



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Voorbij het beeld

Buchem, M.A. van

Citation

Buchem, M. A. van. (2003). *Voorbij het beeld*. Faculty of Medicine / Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4490>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4490>

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

Vorbij het beeld

Rede uitgesproken door

Dr M.A. van Buchem

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de Neuroradiologie
aan de Universiteit Leiden
op 21 februari 2003.

Aan mijn zusje Gabriële (12 december 1962 – 5 oktober 2002)

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders, welkom hier in het Academieggebouw bij het uitspreken van de inaugerale rede waarmee ik officieel mijn leeropdracht in de neuroradiologie aanvaard.

Inleiding

Uit opmerkingen die me voorafgaand aan deze dag ter ore kwamen maakte ik op dat velen van u hier in het Groot Auditorium nu vooral denken: “ik ben blij dat ik daar niet sta op die kathedraal”. Ik kan me daar iets bij voorstellen. Maar wat degenen die dat denken vergeten, is dat het spreken vanaf deze plaats ook een voordeel heeft: de spreker mag niet in de rede gevallen worden. Dat ik dat als een voordeel zie is niet gebaseerd op een voorkeur voor monologen, want ik preferer dialogen. Nee, het geeft mij de mogelijkheid iets van het enthousiasme dat ik voel voor mijn vak met u te delen. Dat enthousiasme is gebaseerd op de rijkdom aan informatie die over het levende lichaam verkregen kan worden. In deze openbare les wil ik u een indruk van die rijkdom geven. Maar allereerst zal ik u kort schetsen wat het gebied van mijn leeropdracht – de neuroradiologie – behelst.

De neuroradiologie

De neuroradiologie is een specialisatie binnen het vakgebied radiologie. Net als in het moederspecialisme staan beeldvormende technieken centraal in de neuroradiologie. Die technieken worden aangewend om aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, het aangezicht, de hals en de wervelkolom aan te tonen. Buiten de diagnostische toepassing, worden deze technieken ook steeds vaker ingezet voor behandeling, van bijvoorbeeld vaatafwijkingen in de hersenen.

De neuroradiologie is een omvangrijk vakgebied, zowel in de breedte als in de diepte. Het gebied is breed omdat er zulke totaal verschillende onderdelen van het lichaam bestudeerd worden als het keel-neus-oorgebied en de hersenen. Die onderdelen hebben niet meer met elkaar gemeen dan dat ze toevallig in elkaars nabijheid liggen. Ook is het gebied breed omdat de beeldvormende technieken zowel diagnostisch als therapeutisch aangewend worden. De diepte van het vak is soms duizelingwekkend door alle informatie die over die lichaamsdelen verkregen kan worden, variërend van anatomie tot metabolisme. In het beperkte tijdsbestek van deze openbare les wil ik u niet de breedte van het vak tonen. De hersenen hebben mijn hart. Me beperkend tot dat orgaan wil ik u tonen wat me fascineert in de neuroradiologie: de diepte. Die diepte wordt bereikt door de beschikbaarheid van een groot scala aan technieken. In dit verhaal zal ik u een overzicht geven van die technieken. En ik zal u de zin van die technieken veelal illustreren aan ervaringen uit ons eigen wetenschappelijk onderzoek. Dat onderzoek is tot nu toe letterlijk en figuurlijk hoofdzakelijk gericht geweest op drie onderwerpen: veroudering van de hersenen, systemische lupus erythematosus en migraine.

Korte geschiedenis van de neuroradiologie: van schaduw naar beeld

Welke beeldvormende technieken om de hersenen af te beelden staan ons ter beschikking? Tot relatief kort geleden niet veel, en het is goed daar even bij stil te staan om de momenteel beschikbare technieken op waarde te schatten. Het probleem dat radiologen aanvankelijk met de hersenen hadden is dat ze opgesloten liggen binnen de benige begrenzingen van de schedel. Het gebruik van conventionele röntgentechnieken levert op grond van die situatie slechts informatie over het schedelbot op en niet over de hersenen. Meer informatie over wat zich binnen de schedel afspeelt kon met behulp van conventionele röntgentechnieken worden verkregen door de dichtheidsverschillen binnen de schedel te vergroten. Hiertoe werd lucht in de ruimte van het hersenvocht gebracht via een ruggeprik. Die lucht verspreidde zich vervolgens rond de hersenen en kon op röntgenfoto's waargenomen worden. Zo werd een soort afgietsel van de hersenen verkregen. Deze methode, de pneumencefalografie, was voor de patiënt onaangenaam en gaf slechts beperkte diagnostische informatie. Een andere methode die in die dagen gebruikt werd was de angiografie. Bij deze techniek werden de hersenvaten zichtbaar gemaakt door een contrastmiddel in te spuiten. Op röntgenfoto's die na injectie vervaardigd werden was de vaatboom van de hersenen te zien, en omdat die vaatboom zich om en in de hersenen bevindt, werd zo opnieuw een contourbeeld van de hersenen verkregen. Als techniek om de hersenvaten af te beelden is de angiografie nog springlevend. Echter, als methode om informatie over het hersenweefsel te krijgen had de techniek dezelfde beperkingen als de pneumencefalografie: het leverde slechts schaduwbeelden van de hersenen op.

In 1971 genereerde Hounsfield de eerste directe afbeeldingen van het hersenweefsel met behulp van computer-tomografie, kortweg CT genoemd. Deze afbeeldingen werden mogelijk gemaakt door een rekenkundig model, de Fourier transformatie, dat ontwikkeld was door Hounsfield. Dit model maakt gebruik van dichtheidsprofielen van de schedel, verkregen door röntgenbeelden die vanuit verschillende hoeken genomen zijn. De Fouriertransformatie levert dwarsdoorsneden van de schedel op. Het beeld van die dwarsdoorsneden is opgedeeld in blokjes, pixels. Ieder pixel heeft een grijswaarde die een reflectie is van de röntgendichtheid van het stukje weefsel dat het representeert. Gezamenlijk leveren de pixels op grond van hun grijswaarden een beeld op. Met behulp van deze techniek werd de contour van de hersenen ingevuld: de hersenen kregen een gezicht. De grote indruk die de eerste directe blik op de hersenen bij een levende mens maakte wordt geïllustreerd door het feit dat veel van de oudere radiologen, neurologen en neurochirurgen zich nog levendig de dag herinneren dat zij het eerste CT-beeld van de hersenen zagen. Het belang van de ontdekking van Hounsfield werd direct onderkend en leverde hem de Nobelprijs voor Geneeskunde in het jaar 1979 op.

Hoewel CT-beelden met steeds meer detail en in steeds kortere tijd vervaardigd konden worden, bleef het niet bij CT, en gelukkig maar, want er is meer te beleven aan de

hersenen dan dichtheidsverschillen. Met de introductie in 1976 van kernspin tomografie, beter bekend als Magnetic Resonance Imaging of MRI, onstonden er nieuwe ongekennde mogelijkheden om de hersenen te bestuderen. Met deze techniek bleek het gaandeweg mogelijk niet slechts een enkele gezichtsuitdrukking van de hersenen te vangen maar de vele gezichten van de hersenen waar te nemen. Op grond daarvan is MRI momenteel de onderzoeksmethode van keuze als het om de hersenen gaat, en is de toepassing van CT in de neuroradiologie meer verschoven naar het afbeelden van het schedelbot en de bloedvaten.

MRI: veelzeggende beelden

Wat is MRI? MRI is een techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van een magnetisch veld en radiogolven. Binnen een MRI-apparaat wordt een sterk magnetisch veld opgewekt door een krachtige magneet. Als een lichaam geplaatst wordt in zo'n magnetisch veld dan zullen bepaalde atoomkernen in het lichaam, namelijk de kernen die op grond van hun samenstelling magnetische eigenschappen hebben en zelf weer kleine magneetjes vormen, zich als de naald van een compas richten naar dat veld. Door enerzijds variaties aan te brengen in het magneetveld en anderzijds radiofrequente golven het lichaam in te zenden treden er veranderingen op in het gedrag van deze in het magneetveld gefixeerde atoomkernen. Deze veranderingen geven vervolgens aanleiding tot radiogolven die zijn waar te nemen met behulp van antennes. De door de antennes geregistreerde informatie bevat ruimtelijke gegevens die door middel van de Fouriertransformatie vertaald worden in digitale beelden. Ook deze beelden zijn, net als bij CT, weer opgebouwd uit pixels. Door de radiogolven en veldvariaties in verschillende volgordes, ook wel sequenties genoemd, toe te passen kunnen verschillende karakteristieken van atoomkernen zichtbaar gemaakt worden. Deze karakteristieken geven informatie over het weefsel waar de atoomkernen deel van uitmaken. En in tegenstelling tot CT wordt deze informatie verkregen zonder schade toe te brengen aan het lichaam.

Een groot aantal MRI-sequenties staat ons ter beschikking, en ieder van die sequenties verschaft een ander soort informatie over de hersenen. Die informatie kan van structurele of functionele aard zijn. Structurele informatie gaat over de structuur en samenstelling van het hersenweefsel. Met behulp van verschillende sequenties, zoals T1, T2, PD en FLAIR-opnames kan de anatomie van het hersenweefsel met verschillende contrasten afgebeeld worden. Met MR-angiografie technieken kan stromend bloed gedetecteerd worden, en op grond daarvan kan de architectuur van de hersenvaten weergegeven worden. Met diffusie tensor sequenties kan de anatomische architectuur op microscopisch niveau afgebeeld kan worden. Daardoor kan het beloop van de zenuwbanen waargenomen worden. MR-spectroscopie maakt het mogelijk om geïnformeerd te raken over het hersenmetabolisme door middel van het genereren van spectra. In dergelijke spectra geeft iedere piek de concentratie van een hersenmetaboliet weer. En op grond van deze pieken kunnen beelden van de hersenen gemaakt

worden waarvan de contrasten bepaald worden door de concentraties van een bepaald metaboliet. Met functionele MRI-technieken kunnen dynamische hersenprocessen zichtbaar gemaakt worden. Met dergelijke technieken kan de bloedstroom in grote vaten en ook de doorbloeding van de hersenen op weefselniveau bepaald worden. Met weer andere technieken kan de subtiele locale toename in hersendoorbloeding die optreedt tijdens het uitvoeren van specifieke taken vastgesteld worden. Hierdoor is het onder andere mogelijk cognitieve processen af te beelden. Met andere woorden, we kunnen mensen zien denken. Weest u gerust: wat ze denken blijft voorlopig nog onzichtbaar.

De kracht van het geofende oog

Hoe wordt gebruik gemaakt van al deze technieken? Allereerst en vooral door beelden te genereren. Die beelden ontstaan door de aanwezigheid van contrasten. Dankzij het bestaan van contrasten tussen de verschillende normale componenten van de hersenen wordt de anatomie in detail zichtbaar. Dankzij het bestaan van contrasten tussen normaal en afwijkend weefsel kunnen ziekteprocessen hun aanwezigheid verraden. En omdat met MRI zowel contrasten tussen normale hersenstructuren, als tussen normaal en afwijkend weefsel gegenereerd kunnen worden, kan men op MRI-beelden de ziekteprocessen precies anatomisch localiseren.

Contrasten spelen dus een belangrijke rol bij het detecteren van afwijkingen in de hersenen. Er is een groot aantal sequenties ontwikkeld, en elk daarvan geeft een ander soort contrast dat andere aspecten van een ziekteproces belicht. De beelden die op grond hiervan gegenereerd kunnen worden verschaffen complementaire informatie over een ziekteproces. Door een verstandige keuze te maken uit het arsenaal van MRI-sequenties kunnen veel hersenafwijkingen gedetecteerd en gekarakteriseerd worden.

In de dagelijkse praktijk van de patiëntenzorg wordt MRI-informatie over de hersenen gebruikt door contrastrijke beelden met het blote oog te bekijken en te interpreteren. Dat blote oog moet wel geofend zijn, anders kunnen beelden tot de wildste speculaties aanleiding geven. Bij de interpretatie van beelden is het van belang een fundamenteel begrip te hebben van enerzijds het mechanisme waardoor die contrasten tot stand komen en anderzijds kennis van ziekteprocessen. Soms gaan ziektebeelden gepaard met kenmerkende morfologische eigenschappen die op één enkele sequentie zichtbaar zijn en die direct de diagnose suggereren. Promovenda Rivka van den Boom ontdekte zo een afwijking bij patiënten met de erfelijke cerebrale vaatandoening CADASIL. De bij die patiënten optredende defecten onder de hersenschors zijn karakteristiek voor de ziekte. In het algemeen, echter, zal de gecombineerde informatie van verschillende sequenties tot een diagnose leiden. Deze werkwijze van het beoordelen van MRI-beelden met het blote oog levert veel informatie op. En het belang van die informatie blijkt uit de centrale positie die MRI door deze omgang met beelden in relatief korte tijd ingenomen heeft in de patiëntenzorg en het weten-

schappelijk onderzoek van mensen met neurologische aandoeningen, zowel voor als na de geboorte.

Het ontbreken van schadelijke biologische effecten maakt MRI in het bijzonder geschikt voor toepassing in epidemiologische studies. Epidemiologisch onderzoek is onderzoek waarbij in grote groepen mensen gezocht wordt naar correlaties die iets kunnen zeggen over oorzaken en gevolgen van ziektes. Voor dergelijk onderzoek worden vaak groepen mensen buiten het ziekenhuis, in de algemene bevolking, onderzocht. Deelnemers zijn daarom meestal geen patiënten en hebben niet direct baat bij deelname aan een studie. Schadelijke effecten van meetmethodes zijn in dergelijke studies dan ook niet gewenst.

De waarde van het inzetten van MRI bij epidemiologisch onderzoek hebben we in eigen beheer kunnen ervaren in de zogenaamde CAMERA-studie. In het kader van een samenwerking met epidemiologe Lenore Launer van het NIH en neuroloog Michel Ferrari van het LUMC onderzocht promovendus Mark Kruit 450 mensen uit de algemene bevolking in Maastricht en Doetinchem. Bij alle deelnemers werd MRI- en lichamelijk onderzoek verricht en werden bloedmonsters verzameld. Kruit kon naar aanleiding van zijn resultaten voor het eerst onomstotelijk aantonen dat mensen met migraine vaker hersenschade hebben dan mensen zonder migraine. Bij vrouwen met migraine werden meer witte stofafwijkingen gevonden dan bij mensen zonder migraine, en ook vaker dan bij mannen met migraine. De hoeveelheid afwijkingen was groter naarmate migraine aanvallen vaker optraden. Bij migraineurs met auraverschijnselen, zowel mannen als vrouwen, werden bijna 20 maal vaker infarcten in de kleine hersenen aangetroffen. Op grond van deze bevindingen moet de kijk op migraine grondig bijgesteld worden. Migraine moet niet langer als een lastige aandoening, maar als een potentieel schadelijke ziekte beschouwd worden. Verandering van leefwijze en het voorkómen van aanvallen met behulp van geneesmiddelen zouden op grond van deze studie overwogen kunnen worden. In het vervolg van dit onderzoek zal nagegaan worden of de migraineurs die risico lopen op hersenschade te identificeren zijn. Of zij zich bijvoorbeeld genetisch onderscheiden van migraineurs die dat risico niet lopen. Daartoe zullen onder andere MRI-gegevens en genetische informatie van de deelnemers in samenhang bestudeerd worden.

Meer uit het beeld met beeldbewerkingstechnieken

Uit het voorgaande mag blijken dat MRI-beelden een schat aan informatie over de hersenen opleveren en dat die schat vaak gedolven kan worden met het blote oog. Maar niet de hele schat. De kracht van een geoefend oog ligt in interpretatie van zichtbare afwijkingen en een zwakte schuilt in de kwantificatie daarvan. Op grond van die zwakte zijn bepaalde alledaagse vragen moeilijk te beantwoorden. Zoals de vraag hoeveel afwijkingen er zichtbaar zijn in de witte stof bij een gegeven patiënt. Het antwoord op die vraag is zonder hulpmiddelen slechts te vatten in woorden als

“weinig” en “veel”. Dergelijke woorden hebben echter slechts een relatieve betekenis. Lastig of zelfs onmogelijk is het ook vaak om betrouwbaar vast te stellen of er in de loop van de tijd veranderingen zijn opgetreden. Zijn witte stofafwijkingen toegenomen ten opzichte van een eerder onderzoek? Wat ons hier parten speelt is een gebrek aan kwantitatieve maten. Maten die precies weergeven wat er in een gegeven patiënt aan de hand is.

Dergelijke kwantitatieve maten kunnen worden verkregen met behulp van beeldbewerkingstechnieken. Essentieel bij deze technieken is een stap die *segmentatie* genoemd wordt. Het doel hiervan is het vaststellen van grenzen tussen contrasterende structuren op MR-beelden. Met segmentatie software kunnen zulke grenzen snel, automatisch en reproduceerbaar worden vastgesteld. En op grond van deze segmentatie kunnen afwijkingen in maat en getal weergegeven worden. Op het Laboratorium voor Klinische en Experimentele Beeldbewerking van onze afdeling Radiologie is dergelijke software onder leiding van Faiza Behloul ontwikkeld. Deze software vervulde een belangrijke rol in de PROSPER-MRI-studie. Deze studie werd in samenwerking met collega Blauw van de sectie Gerontologie en Geriatrie van de afdeling Algemene Interne Geneeskunde van het LUMC verricht. Het betrof een longitudinale studie waarin het effect van een geneesmiddel, pravastatine, op de ontwikkeling van hersenafwijkingen bestudeerd werd bij 650 ouderen uit de algemene bevolking. Een van de afwijkingen die daarbij met name bekeken werden was een bepaald type witte stofafwijking waarvan de prevalentie toeneemt met het ouder worden. Met behulp van de genoemde segmentatie software werd onder leiding van promovenda Dominique van den Heuvel de witte stofschade gemeten, voor en na behandeling met het geneesmiddel of een placebo. In de hele groep deelnemers kon een toename van de witte stofafwijkingen van slechts 2 mm³ in de observatieperiode geobjectiveerd worden. Er werden echter geen verschillen waargenomen tussen de mensen die met pravastatine behandeld werden en degenen die een placebo kregen. Op grond van deze gegevens moest helaas worden vastgesteld dat pravastatine deze verouderingsverschijnselen in de hersenen niet kan voorkomen.

Niet alle hersenaandoeningen geven aanleiding tot afwijkende contrasten in de hersenen. Er zijn ook aandoeningen die alleen maar gepaard gaan met veranderingen in vorm en volume van bepaalde hersendelen. Wat ons parten speelt als we met het blote oog zoeken naar dergelijke afwijkingen is de normale variatie. De grootte, vorm en verdeling van grijze en witte stof van de hersenen is net zo individueel bepaald als bijvoorbeeld het menselijk gezicht. En net zoals bij het menselijk gezicht wordt het aanzien van de hersenen niet alleen bepaald door aangeboren kenmerken maar ook door de leeftijd. Bij het beoordelen van hersenbeelden is het een permanente uitdaging om onderscheid te maken tussen verschillen die normale variatie weerspiegelen en verschillen die het gevolg of de oorzaak van ziekte zijn. Grove afwijkingen zijn bij individuele patiënten meestal met het blote oog zichtbaar. Subtielere veranderingen echter verdwijnen voor het oog in de ruis van de normale variatie.

Bij het onderscheiden van normale en abnormale variatie spelen beeldbewerkingstechnieken opnieuw een essentiële rol. Een belangrijke stap in dit kader is een bewerking die *normalisatie* genoemd wordt. Het doel van deze normalisatie is te abstraheren van normale variatie in grootte, vorm en weefselsamenstelling. Dit kan bereikt worden door de hersenen in een virtuele ruimte dusdanig te vervormen dat zij passen op de mal van een imaginair standaardbrein. Met deze stap raakt men variatie in grootte en vorm kwijt. Wat men dan overhoudt is variatie in de verdeling van de grijze en witte stof binnen de genormaliseerde contouren. Door dit te doen voor een grote groep normale individuen en door vervolgens deze genormaliseerde breinen samen te nemen kan een afbeelding van een gemiddeld brein voor die groep gemaakt worden. Ieder pixel in dat gemiddelde brein bevat numerieke gegevens over de variatie in de verdeling van grijze en witte stof in die groep. Verschil tussen normale en abnormale variatie kan vastgesteld worden door een gemiddeld brein van een groep patiënten te vergelijken met het gemiddelde brein van een gezonde controlegroep. Die vergelijking wordt per pixel verricht met behulp van statistische testen. Uit verschillende studies blijkt dat de subtiele afwijkingen die met deze techniek aangetoond worden grote gevolgen kunnen hebben. Zo zijn bijvoorbeeld bij patiënten met schizofrenie subtiele afwijkingen in de hersenen aangetoond, die bij de beoordeling van beelden van individuele patiënten onzichtbaar zijn. Mede met behulp van deze technieken blijkt in toenemende mate dat psychiatrische aandoeningen niet altijd alleen maar zetelen in de ziel, maar het gevolg kunnen zijn van een concrete weeffout in de hersenen.

In het zojuist beschreven normalisatieproces worden verschillen in vorm tussen individuele hersenen verreffend. Daartoe wordt ieder pixel van de hersenen net zolang verplaatst tot het zijn positie op de standaardmal gevonden heeft. De weg die een pixel bij zo'n transformatie aflegt kan mathematisch beschreven worden. Door dergelijke informatie van alle pixels van het brein te combineren ontstaat een zogenaamd *deformatieveld*. Variatie in vorm tussen individuen zit gevangen in de kwantitatieve informatie van een deformatieveld, en maakt het mogelijk vormverschillen tussen groepen vast te stellen. Met behulp van dergelijke deformatievelden is vastgesteld dat de hippocampus van patiënten met de ziekte van Alzheimer niet alleen in volume maar ook in vorm verschilt van die van even oude mensen zonder dementie. Het diagnostisch potentieel van deze methode wordt gesuggereerd door de bevinding dat individuele patiënten met de ziekte van Alzheimer er met een hoge sensitiviteit en specificiteit mee onderscheiden kunnen worden van gezonde leeftijdsgenoten.

Op grond van genormaliseerde hersenbeelden kunnen niet alleen verschillen tussen groepen mensen vastgesteld worden, maar is het ook mogelijk om de oorzaken en gevolgen van variatie binnen een groep vast te stellen. Hierbij wordt de variatie binnen de groep niet gemiddeld, maar juist als uitgangspunt genomen. Van ieder hersenpixel wordt de variatie binnen de groep vastgesteld. Vervolgens kan nagegaan worden of deze variatie correleert met de variatie van een andere parameter. Dat kan bijvoor-

beeld genetische informatie zijn, zoals in een studie van Thompson uit Los Angeles. Hij toonde daarin aan dat de hersenen van tweelingen meer overeenkomsten in weefselsamenstelling hebben dan de hersenen van niet verwante mensen. En tevens dat bij eenzijdige tweelingen die overeenkomsten groter zijn dan bij tweëziige tweelingen. Deze gegevens tonen dat genen invloed hebben op de samenstelling van de hersenen, en laten ook nog zien waar die invloed zich laat gelden. Dat deze invloed ook functionele gevolgen heeft werd in dezelfde studie aangetoond door een associatie te vinden tussen de samenstelling van het hersenweefsel in bepaalde hersengebieden en cognitief presteren.

Het correleren van vorm en functie is niet nieuw. Begin negentiende eeuw was dat het uitgangspunt van de *frenologie*. Frenologen bepaalden de uitwendige maten van de menselijke schedel en meenden op grond van hun metingen iemands karakter te kunnen voorspellen. Een van de beperkingen van de frenologie school in de meetmethodes die toen voor handen waren. Met de beschikbaarheid van bovenbeschreven nieuwe beeldbewerkingstechnieken, die ook wel met *computational neuroanatomy* aangeduid worden, is de kans groter dat door middel van het correleren van vorm en functie het begrip van het functioneren van de hersenen zal toenemen.

Kwantitatieve beeldverwerking: de beelden voorbij

Dames en heren, tot nu toe ging dit verhaal over beelden. Ik heb met u besproken dat het geofende blote oog zijn kracht maar ook zijn beperkingen heeft bij het distilleren van informatie uit beelden. Ook heeft u kunnen zien dat met behulp van beeldbewerkingstechnieken veel meer informatie uit beelden te halen is. In het nu volgende deel van mijn verhaal gaan we de beelden voorbij.

Terwijl het toch blijft gaan over toepassingen van MRI. En dat is mogelijk omdat MRI meer is dan een beeldvormende techniek. Naast de *kwalitatieve* technieken die gericht zijn op het genereren van contrastrijke beelden, bestaan er namelijk ook *kwantitatieve* MRI-technieken. Met MRI kan ook gemeten worden. Bij kwantitatieve technieken gaat het niet om het genereren van contrasten, maar om het genereren van grijswaardes die betekenis hebben. De grijswaardes zijn dan de vertaling van een getal dat betekenisvol is. Wat dat getal betekent hangt af van de MRI-techniek waarmee het tot stand gekomen is. Het besef van de kracht van kwantitatieve MRI-technieken is mij duidelijk geworden in het wetenschappelijk onderzoek waarbij ik de afgelopen jaren betrokken ben geweest. Om ook u enig inzicht in die mogelijkheden te geven wil ik enkele ervaringen op dat terrein met u delen.

Magnetization Transfer Imaging en neuropsychiatrische SLE

Daartoe neem ik u mee naar het ziektebeeld *Systemische Lupus Erythematosus*, kortweg SLE genoemd. SLE is een autoimmuunaandoening, dat wil zeggen een ziekte waarbij het afweersysteem zich richt tegen componenten van het eigen lichaam. De klassieke complicaties van deze ziekte zijn huidafwijkingen in het gelaat, aantasting

van de nieren en een verhoogde stollingsneiging. Minder bekend is dat bij SLE-patiënten frequent neurologische, psychiatrische en cognitieve stoornissen optreden, terwijl toch geschat wordt dat 20-70% van de SLE-patiënten in de loop van de ziekte te maken krijgt met dergelijke symptomen. De ernst van die symptomen varieert sterk: van hoofdpijn tot coma. Meestal lijken deze symptomen het gevolg te zijn van een directe aantasting van het hersenweefsel door het ziekteproces. Men spreekt dan van neuropsychiatrische SLE. Het is opvallend dat bij zulke neuropsychiatrische SLE-patiënten op kwalitatieve MRI-beelden meestal geen afwijkingen gevonden die de klachten kunnen verklaren. De discrepantie tussen de ernst van de symptomen en de radiologische bevindingen kan bij dit ziektebeeld zo extreem zijn dat er bij een comateuze patiënt op MRI-beelden geen enkele afwijking te zien is in de hersenen.

Deze klinisch-radiologische paradox was de directe aanleiding om in samenwerking met collega Huizinga van de Rheumatologie van het LUMC een onderzoek op te zetten. Het doel van dat onderzoek was na te gaan of met behulp van kwantitatieve MRI-technieken afwijkingen in de hersenen aangetoond konden worden bij neuropsychiatrische SLE-patiënten. Objectieve maten voor hersenaantasting zouden het diagnostisch proces betrouwbaarder en gemakkelijker kunnen maken. En ook zouden ze kunnen helpen bij de zoektocht naar het nog vrijwel onbekende onderliggende ziekteproces. Tenslotte zouden dergelijke maten ingezet kunnen worden bij het objectiveren van de effecten van geneesmiddelen in *trial* verband.

Gerlof Bosma was, als promovendus, een van de pioniers van deze studie. Hij paste bij patiënten met neuropsychiatrische SLE een kwantitatieve MRI-techniek toe die bekend staat als *Magnetization Transfer Imaging*. Met behulp van deze techniek kan per pixel een ratio berekend worden, de *Magnetization Transfer Ratio* (MT-ratio). Uit eerder onderzoek was gebleken dat deze ratio in maat en getal de ernst van destructie van het hersenweefsel weergeeft, en vooral gevoelig is voor aantasting van het isolatiemateriaal in de hersenen, het myeline. Als alle pixels van de hersenen samen genomen worden en de MT-ratios van die pixels als histogram weergegeven worden, dan is de piekhoogte van zo'n histogram een goede maat voor de integriteit van de hersenen. Met behulp van deze techniek kon inderdaad worden vastgesteld dat bij SLE-patiënten tijdens een periode met neuropsychiatrische symptomen het hersenweefsel afwijkend is. Ook werd aangetoond dat afwijkingen na een dergelijke episode blijven bestaan. In samenwerking met de neuropsycholoog Middelkoop en neuroloog Bollen van de afdeling Neurologie van het LUMC werden de patiënten met SLE die ooit een episode met neuropsychiatrische symptomen doorgemaakt hadden functioneel getest, zowel neuropsychologisch als neurologisch. Bosma toonde vervolgens aan dat bij deze patiënten de maat voor weefselschade, vastgesteld met magnetization transfer imaging, goed correleerde met neurologisch en cognitief functioneren. Dit toont aan dat de weefselschade die onzichtbaar is voor kwalitatieve MRI-technieken wel degelijk functionele gevolgen heeft.

Wat is de diagnostische waarde van deze bevindingen? Samen met professor Paul Tofts en Jamshid Dehmeshki van het Institute of Neurology aan het Queens Square in Londen verrichtten we onderzoek naar de diagnostische waarde van MT-ratio histogrammen in de specifieke context van SLE. Met behulp van *multidiscriminant analyse* konden delen van het histogram geïdentificeerd worden die het sterkst verschillen tussen groepen patiënten. Op grond van die delen van het histogram kon bij individuele patiënten met verschillende ziektes die klinisch met elkaar verward zouden kunnen worden toch vaak de juiste diagnose gesteld worden.

Kunnen kwantitatieve MRI-technieken een bijdrage leveren bij het zoeken naar de aard van het onderliggende ziekteproces bij neuropsychiatrische SLE? Ja dat kan. En het is nog belangrijk ook. Met name omdat andere methodes om de ziekte vast te stellen vrijwel ontbreken. Analyse van hersenweefsel door patholoog-anatomen heeft tot nog toe weinig inzicht gegeven in het ziekteproces. Dat is onder andere te wijten aan het feit dat patiënten vrijwel nooit overlijden tijdens een acute episode van de ziekte, zodat informatief obductiemateriaal niet verkregen kan worden. En ook is het nemen van een hersenbiopsie tijdens een acute fase meestal geen optie omdat het, bij gebrek aan zichtbare afwijkingen, onduidelijk is waar dat biopsie genomen moet worden. Stefan Steens houdt zich in het kader van zijn proefschrift bezig met het zoeken naar de oorzaak van het ziektebeeld neuropsychiatrische SLE. Hiertoe bestudeert hij ondermeer de verdeling van de pixels met afwijkende MT-ratios over de hersenen. Met behulp van de MT-ratio histogrammen kon worden vastgesteld dat de hersenen afwijkend waren, maar niet waar die afwijkingen zich bevonden. Met behulp van segmentatietechnieken heeft Steens inmiddels aangetoond dat de afwijkingen zich zowel in de witte als in de grijze stof bevinden. Een volgende stap is het visualiseren van het patroon van de afwijkende pixels binnen deze compartimenten. In dit onderzoeksproject werden daartoe de MRI-maten voor weefselschade ook vergeleken met laboratoriumparameters. Zo konden we aantonen dat de omvang van hersenschade bij deze patiënten geassocieerd is met de aanwezigheid van antilichamen in het bloed die gericht zijn tegen het stollingssysteem. Deze resultaten steunen de hypothese dat bij het ontstaan van neuropsychiatrische SLE een verhoogde stollingsneiging een rol speelt. Dit kan een zuurstoftekort veroorzaken op het niveau van de haarvaten van de hersenen, wat vervolgens weer resulteert in symptomen.

Magnetization Transfer Imaging en veroudering

Zoals ik u al eerder liet zien vanmiddag zijn het niet alleen ziekteprocessen die de hersenen veranderen, ook het verstrijken van de jaren heeft invloed op de samenstelling van ons brein. En ook deze door de tijd gedicteerde veranderingen in de hersenen kunnen met kwantitatieve MRI-technieken aangetoond worden.

Een deel van de hersenveranderingen die met veroudering gepaard gaan zijn ook op kwalitatieve MRI-beelden zichtbaar. Zo treden er focale afwijkingen in de witte stof op

en kan ophoping van ijzerhoudende stoffen in de basale kernen waargenomen worden. Volumeverlies, atrofie, kan eveneens zichtbaar zijn of gemaakt worden op kwalitatieve beelden. Aart Spilt heeft echter in het kader van zijn promotieonderzoek aangetoond dat er in de hersenen, los van deze focale afwijkingen en los van de atrofie, veranderingen bij veroudering optreden die met magnetization transfer imaging waarneembaar zijn. In samenwerking met collega Westendorp van de sectie Gerontologie en Geriatrie van het LUMC werd een groep zeer oude, maar geestelijk zeer gezonde mensen uit de bekende leidse 85-plusstudie bestudeerd. Deze groep werd vergeleken met enerzijds een even oude, maar demente groep mensen en anderzijds met een groep gezonde jongeren. Daarbij bleek dat de ouderen zich onderscheidden van de jongeren door een verandering in MT-ratio histogrammen van de hersenen. Maar ook tussen de twee groepen ouderen werd een verschil gevonden; niet in de hoeveelheid witte stofafwijkingen en atrofie, maar in de MT-ratio maten. Bij het ouderworden treden kennelijk niet-zichtbare maar met kwantitatieve MRI-technieken wel meetbare veranderingen op in de hersenen. Zolang ze beperkt zijn geven ze geen aanleiding tot cognitieverlies. Maar wanneer ze uit de hand lopen kunnen ze tot dementie leiden.

Resultaten van het promotieonderzoek van Wiesje van der Flier, een samenwerking rondom de polikliniek voor geheugenstoornissen, suggereren dat deze met magnetization transfer imaging meetbare veranderingen bij de ziekte van Alzheimer in de tijd vooruitlopen op atrofie. In haar onderzoek werd tevens aangetoond dat deze veranderingen goed correleren met cognitietesten, hetgeen een extra aanwijzing is voor de veronderstelling dat men met deze kwantitatieve techniek relevante hersenschade aantoonst. Het lijkt er dus op dat de hersenveranderingen bij veroudering met kwantitatieve MRI-technieken gevolgd kunnen worden, en dat met behulp van deze technieken normale en abnormale veroudering van elkaar onderscheiden kunnen worden.

Andere kwantitatieve MRI-technieken

De enige kwantitatieve MRI-techniek om hersenweefsel te karakteriseren die ik tot nu toe besproken heb is magnetization transfer imaging. Dat betekent niet dat dit de enig beschikbare kwantitatieve techniek is. Er zijn ook andere kwantitatieve MRI-methodes die weer andere kenmerken van het weefsel in maat en getal uitdrukken. En dan zijn er ook nog kwantitatieve technieken waarmee dynamische processen in getallen gevangen kunnen worden. Een voorbeeld daarvan is de kwantitatieve flow-meting waarmee onder andere de bloedstroom in de halsvaten die het bloed naar de hersenen transporteren bepaald kan worden. Van veel van deze kwantitatieve MRI-technieken is aangetoond dat ze gevoeliger zijn voor de aanwezigheid van structurele en dynamische afwijkingen in de hersenen dan kwalitatieve MRI-technieken. En ook dat ze beter in staat zijn die schade te kwantificeren.

Beeldbewerking en kwantitatieve beeldverwerving in de praktijk

Dames en heren, tot nu toe heb ik u in mijn verhaal getracht een indruk te geven van

de rijkdom aan informatie die met behulp van MRI over de hersenen verkregen kan worden. Ik heb u laten zien dat informatie verkregen kan worden over de structuur en functie van de hersenen. Ik heb u verteld dat zulke structurele en functionele informatie vertaald kan worden in beelden. Een geoefend oog is niet te verslaan in de interpretatie van afwijkingen die zichtbaar zijn op die beelden. Ik heb u echter ook laten zien dat het blote oog zijn beperkingen kent, met name als het om kwantificatie gaat en als het om subtiele veranderingen in vorm en weefselsamenstelling gaat. Beeldbewerkingstechnieken bieden dan uitkomst. En tenslotte heeft u kunnen zien dat met MRI niet alleen beelden gemaakt kunnen worden maar dat er ook mee gemeenten kan worden met behulp van kwantitatieve technieken. Wat nou zo mooi is, is dat al deze technieken elkaar aanvullen, en dat ze gezamenlijk een arsenaal vormen waarmee veel verschillende aspecten van de hersenen tijdens het leven bestudeerd kunnen worden.

Gedurende de afgelopen jaren ben ik me bij mijn wetenschappelijk werk in toenemende mate bewust geworden van de kracht van beeldbewerkingstechnieken en kwantitatieve MRI-technieken. Gelijktijdig groeide mijn verbazing over het feit dat de patiënten die ik tijdens mijn klinische werk tegenkwam niet konden profiteren van die technieken. En dit terwijl ik de gevallen waarbij deze technieken waardevolle aanvullende informatie zouden kunnen geven dagelijks zag passeren. Waar ligt het aan dat deze technieken nog nauwelijks hun weg gevonden hebben naar de patiëntenzorg?

Hiervoor zijn drie oorzaken aan te dragen.

Ten eerste, beeldbewerkingstechnieken worden momenteel ontwikkeld door onderzoeksgroepen die ze voor eigen gebruik inzetten bij het oplossen van specifieke wetenschappelijke vragen. Dat leidt in het algemeen tot software die slechts zeer gericht ingezet kan worden en die voor buitenstaanders nauwelijks te gebruiken is door het ontbreken van een gebruiksvriendelijke *user interface*. Wat nodig is voor klinische inzetbaarheid van beeldbewerkingstechnieken is een gemakkelijk en intuïtief toegankelijk *software platform* waarmee een groot aantal analyses snel verricht kan worden. Een dergelijk platform ontbreekt. En bij de ontwikkeling ervan hebben de wetenschappers die de bestaande software ontwikkeld hebben geen belang.

Ten tweede is het een probleem dat MRI-fabrikanten hun producten voornamelijk afstemmen op de huidige klinische praktijk van visuele inspectie van contrastrijke MRI-beelden. Gebruik van kwantitatieve MRI-technieken en beeldverwerkingstechnieken stelt andere eisen aan MRI-apparatuur. De belangrijkste eis is dan stabiliteit. Stabiliteit in de contrasten die gegenereerd worden voor beeldbewerkingstechnieken, en stabiliteit in de getallen die met kwantitatieve MRI-technieken verkregen worden. Dergelijke stabiliteit is nu ver te zoeken. Verschillende machines leveren verschillende contrasten en getallen op. En na iedere noodzakelijke vernieuwing van software, de zogenaamde *upgrades*, kunnen contrasten en getallen ook veranderd zijn, waardoor

vergelijking met eerder verworven data niet meer mogelijk is. De wetenschappers die op dit moment met kwantitatieve MRI werken zijn commercieel niet interessant door hun geringe aantal.

Ten derde is er een fenomeen dat zowel de toepassing van beeldbewerkingstechnieken als kwantitatieve beeldverwerkingstechnieken in de patiëntenzorg bemoeilijkt, en dat fenomeen is van culturele aard. Radiologen zijn gewend aan het interpreteren van beelden en niet gewend aan de omgang met getallen. De twee eerder genoemde problemen, het ontbreken van toegankelijke beeldbewerkingstechnieken die kwantificatie mogelijk maken, en de instabiliteit van de kwantitatieve MR-sequenties die nu beschikbaar zijn bevorderen een bekering tot getallen ook niet echt.

Dit alles leidt tot de huidige impasse, waarin de meeste radiologen niet direct het belang zien van een meer kwantitatieve benadering van hun vak, waardoor het bedrijfsleven weer geen economisch perspectief ziet in het ontwikkelen van de toegankelijke technieken die dat mogelijk zouden maken. Ik ben ervan overtuigd dat deze impasse doorbroken kan worden als radiologen, wetenschappers en bedrijven de handen ineen slaan. Investerings uit het bedrijfsleven zijn daarbij cruciaal en ook commercieel te rechtvaardigen, want je hoeft geen visionair te zijn om in te zien dat als de producten eenmaal beschikbaar zijn ze massaal aftrek zullen vinden. Het humanitaire doel en het commerciële doel kunnen hier beiden bereikt worden. En niet ten koste van elkaar. Daarom zou een dergelijke samenwerking een goed voorbeeld kunnen zijn van hoe bedrijfsleven en wetenschap elkaar kunnen aanvullen zonder te leiden tot belangenverstrengeling. En tevens is het een vorm van samenwerking die voorbeeldig past in de strategie om Nederland als *kennisland* te profileren.

Aan de randvoorwaarden voor een dergelijke samenwerking wordt lokaal voldaan in Leiden. Er bestaat een nauwe samenwerking tussen radiologen en beeldbewerkers binnen de afdeling Radiologie; er zijn goede contacten tussen de afdeling Radiologie en het medische software bedrijf MEDIS; en met Philips Medical Systems heeft de afdeling een oude, vertrouwde industriële partner op MRI-gebied. Ik zie het als een uitdaging om dit netwerk te mobiliseren en zo bij te dragen aan de integratie van beeldbewerkingsmethodes en kwantitatieve MRI-technieken in de patiëntenzorg. Want dat patiënten er beter van worden, daar gaat het uiteindelijk allemaal om in de geneeskunde.

Dames en heren studenten in de Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen, in de loop van dit verhaal heeft u kunnen zien dat veel van wat mooi en belangrijk is verborgen is. Zo is het ook met de neuroradiologie. Het vak duikt nauwelijks op in het curriculum. Studentassistentenschappen bieden de mogelijkheid nader met dit vak in aanraking te komen. En ook bieden ze de kans ervaring met wetenschappelijk onderzoek op te doen, iets waar het curriculum ook niet van overloopt. Met overtuiging

breek ik een lans voor studentassistentschappen. En ik daag u uit om via die constructie betrokken te raken bij neuroradiologisch onderzoek. U zult er geen spijt van krijgen.

Dankwoord

Dames en heren, in de inleiding van dit verhaal vertelde ik u dat de regel dat de orator niet in de reden gevallen mag worden een van de voordelen van een oratie is. U heeft u goed aan die regel gehouden. En dat heeft mij de mogelijkheid gegeven een poging te doen u duidelijk te maken waarom ik enthousiast ben over de neuroradiologie. Ik hoop dat ik niet alleen getoond heb dat ik er enthousiast over ben, maar ook waarom. Een bijkomend voordeel van een oratie is dat het de mogelijkheid geeft mensen te bedanken. In de haast van alledag is die mogelijkheid er vaak niet. En dank is hier op zijn plaats, want dankzij veel mensen sta ik hier. Een paar wil ik er hier in het bijzonder noemen.

Door de introductie van CT, en meer nog MRI, zijn de hersenen uit een schaduwwereld gekomen en in het volle licht komen te staan. Dat heeft geleid tot een stroomversnelling in de ontwikkeling van de neuroradiologie. En daardoor heeft het vak zich een centrale rol in de patiëntenzorg en de neurowetenschappen verworven. Het getuigt van visie dat de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en het College van Bestuur van de Universiteit Leiden dit onderkend hebben en besloten hebben dat de tijd rijp was om de eerste leerstoel in dit vakgebied aan de Leidse Universiteit in te stellen. Ik ben er dankbaar voor en trots op dat ik die leerstoel mag bezetten.

Hooggeleerde van Voorthuisen, beste Ad; door jouw visie, daadkracht en aanstekelijke enthousiasme is er een buitengewone afdeling Radiologie aan het Academisch Ziekenhuis Leiden ontstaan. Jij haalde twintig jaar geleden, in 1983, het eerste klinische MRI-systeem van Philips naar Leiden. Dit heeft geleid tot sterke onderzoekslijnen op het gebied van cardiovasculaire en musculoskeletale MRI.

Hooggeleerde Bloem, beste Hans; jij hebt me gestimuleerd om naast de bestaande onderzoekslijnen op de afdeling een neuroradiologische lijn neer te zetten. Ik dank je voor de ruimte, steun en kameraadschappelijkheid die je biedt. En ik bewonder de wijsheid en vaardigheid waarmee je het erfgoed van van Voorthuisen verder draagt. Ik kan me geen betere baas voorstellen.

Professor Bob Grossman van het New York University Medical Center is mijn voorbeeld geweest in de neuroradiologie. Ik dank hem voor dat voorbeeld, voor zijn onvoorwaardelijke steun tijdens mijn loopbaan en voor zijn vriendschap.

Hooggeleerde Kluin en Willemze, beste Philip en Roel; jullie hebben de voorwaarden geschapen waarin ik mijn promotieonderzoek kon verrichten. Tijdens dat onderzoek kon ik onbeperkt met allerlei technieken stoeien op zoek naar de pathogenese van leukostase. Op grond van de ervaringen opgedaan bij dat onderzoek vraag ik me dagelijks af wat voor ziekteprocessen zich achter de radiologisch beelden afspelen. En dat helpt bij de interpretatie ervan.

Dames en heren stafleden van de Neuroradiologie Sectie, beste Sica, Lishya, Berit, Jan, René en Patrick; door de superspecialisatie die we de afgelopen jaren binnen de sectie doorgevoerd hebben is er een expertise binnen onze groep aan het ontstaan waar ik trots op ben. Dat die expertise ook nog in harmonie tot stand gekomen is vind ik minstens zo belangrijk. Als jonge groep kunnen we de hele neuroradiologie tot in lengte van jaren aan.

Dames en heren wetenschappers, promovendi en postdoc van de Neuroradiologie Sectie en de Neurosectie van het Laboratorium voor Klinische en Experimentele Beeldbewerking; jullie creëerden het fundament waarop mijn benoeming staat. Zonder jullie geen wetenschap in mijn leven. Ik dank jullie voor je kameraadschap, loyaliteit en gedrevenheid. Jullie zijn een team om trots op te zijn.

Dames en heren medewerkers van het LUMC; op het LUMC voel ik mij als een vis in het water. Door het multidisciplinaire karakter van de klinische en wetenschappelijke kant van mijn taak heb ik met velen van u vaak te maken. Ik prijs mij gelukkig om de vriendschappelijkheid die ik daarbij dagelijks ervaar.

Mijn ouders dank ik voor hun essentiële bijdrage aan mijn vorming; mijn moeder voor het zelfvertrouwen dat ze me schonk en de compassie die ze me bijbracht; mijn stiefvader voor het hechten aan de waarde van woord en waarheid; en mijn vader voor het overdragen van de klinische belangstelling in de lange medische traditie van onze familie.

Lieve Claartje, mijn betere helft, en mijn lieve, verbazingwekkende kinderen Marieke, Stijn en Brechtje; mijn energie wordt gevoed door het geluk dat ik ervaar door jullie bestaan. Dat geluk is groot.

En dan is er ook een groot gemis vandaag; mijn zusje Gabriële. Haar noodlot en mijn benoeming werden vorig jaar op dezelfde middag bekend gemaakt. Een ruil was niet mogelijk. Aan haar draag ik deze oratie op.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Ashburner J, Csernansky JG, Davatzikos C, Fox NC, Frisoni GB, Thompson PM. Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains. *The Lancet Neurology* 2003;2:79-88
2. van den Boom R, Lesnik Oberstein SAJ, Haan J, Ferrari MD, van Buchem MA. Subcortical lacunar lesions, an MR imaging finding in patients with CADASIL. *Radiology* 2002;224:791-796
3. Bosma GPTh, Rood MJ, Zwinderman AH, Huizinga TWJ, van Buchem MA. Residual CNS damage in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus demonstrated by magnetization transfer imaging. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43:48-54
4. Bosma GPTh, Rood MJ, Huizinga TWJ, de Jong BA, Bollen ELEM, van Buchem MA. Detection of cerebral involvement in patients with active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by the use of volumetric magnetization transfer imaging. *Arthritis and Rheumatism* 2000;43:2428-2436
5. Bosma GPTh, Middelkoop HAM, Rood MJ, Bollen ELEM, Huizinga TWJ, van Buchem MA. Association of global brain damage and clinical functioning in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46:2665-2672
6. van Buchem MA, Tofts PS. Magnetization transfer imaging. *Neuroimaging Clinics of North America* 2000;10:771-788
7. Demeshki J, van Buchem MA, Bosma GPTh, Huizinga TWJ, Tofts PS. Systemic lupus erythematosus: diagnostic application of magnetization transfer ratio histograms in patients with neuropsychiatric symptoms – initial results. *Radiology* 2002;222:722-728
8. van der Flier WM, van den Heuvel DMJ, Weverling-Rijnsburger AWE, Bollen ELEM, Westendorp RGJ, van Buchem MA, Middelkoop HAM. Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 2002;52:62-67
9. van der Flier WM, van den Heuvel DMJ, Weverling-Rijnsburger AWE, Spilt A, Bollen ELEM, Westendorp RGJ, Middelkoop HAM, van Buchem MA. Cognitive decline in AD and mild cognitive impairment is associated with global brain damage. *Neurology* 2002;59:874-879
10. Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M, Löhnqvist J, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kaprio J, Khaledy M, Dail R, Zoumalan CI, Toga AW. Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience* 2001;4:1253-1258

