met het Spinozacentrum in Amsterdam zullen we ons inzetten om dit verder te ontwikkelen en te onderzoeken wat dit ons mogelijk kan brengen voor cognitieve neuroimaging.

Voor het uitspreken van mijn dank woord, wil ik mij richten tot onze studenten.

Voor studenten die meer willen leren over dit boeiende vak zijn er gelukkig in toenemende mate mogelijkheden. Veelal inleidende colleges, maar ook meer in de diepte. Dit is een zich sterk ontwikkelend vakgebied, waarvoor een goede methodologische basis belangrijk is.

Dit vak leert men gewoonlijk tijdens de promotie- en de post-doc-fase. Gelukkig kunnen wij en anderen vaak studenten een stageplaats bieden waarin een belangrijke component de cognitieve neuroimaging is. Toch hoop ik dat we in de toekomst meer kunnen bieden op dit gebied in een multidisciplinaire master-opleiding gericht op hersenen en cognitie met voldoende docenten capaciteit.

## Dankwoord

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, beste familie en vrienden,

Aan het eind van mijn verhaal wil ik u graag allemaal bedanken dat u vandaag bent gekomen om naar mijn oratie te luisteren.

Een aantal mensen wil ik in het bijzonder bedanken. Het is onmogelijk om iedereen die een belangrijke rol heeft gespeeld in mijn werk en de totstandkoming van mijn benoeming, in een paar minuten toe te spreken. Weest u daarom niet gekwetst als ik u niet bij naam kan noemen.

Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur. Dank voor uw vertrouwen, en voor de totstandkoming van mijn benoeming op de nieuwe leerstoel 'Methods of Cognitive Neuroimaging'. De voortdurende steun van het College van Bestuur en Algemeen Directeur Piet van Slooten voor het neuroimaging onderzoek en voor de oprichting en continuering van het LIBC is onmisbaar.

Het bestuur van de Faculteit der Sociale Wetenschappen, onder leiding van hooggeleerde Philip Spinhoven. Dank u wel voor de voortdurende steun en voor uw inspanningen bij het instellen van deze leerstoel, en het vertrouwen in mij gesteld met deze benoeming.

De Raad van Bestuur van het LUMC, in het bijzonder professor Eduard Klasen. U ben ik bijzonder erkentelijk voor uw hulp en enthousiaste steun voor het LIBC, het prettige werkklimaat in het LUMC, en de gastvrijheid om in het LUMC onderzoek te kunnen doen.

Het bestuur van het instituut Psychologie, in het bijzonder hooggeleerde Willem Heiser. Beste Willem: dank voor je inzet voor mijn inbedding als natuurkundige bij Psychologie. En voor je inspanningen om mijn benoeming mogelijk te maken.

En voor de gastvrijheid in de sectie Methoden en Technieken, waar ik mij direct welkom voelde.

Het is een voorrecht om in het LIBC te mogen werken met getalenteerde onderzoekers. Het bestuur van het LIBC, hooggeleerden Cheng, Van Buchem, Hommel, Ten Cate, ben ik dankbaar voor het vertrouwen om mij in 2006 aan te stellen en voor de uitstekende samenwerking. Dit geldt ook voor hooggeleerde Westenberg die zich toen heeft ingespannen om mijn komst naar Leiden mogelijk te maken.

Het LIBC management team bestaande uit Nic van der Wee, Paul van den Broek, Niels Schiller en Sander Nieuwenhuis; LIBC Junior onder leiding van Eveline Crone; het team van de LIBC MRI-scanner onder coördinatie van Wouter Teeuwisse; en het LIBC secretariaat: Mattanja en Barbara. Het is een plezier en een voorrecht om met jullie te kunnen werken en ik kijk uit naar de toekomst met jullie.

De Afdeling Radiologie, onder leiding van hooggeleerde Hans Bloem. Het beschikbaar stellen van de MRI-scanner en bijbehorende faciliteiten van de afdeling Radiologie voor onderzoekers uit andere faculteiten, is essentieel geweest voor het slagen van het LIBC. Dank voor de gastvrijheid voor mij en mijn onderzoekers op een afdeling waar ik mij bijzonder goed thuis voel.

Hooggeleerde Stam, beste Kees. Bij jou, destijds in het Leyenburgh ziekenhuis in Den Haag, is het in 1994 begonnen met het hersenonderzoek voor mij. Een telefoongesprek van mijn gewaardeerd familielid en vriend Wies Rombouts naar afdelingshoofd Theo van Woerkom resulteerde in onze ontmoeting. Ik kon direct bij je aan de slag. Ik vind het geweldig dat we jaren later onze samenwerking konden voortzetten in het VUMC in Amsterdam. Ik heb veel van je geleerd over de werking van de hersenen: weinig mensen beheersen de kunst om complexe zaken over de hersenen zo helder uit te leggen als jij.

Hooggeleerde Valk, beste Jaap. Jij was mijn promotor in Amsterdam. Het was een prachtige tijd, waarbij ik diep onder de indruk raakte van je gedrevenheid en energie. En je steun voor mijn onderzoek zo ontzettend waardevol was. Al bij mijn promotie vertelde je dat het wel de bedoeling was dat mijn volgende stap het hoogleraarschap zou zijn. Geen gemakkelijk te dragen last, maar je voorspelling is uitgekomen.

Hooggeleerde Barkhof, beste Frederik. Wat heb ik veel van je geleerd over neuroimaging. Het was bijzonder inspirerend en plezierig om met je te mogen werken tijdens en na mijn promotie onderzoek. Ook door jou heeft de neuroimaging mij gegrepen en niet meer los gelaten. Het is voor mij een voorrecht en het bezorgt mij ook nog een bijzonder goed humeur dat onze samenwerking kan worden voortgezet in nieuwe projecten.

Hooggeleerde Scheltens, beste Philip. Eigenlijk was ik je eerste promovendus, ook al was je in 1999 nog geen hoogleraar. Ik heb alleen maar goede herinneringen aan mijn tijd bij jou in de groep. Er was dank zij jou een perfecte balans tussen focus en vrijheid voor onderzoek. Ik wist dat je veel in je mars hebt, maar wat je van het Alzheimer Centrum in Amsterdam hebt gemaakt, grenst aan het onwaarschijnlijke.

Zeergeleerde Beckmann, geniale Christian. Sinds onze ontmoeting in Oxford zijn onze MRI-analyses veel beter geworden en je bijdragen werden al snel onmisbaar voor ons werk. En dank zij jou is het analyseren van MRI data nu ook echt leuk om te doen. Ik heb hierover veel van je geleerd. In korte tijd ben je wereldberoemd geworden en ik reken erop dat ook jij binnenkort je oratie mag houden in het Oosten van Nederland.

Hooggeleerde Van Gerven, beste Joop. Direct na mijn komst in Leiden zag je onmiddellijk mogelijkheden voor gezamenlijke projecten. Met veel creatief inzicht en een stroom aan ideeën heb je me uitgelegd hoe we fMRI en farmacologisch onderzoek verstandig moeten combineren. Dat hebben we

vervolgens samen aangepakt en op de kaart gezet in een van de leukste en spannendste projecten die ik ooit heb gedaan. Voor mijn gevoel zijn we nog maar net begonnen aan iets moois met een grote toekomst.

Hooggeleerde Van Buchem, beste Mark. Ik herinner mij nog onze eerste gesprekken, en raakte direct onder de indruk van je plannen, je bevologenheid en sympathiek aanstekelijke energie. De lijst waarvoor ik je wil bedanken en waarvoor ik je bewonder is te lang voor nu: de steun en de vrijheid voor mijn onderzoek, je inspanningen om deze leerstoel en mijn benoeming mogelijk te maken. Hoe je, vaak jonge, mensen naar voren schuift en ze belangrijk maakt op nieuwe posities, vaak in nieuwe onderzoeksinstituten waarvan je ook nog zelf de initiator bent. Ik hoop nog lang bij je in je neuroimaging groep te werken.

Ten slotte de onderzoekers, promovendi, post-docs en andere collega's met wie ik het genoeg heb te mogen samen werken, nu en in het verleden. Ik kan jullie niet allemaal met naam noemen en afzonderlijk toespreken. Toch een paar namen: voormalig promovendi Rutger en Jeske. Collega's Jeroen van der Grond (ook voor de dagelijkse vrolijke momenten) en Thijs van Osch. Promovendi Ilya, Dietsje, Anne, Elise, David. Post-docs Nicole en Naj. Veel dank voor de uiterst plezierige samenwerking, jullie unieke kennis, en de waardevolle contacten. Zonder jullie geen onderzoek, allen dank.

Ik heb gezegd.

Een aantal van de figuren, die werden getoond tijdens de oratie, zijn niet afgedrukt in dit boekje. De oorspronkelijke figuren werden tijdens de oratie in kleur getoond. Deze volledige verzameling figuren is in kleur te bekijken op de internet pagina <https://public.me.com/sarb.rombouts>.

De getoonde afbeeldingen zijn gemaakt met behulp van de FSL software (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) en van Brain Voyager Brain Tutor (<http://www.brainvoyager.com/>).

## Bronvermelding

Voor de tekst is informatie uit onder andere uit de volgende artikelen gebruikt:

- Beckmann et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* (2005) vol. 360 (1457) pp. 1001-13.
- Belliveau et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* (1991) vol. 254 (5032) pp. 716-9.
- Biswal et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* (2010) vol. 107 (10) pp. 4734-9.
- Damoiseaux et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* (2006) vol. 103 (37) pp. 13848-53.
- Damoiseaux et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991) (2008) vol. 18 (8) pp. 1856-64.
- Filippini et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci USA* (2009) vol. 106 (17) pp. 7209-14.
- Fox and Raichle. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* (2007) vol. 8 (9) pp. 700-11.
- Hafkemeijer et al. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochimica et biophysica acta* (2011), doi:10.1016/j.bbadis.2011.07.008.
- Jolles et al. A Comprehensive Study of Whole-Brain Functional Connectivity in Children and Young Adults. *Cerebral cortex* (2010) vol. 21(2) pp. 385-91.
- Goekoop et al. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation - a pharmacological fMRI study. *Brain* (2006) vol. 129 (Pt 1) pp. 141-57.
- Karas et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer’s disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* (2003) vol. 18 (4) pp. 895-907.
- Khalili-Mahani et al. Effects of morphine and alcohol on functional brain connectivity during “resting state”: A placebo-controlled crossover study in healthy young men. *Human brain mapping* (2011).
- Raichle. The brain’s dark energy. *Science* (2006) vol. 314 (5803) pp. 1249-50.
- Rombouts et al. Model-free group analysis shows altered BOLD fMRI networks in dementia. *Human Brain Mapp* (2009) vol. 30 (1) pp. 256-66.
- Rombouts et al. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* (2005) vol. 26 (4) pp. 231-9.
- Rombouts et al. Alterations in brain activation during cholinergic enhancement with rivastigmine in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (2002) vol. 73 (6) pp. 665-71.
- Vanhaudenhuyse et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* (2010) vol. 133 pp. 161-171.
- Veer et al. Beyond acute social stress: Increased functional connectivity between amygdala and cortical midline structures. *Neuroimage* (2011) vol. 57 (4) pp. 1534-41.





## PROF.DR. S.A.R.B. (SERGE) ROMBOUTS



Foto: Ivar Pel.

Serge Rombouts (Steenbergen, 1970) studeerde natuurkunde aan de Universiteit Utrecht.

In 1999 promoveerde hij aan de Vrije Universiteit in Amsterdam. Het onderwerp van zijn proefschrift was een serie studies naar *functional magnetic resonance imaging* (fMRI). Met deze fMRI-scans kunnen afbeeldingen van hersenactiviteit worden gemaakt.

Tot 2006 deed hij onderzoek in het VUmc, o.a. naar MRI methoden en dementie. Sinds 2006 is hij verbonden aan de Universiteit Leiden en het LUMC. In 2009 werd hij benoemd tot hoogleraar 'Methods of Cognitive Neuroimaging'.



Universiteit Leiden