

Prof.dr.ir. Matthias J.P. van Osch

De aantrekkingskracht van MRI



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

De aantrekkingskracht van MRI

Oratie uitgesproken door

Prof.dr.ir. Matthias J.P. van Osch

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht
Radiologie, in het bijzonder Experimentele Cerebrovasculaire Beeldvorming
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 3 mei 2019



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de rector magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders,

Onze hersenen zijn compleet afhankelijk van de toevoer van zuurstof en voedingsstoffen door het bloed. Een korte onderbreking van de bloedtoevoer leidt al tot aanzienlijke schade: er is berekend dat elke minuut dat de hersendoorbloeding onderbroken is er 1 miljoen zenuwcellen, 14 miljard verbindingen tussen zenuwcellen, en 12 km uitlopers van zenuwcellen verloren gaan¹. Als de hersendoorbloeding tot stilstand komt, zoals bijvoorbeeld bij een beroerte kan gebeuren wanneer een bloedpropje een hersenvat blokkeert, is het dus ook de belangrijkste taak van de behandelend arts om de doorbloeding zo snel mogelijk te herstellen. Bij de behandeling van beroertes wordt dit vaak samengevat met de bekende kreet “Time is brain”. Maar schade aan de hersenen kan ook op een meer sluipende wijze ontstaan doordat er over langere tijd net niet voldoende bloed naar de hersenen gaat of dat er korte periodes zijn waarbij de doorbloeding even te laag is. Hierdoor kunnen diverse soorten schade ontstaan, zoals bijvoorbeeld zogenaamde witte stof afwijkingen, die wij als kleine of grotere vlekjes op een MRI-scan kunnen zien. Tenslotte, kan de doorbloeding lokaal verhoogd zijn, omdat er lokaal meer energie verbruikt wordt: dit is nodig wanneer zenuwcellen actief worden, zoals nu gebeurt in het deel van uw hersenschors dat betrokken is bij het verwerken van geluid en taal, maar het kan ook gebeuren als een tumor in de hersenen energie nodig heeft om te groeien.

Allemaal voorbeelden waarbij het duidelijk is dat niet alleen het netwerk van zenuwcellen het functioneren en de gezondheid van onze hersenen bepaalt, maar ook het vaatstelsel dat die neuronen van zuurstof voorziet. In deze openbare les ter aanvaarding van de leerstoel “Radiologie en in het bijzonder experimentele cerebrovasculaire beeldvorming” zal ik u meenemen, hoe wij deze hersendoorbloeding kunnen meten en kunnen kijken of de hersenvaatjes nog wel gezond zijn. En zoals uit de titel van dit verhaal blijkt, zal MRI hierin een grote rol spelen...

Aantrekkingskracht van MRI

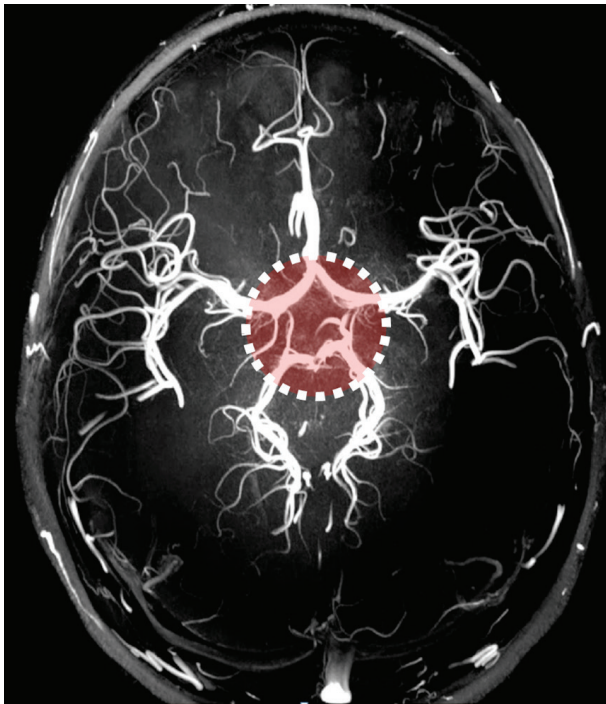
Graag neem ik u mee terug in de tijd naar donderdag 6 september 2007: de dag waarop het C.J. Gorter Center for high field MRI met daarin gehuisvest de 7 Tesla MRI-faciliteit van het LUMC, officieel geopend werd door toenmalig minister Van der Hoeven. Hoewel Tesla momenteel synoniem is voor



Minister Van der Hoeven opent de 7 Tesla MRI faciliteit van het LUMC op 6 september 2007.

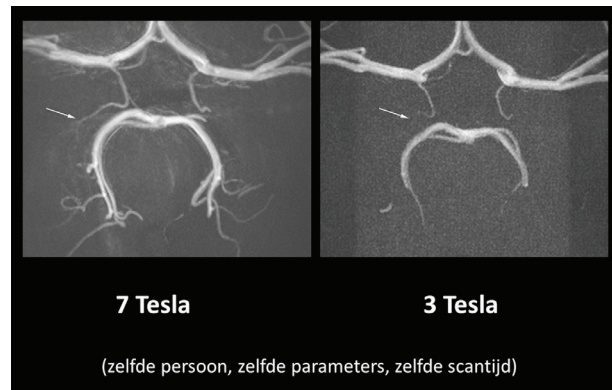
een elektrische auto die al dan niet de ruimte wordt ingeschooten met David Bowie's Space Oddity spelend op de achtergrond, gebruiken wij het woord hier als de eenheid van magneetveldsterkte. De magneet is een belangrijk onderdeel van een MRI-scanner wat natuurlijk duidelijk is als we weten dat MRI staat voor “Magnetic resonance imaging”. In een gemiddeld perifere ziekenhuis wordt een MRI gebruikt met een magneetveldsterkte van 1.5 Tesla, terwijl in de meeste academische ziekenhuizen scanners worden gebruikt met een veldsterkte van 3 Tesla. En een 7 Tesla MRI-scanner is dan dus nog een factor 2.3 keer sterker, terwijl de toename in aantrekkingskracht voor MRI-onderzoekers zelfs nog veel sterker is. Dat laatste blijkt bijvoorbeeld uit het feit dat het aantal MRI-onderzoekers met een technische achtergrond in het LUMC toegenomen is van een viertal in 2006, tot meer dan 40 op dit moment. Waarom is dat? Bij benadering neemt de kwaliteit van een MRI-scan recht evenredig toe met de magneetveldsterkte, waardoor we met een 7 Tesla MRI-scanner opnames kunnen maken met een hogere spatiale resolutie, met minder ruis, of met meer informatie. Maar helaas nemen de problemen om mooie opnames te maken ook toe bij een sterkere magneet. Dat klinkt als een nadeel, maar voor een MR-fysicus is het juist een prachtige uitdaging om deze problemen te overwinnen.

Laten we nu met behulp van deze high-end scanner naar de vaten kijken die de hersenen van bloed voorzien. Het eerste wat we dan zien, is deze rotonde-achtige structuur gelegen onder aan de hersenen: de Cirkel van Willis, voor het eerst door Sir Thomas Willis beschreven in 1664². Drie grote halsslagaderen



Een 7 Tesla MRI opname van de vaten in de hersenen met de Cirkel van Willis aangegeven door middel van een stippellijn.

voeden deze cirkel en vanaf de cirkel waaiert de vaten naar buiten uit om vervolgens voornamelijk van buitenaf de hersenen van bloed te voorzien. Belangrijk is dat deze rotonde de mogelijkheid geeft om de bloedstroom om te leiden als één van de toevoerende vaten dichtzit. Vergelijken we nu de 7 Tesla opname met eenzelfde opname op een 3 Tesla MRI-scanner, dan wordt het duidelijk dat we meer vaten zien en met een betere beeldkwaliteit. Dit soort opnames worden nu in het LUMC gebruikt om kleine uitstulpingen van vaten, die een risico tot



Een vergelijking van een opname van de hersenvaten op 7 Tesla MRI (links) en 3 Tesla MRI (rechts).

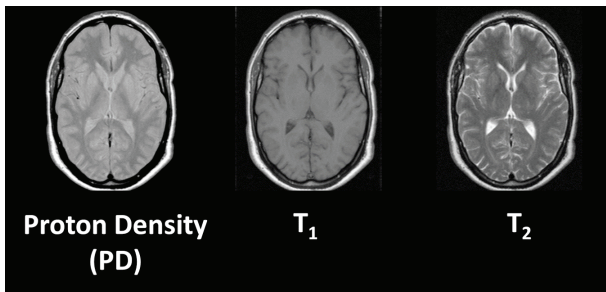
bloeden geven, te onderscheiden van kleine aftakende vaatjes. Maar als we goed naar deze beelden kijken dan vallen drie duidelijke beperkingen op: ten eerste zien we op deze opnames alleen maar waar de vaten lopen, ten tweede zien we zelfs op 7 Tesla MRI alleen maar de grotere vaten, en tenslotte weten we nog steeds niet hoeveel bloed daadwerkelijk de hersencellen bereikt. Voordat ik u meeneem naar andere MRI-technieken die veel meer informatie over de hersendoorbloeding kunnen geven, moet ik u eerst uitleggen hoe MRI nu precies werkt.

Magnetic resonance imaging (MRI)

Zoals al even aangestipt, werkt een MRI-scanner met een sterke magneet. Als je in een magneet geschoven wordt, dan heeft dit magneetveld een klein beetje invloed op die atoomkernen in ons lichaam die een zogenaamde magnetische spin hebben. Met MRI kijken we voornamelijk naar één van deze, namelijk het waterstofproton dat zoals de naam al zegt in water voorkomt. En doordat ons lichaam voor het grootste gedeelte uit water bestaat, kunnen we met MRI bijna elk lichaamsonderdeel afbeelden. Deze waterstofprotonen zullen zich gaan oriënteren als u in een MRI-scanner wordt geschoven, waarbij er net iets meer protonen in de richting van het magneetveld gaan staan: we krijgen een kleine netto magnetisatie. Deze magnetisatie kunnen we nog niet meten, daarvoor moeten we

deze eerst 90 graden draaien met behulp van een radiogolf. Vervolgens zal deze magnetisatie gaan ronddraaien in het vlak dat dwars op de richting van het magnetveld van de scanner staat, het zogenaamde transversale vlak. Deze ronddraaiende magnetisatie kunnen we vervolgens detecteren met een ontvangspoel, net zoals een ronddraaiende magneet in een dynamo een stroom genereert die onze fietslamp doet branden.

Nadat de radiogolf is uitgezet en de magnetisatie ronddraait in het transversale vlak, treden twee belangrijke processen op: ten eerste raken we de magnetisatie in het transversale vlak vrij snel kwijt met een tijdsconstante die wij T_2 noemen en welke ongeveer 100 ms is. Tegelijkertijd zal zich de magnetisatie zich weer langzaam gaan richten naar de oriëntatie van het hoofdmagnetveld van de scanner: hoe snel dit gaat, wordt aangegeven door de T_1 , welke ongeveer 1.5 seconde is. Door nu met een bepaald ritme radiogolven uit te sturen en het moment van uitlezen van het MRI-sigitaal te variëren, kunnen we het contrast in een MRI-beeld manipuleren: zo wordt met een bepaald ritme, het sigitaal vooral bepaald door de hoeveelheid water die aanwezig is. Met een ander ritme, zal het contrast voornamelijk afhangen van één van de twee tijdsconstanten. Dit zijn de klassieke MRI-contrasten: de zogenaamde proton density scan, de T_1 - en de T_2 -gewogen scan. Maar hoe weten we nu waar uit het



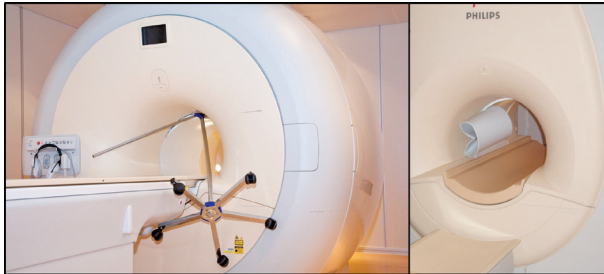
De basis contrasten van MRI: van links naar rechts proton density gewogen scan, een T1-gewogen en een T2-gewogen scan.

lichaam het MRI-sigitaal vandaan komt, oftewel hoe krijgen we nu een beeld? Dat kan door ruimtelijk het magnetveld een beetje te variëren door hulpmagneten aan te schakelen waar-

door de magnetveldsterkte links iets sterker wordt dan rechts, of aan de voorkant iets sterker vergeleken met de achterkant. Afhankelijk van de sterkte van het lokale magnetveld, gaan de waterstofprotonen sneller of minder snel ronddraaien, wat door de ontvangspoel gedetecteerd wordt en vertaald kan worden naar de plaats waar het sigitaal vandaan komt. Dit aan- en uitschakelen van de hulpmagneten heeft wel een bijeffect. Het wisselend magnetveld induceert krachten die tot kleine trillingen in de scanner leiden, eigenlijk heel vergelijkbaar met een luidspreker. Deze trillingen geven de MRI-scanner dan ook zijn even kenmerkend als vervelend gevonden geluid. Een getraind MR-fysicus zal altijd luisteren naar de scanner om te horen of zijn sequentie wel goed uitgespeeld wordt. Hier hoort u een voorbeeld van dergelijk scanner-geluid en enkele van u zullen weten dat dit geluid hoort bij één van mijn favoriete MRI-sequenties.

Het ritme van het aan- en uitschakelen van de hulpmagneten, gecombineerd met het uitzenden van radiogolven, bepaald welke informatie in het MRI-beeld wordt weergegeven. Om deze reden vergelijk ik een MRI-scanner ook vaak met een muziekinstrument: het instrument geeft de basismogelijkheden om geluid te maken, maar het is aan de musicus om hier mooie muziek mee te produceren. Door het ritme en melodie te variëren, kunnen we op een piano zowel klassieke muziek, jazz of pop spelen. Op dezelfde manier kunnen wij door het ritme te veranderen van het schakelen van de hulpmagneten en het geven van radiopulsen, het contrast van een MRI-scan beïnvloeden. Een MR-fysicus kan dan ook gezien worden als een componist en net zoals er een oneindig aantal muziekstukken gecomponeerd kunnen worden, kunnen wij ook vele verschillende MRI-scans programmeren, die evenveel verschillende soorten van informatie kunnen opleveren. Deze onuitputtelijke mogelijkheden zijn één van de redenen waarom MRI zo'n grote aantrekkingskracht op mij heeft. Zo kan met MRI de hersenactivatie gelokaliseerd worden, kunnen we de verbindingen in de hersenen afbeelden, kan het neerslaan van ijzer in de hersenen gemeten worden en kan de chemische samenstel-

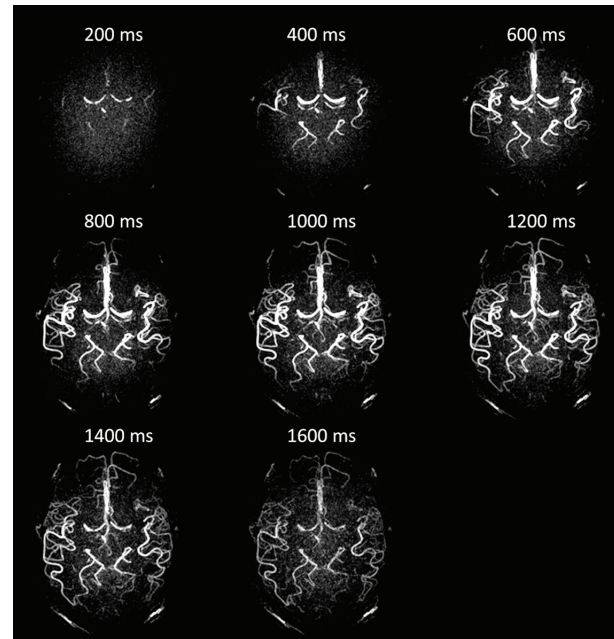
ling vastgesteld worden. Heel belangrijk voor de ontwikkeling en toepassing van MRI is dat dit gehele proces onschadelijk is voor het menselijk lichaam. Er is nog nooit aangetoond dat magneetvelden of radiogolven met de sterkte zoals wij gebruiken schadelijke invloed heeft. Dus MRI is helemaal veilig, behalve als de aantrekkingskracht van de MRI zich op een verkeerde manier doet gelden



6 *Ongelukken met een MRI-scanner waarbij een infuuspaal (links) en een prullenbak (rechts) de scanner zijn ingevlogen. In beide gevallen is er niemand gewond geraakt.*

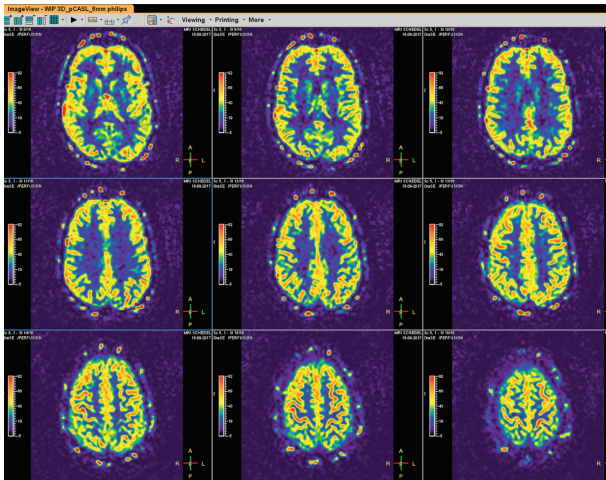
Het meten van de hersendoorbloeding

Prachtig, zult u wellicht zeggen, maar hoe helpt dit alles ons om het bloed te zien stromen, om naar kleinere hersenvaatjes te kijken, of te meten hoeveel bloed er nu echt naar de neuronen gaat? Dat kan door het bloed zelf als contrastmiddel te gebruiken. Met behulp van een radiopuls kunnen we namelijk de magnetisatie in de grote halsvaten omdraaien: we labelen - of in MRI-dialect we inverteren - het bloed magnetisch³. Vervolgens zal dit label verder stromen en als we dan op verschillende tijdstippen een afbeelding maken, dan zien we het label en dus eigenlijk het bloed, zich door de vaatboom verplaatsen, zoals u hier ziet⁴. Dat geeft natuurlijk al een groot inzicht in hoe de hersenen van bloed voorzien worden, maar we weten nog steeds niet hoeveel bloed er nu precies naar het hersenweefsel stroomt. Dat kunnen we meten door na het bloed gelabeld te hebben iets langer te wachten met het maken van een afbeelding. Gedurende deze wachttijd van ongeveer 2 seconden, stroomt het label naar de capillairen van de hersenen en het

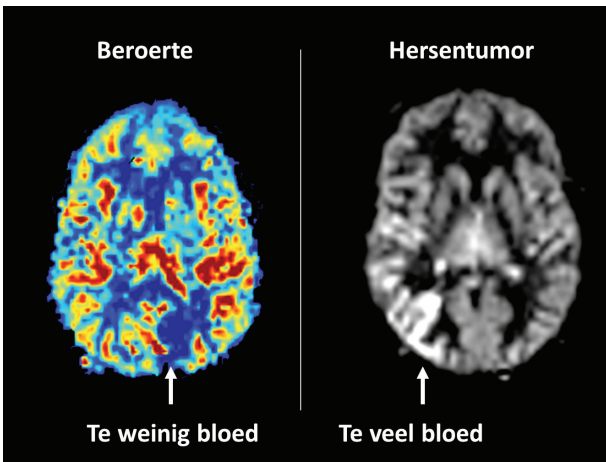


Een dynamische opname van de passage van gelabeld bloed door de arteriële vaatboom. De verschillende beelden zijn met een interval van 200 ms opgenomen⁴.

gelabelde water zal hier het vaatbed uit- en het hersenweefsel instromen om zich daar vervolgens op te hopen. Als we nu een afbeelding maken, dan geeft de hoeveelheid signaal aan hoeveel label de hersenen is ingestroomd en daaruit kunnen we berekenen wat de hersendoorbloeding is. Doordat we het bloed magnetisch labelen is het niet nodig om een contrastmiddel te injecteren en is deze zogenaamde Arterial Spin Labeling of ASL-scan de enige mogelijkheid om de hersendoorbloeding af te beelden zonder contrastmiddel in te spuiten³. In de afgelopen jaren heb ik samen met mijn onderzoeksgroep en andere wetenschappers in Nederland en buitenland, deze methode verder ontwikkeld om de beeldkwaliteit te verhogen, sneller te meten, en de kwantificatie van de doorbloeding te verbeteren. Hier ziet u twee voorbeelden van deze scan in de klinische praktijk: links een patiënt met een beroerte waar een gedeelte



Een kwantitatieve opname van de hersendoorbloeding van de hersenschors te weinig bloed krijgt⁵, rechts een voorbeeld van een patiënt met een hersentumor die te veel bloed krijgt. De hoeveelheid bloed die het hersenweefsel bereikt, geeft vervolgens informatie over de ernst van de aandoening. De



Voorbeelden van klinisch gebruik van hersendoorbloedingsmetingen. Links: een patiënt gescand vlak na een beroerte, waarbij de doorbloeding lokaal te laag is (pijl)⁵. Rechts: een patiënt met een hersentumor waarbij de doorbloeding lokaal te hoog is (pijl).

waarde van deze techniek is bijvoorbeeld ook aangetoond door onderzoekers uit Montreal, waarbij vergeleken met vele andere zogenaamde biomarkers deze techniek de eerste en sterkste afwijkingen liet zien in patiënten met een vroege vorm van de ziekte van Alzheimer⁶. In 2015 heb ik samen met internationale ASL-onderzoekers in een consensus artikel opgeschreven welke techniek op welke wijze toegepast moet worden in de klinische praktijk, en dat heeft de klinische beschikbaarheid en acceptatie van deze techniek erg geholpen⁷. Mede hierdoor wisten de MRI-fabrikanten welke techniek ze als product zouden moeten implementeren en bieden zij daarom nu allemaal dezelfde sequentie aan als wereldwijd klinisch product. Dit consensus artikel is een mooi voorbeeld van het poldermodel in de wetenschap. Dergelijke artikelen waren al gebruikelijk in de klinische wereld en worden nu ook vaker geschreven door meer technisch georiënteerde MRI-onderzoekers, waarbij meestal dit ASL-consensus artikel wordt aangehaald als succesvol voorbeeld.

Meer meten dan de hersendoorbloeding

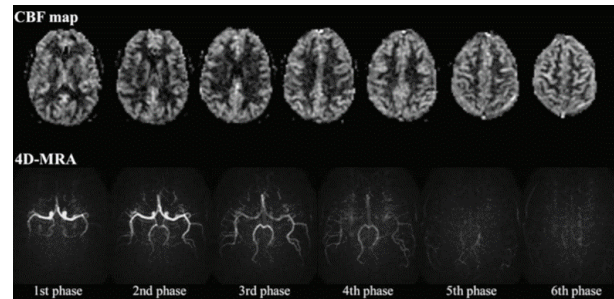
In de afgelopen decennia, was een groot deel van de ontwikkelingen op het gebied van ASL gericht op het zodanig optimaliseren dat het signaal zo puur mogelijk de hersendoorbloeding zou weergeven. Ik hoop in de rest van dit verhaal u te overtuigen dat dit in de toekomst niet meer de juiste methode is. En daarvoor moet ik u weer mee terugnemen naar de wijze waarop de hersenen van bloed worden voorzien. We hebben het al even over de Cirkel van Willis gehad, de rotonde onderaan de hersenen die het bloed kan herverdelen als er een vat dicht zit. Dieper in de vaatboom kan het bloed ook via verschillende routes de hersencellen van bloed voorzien, dit zijn beide voorbeelden dat de vaste infrastructuur van de hersenen (zo u wilt, het wegenpatroon) vele reserve-routes heeft om het bloed bij de hersencellen te krijgen. Maar niet alleen de route, ook de hoeveelheid bloed die door de vaten stroomt kan geregeld worden: het hart kan bijvoorbeeld sneller gaan kloppen, waardoor meer bloed wordt rondgepompt, en er ook meer bloed naar de hersenen kan gaan. Vervolgens kan het lichaam door het aan-

passen van de weerstand in bijvoorbeeld de beenvaten, de verdeling van het bloed over de verschillende organen regelen. Dit gebeurt in principe zeer snel, zodat uw hersenen straks geen bloed tekortkomen als u opstaat na afloop van deze gelegenheid en het bloed de neiging heeft om bij het opstaan uit uw hoofd weg te trekken. Ook bent u continu bezig met het monitoren van het CO₂-gehalte in uw uitgeademde lucht: als deze te hoog wordt zult u sneller gaan ademen om meer zuurstof binnen te krijgen. De hardlopers onder u, zullen dit herkennen. Dit zijn allemaal voorbeelden hoe de fysiologie van het gehele lichaam ook de hersendoorbloeding kan beïnvloeden, maar de hersenen kunnen ook op lokaal niveau de doorbloeding regelen. Dit kan door de diameter van de kleinste vaten te variëren, waardoor de lokale weerstand van de vaatboom verandert. Als de weerstand lokaal verlaagd wordt, dan zal meer bloed die route nemen. Hierdoor kan de verdeling van het bloed over de verschillende hersengebieden geregeld worden.

Er zijn dus vele parallele mechanismes om de hersendoorbloeding te reguleren. Door nu alleen de hersendoorbloeding in rust te meten, weten we weliswaar hoeveel bloed er naar de hersencellen gaat, maar weten we nog niet of die verschillende regelingsmechanismes wellicht bijna uitgeput zijn. De gezondheid van de hersenen staat er natuurlijk veel beter voor als er nog vele reserve-mechanismes beschikbaar zijn, die in geval van nood de doorbloeding op peil kunnen houden. Maar dan zijn we er nog niet: zelfs als er onvoldoende bloed naar het hersenweefsel gaat, hoeft dit niet direct tot schade te leiden. De hersenen kunnen in een dergelijke situatie namelijk meer zuurstof aan het bloed onttrekken, dit is een volgend reserve-mechanisme. En dan zijn er relatief nieuwe hypothesen dat de verdeling van rode bloedcellen en de doorlooptijd door capillairen ook additionele regelmechanismen zijn om de levering van zuurstof aan de hersenen op peil te houden. Samenvattend: om echt te weten hoe gezond de hersenen zijn, moeten we veel meer weten dan alleen de doorbloeding in rust.

Gelukkig kan de MR-fysicus als componist van de MRI-scanner hierbij helpen. Ten eerste kunnen we veel dynamischer

naar het binnenstromen van het gelabelde bloed gaan kijken. Vergelijkbaar met de wijze waarop we ook de passage van het label door de grote vaten konden afbeelden. Hiermee kan bijvoorbeeld een indruk gekregen worden over welke routes het bloed neemt en of dit originele of al reserve-routes zijn. We kunnen dit op verschillende manieren doen. Een heel bijzondere manier werd voorgesteld door prof. Matthias Günther van de Mevis laboratoria in Bremen. Hij kwam op het prachtige idee om niet zomaar label te genereren in de halsvaten, maar om het bloed in de halsvaten een soort van streepjescode mee te geven^{8,9}. Door deze streepjescode te variëren over verschillende herhaalde metingen, wordt het bloed in de tijd gecodeerd en daaruit kunnen we op een zeer efficiënte wijze volgen hoe het label zich in de vaatboom verplaatst. En als we nou niet één, maar twee uitleesmodules gebruiken, kunnen we tegelijkertijd de dynamische passage van het bloed door de arteriën en de hersendoorbloeding meten, zoals in dit voorbeeld¹⁰.

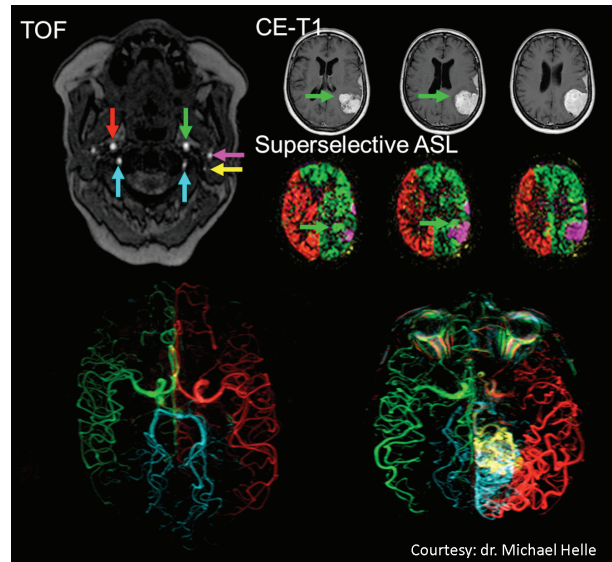


Een MRI-scan waarbij tegelijkertijd de hersendoorbloeding (boven) als een dynamische opname van de passage van het gelabelde bloed door de vaatboom (onder) gemeten wordt.¹⁰

Hierbij heeft de eerste uitleesmodule een hele hoge spatiale resolutie om de vaten in detail af te beelden en de tweede module een lagere resolutie, zodat het signaal gemiddeld wordt over een groter gebied om voldoende signaal-ruis te verkrijgen om de doorbloeding te kunnen meten. We hebben nu de eerste twee lagen van onze compositie: we kunnen de dynamische passage van het label afbeelden en we kunnen dit op twee verschillende spatiale resoluties meten. Vervolgens kunnen we een volgende laag toevoegen aan onze compositie: door het toe-

voegen van zogenaamde flow-crushers kunnen we onderscheid maken tussen label dat nog snel stroomt en dus in de nog wat grotere vaten zit en bijna stilstaand bloed dat zich in de capillairen of zelfs al in het hersenweefsel bevindt¹¹. Dit geeft ons ook een maat voor de hoeveelheid bloed in de arteriën en arteriolen, wat de weerstand van deze vaten bepaalt en ons dus informatie oplevert over de lokale regeling van de doorbloeding. Maar we kunnen de compositie nog complexer maken: we kunnen bijvoorbeeld niet alleen kijken naar de hoeveelheid label die in de hersenen is binnengestroomd, maar we kunnen met MRI ook kijken naar de eigenschappen van de omgeving waarin het label zich bevindt, bijvoorbeeld via de eerdergenoemde T_2 ^{12,13}. Hierdoor kunnen we zien of het label nog in de vaten zit of al uitgewisseld is met het hersenweefsel. Hoe snel deze uitwisseling plaatsvindt, kan een maat zijn voor schade aan de zogenaamde bloed-hersen barrière, welke de zenuwcellen beschermt tegen mogelijk schadelijke stoffen in het bloed. Tevens kunnen we uit de T_2 van het label ook bepalen hoeveel zuurstof het weefsel uit het bloed heeft gehaald. En als we echt een totale symfonie van onze compositie willen maken, kunnen we de labeling variëren over de verschillende toevoerende vaten om te zien welk vat, welk deel van de hersenen voedt, waarvan u hier enkele voorbeelden ziet^{14,15}. Ik hoop dat u begrijpt dat deze manier van meten waarbij meer en meer informatie uit MRI-scans wordt gehaald, een bijna onuitputtelijke hoeveelheid mogelijkheden geeft en dat deze puzzel een grote aantrekkingskracht op mij heeft! Waar we de afgelopen jaren steeds één of twee fysiologische parameters hebben gemeten, wil ik het de komende jaren mogelijk maken om veel meer informatie over de hemodynamiek uit een enkele scan te halen. En onder hemodynamiek versta ik hierbij alle fysiologische processen en reserve-mechanismes die bepalen hoeveel bloed het hersenweefsel bereikt en hoeveel zuurstof hier uiteindelijk uitgehaald wordt.

Tot nu toe, hebben we voornamelijk de MRI-sequentie gevarieerd, maar we kunnen ook gebruik maken van natuurlijke variaties van de fysiologie van de patiënt, zoals kijken hoe de



Voorbeelden van selectieve ASL, waarbij afgebeeld wordt welk gedeelte van de vaatboom of hersenweefsel gevoed wordt door een bepaalde slagader.

hartslag van de patiënt het bloed voortstuwt door de hersenen en langzaam minder pulsatieel wordt, of de patiënt vragen om een opdracht uit te voeren, zoals de adem in te houden en te kijken hoe de hersendoorbloeding hierop reageert. Ook kunnen we de patiënt via een masker lucht aanbieden met een verhoogd CO_2 -gehalte of kunnen we de patiënt laten kijken naar een snel flikkerend dart-bord. Op deze manieren kunnen we een reactie van de hersendoorbloeding uitlokken en dit kan laten zien of de patiënt nog genoeg reserve-mogelijkheden heeft om de doorbloeding op te schroeven, mocht dit nodig zijn.

Artificial intelligence

Als we de verschillende facetten van de hemodynamiek kunnen meten en dit zowel in rust als tijdens het uitlokken van een doorbloedingsverandering doen, kunnen we de gezondheid van de hersenen en met name van het vaatbed goed vaststellen. Maar in de praktijk is er één grote uitdaging: de MRI-signalen

waarover ik sprak zijn erg ruizig en als we uit deze ruizige data vele hemodynamische parameters willen berekenen, dan is dat een erg instabiel probleem. Gelukkig kunnen wij hier de hulp inroepen van nieuwe ontwikkelingen in de beeldverwerking. Met behulp van artificial intelligence (AI), machine learning, deep learning of wat uw favoriete naam is, kunnen we op een meer efficiënte wijze zinvolle parameters uit een grote hoeveelheid, complexe en ruizige data halen. Voor MRI betekent dit dat een aantal belangrijke ontwikkelingen van de afgelopen jaren, nu bij elkaar komen. Aan het einde van de 20^{ste} eeuw werd duidelijk dat door het gebruik van meerdere detectoren, we niet meer het complete plaatje hoeven op te nemen: doordat elke detector een ander gevoeligheidsgebied heeft, kunnen we hier ook spatiale informatie uit halen. Deze zogenaamde parallelle opnametechnieken maken het mogelijk om een factor 2 tot 3 keer sneller te scannen¹⁶. Vervolgens kwam prof. Mark Griswold van de Case Western Reserve University op het idee om elk klein stukje MRI-data van een scan die opgenomen wordt, een net iets ander contrast te geven¹⁷. Met behulp van deze MR Fingerprinting techniek wordt gebruik gemaakt van het feit dat veel verschillende eigenschappen het MRI-signaal beïnvloeden en dat we met elke meting informatie over het gehele beeld krijgen. In plaats van de acquisitie zo te ontwikkelen dat het contrast maar door één parameter wordt beïnvloed, kan door MR Fingerprinting veel meer informatie uit de MRI-scan gehaald worden in eenzelfde scantijd. Tenslotte, werd duidelijk dat MRI-beelden heel goed gecomprimeerd kunnen worden, wat ook betekent dat met minder metingen, toch het hele plaatje kan worden gereconstrueerd: het principe van compressed sensing¹⁸. Het extraheren van complexe informatie uit dergelijke multi-detector, compressed sensed en multi-contrast MRI-beelden, kan nu efficiënter door machine learning algoritmes worden gedaan. Maar AI en machine learning staan nog in de kinderschoenen als het gaat om het reconstrueren van MRI-beelden of het extraheren van fysiologische informatie uit complexe, multi-dimensionale MRI-beelden. Twee grote vragen zullen we de komende tijd moeten beantwoorden. Ten eerste: op welke manier kunnen we

het beste de leer-data genereren om een AI-netwerk te trainen: via simulaties van niet alleen MRI, maar ook de fysiologie, via gouden standaard datasets opgenomen met MRI, of andere gouden standaard data, zoals opgenomen met bijvoorbeeld een PET-scanner. Ten tweede, moeten we zien in hoeverre echt de individuele, fysiologische status gemeten wordt, vooral als een patiënt niet echt lijkt op de data uit de leer-set. Maar de intrede van AI-technologie in de MRI zal zeker gaan plaatsvinden en leiden tot nieuwe concepten. Niet alleen zal dit ons helpen om beter de complete hemodynamische status van een patiënt te meten, maar het zal ook de meer traditionele, anatomische MRI-scans gaan verbeteren. Zo willen wij bijvoorbeeld in een nieuw project, tijdens het scannen, continu de data door een AI-netwerk laten analyseren, en op basis hiervan de acquisitie bijsturen of besluiten langer door te scannen.

Translatie van techniek naar zorg

We hebben het al gehad over geavanceerde hardware, zoals de 7 Tesla MRI, en nu net over geavanceerde opname- en reconstructie-technieken. Dit brengt mij tot een punt van zorg. We zien vooral de laatste paar jaar dat de technische ontwikkelingen heel snel gaan. Dit biedt grote mogelijkheden voor translatie van nieuwe technieken naar medisch onderzoek en de patiëntenzorg, maar het wordt nu ook duidelijk dat een dergelijke translatie niet altijd makkelijk plaatsvindt. Aan de ene kant komt dit door de hoge werkdruk in de kliniek, waardoor er voor klinici soms te weinig tijd is voor wetenschap en innovatie. Maar aan de andere kant, komt dit volgens mij ook doordat zowel de medische wetenschap als de richtlijnen rondom de patiëntenzorg nog erg ingericht zijn volgens de klassieke medisch-ethische principes waarmee nieuwe geneesmiddelen geïntroduceerd worden. Hierbij geldt de gerandomiseerde klinische trial als scheidsrechter voor invoering en is de tijdslijn traag. Als we dezelfde of een vergelijkbare werkwijze gaan toepassen bij de introductie van nieuwe medische technieken, dan zijn er inmiddels al vele nieuwe versies van die techniek beschikbaar, voordat een techniek mag worden toegepast in de patiëntenzorg. Hierdoor zal de patiëntenzorg niet maximaal

kunnen profiteren van nieuwe ontwikkelingen. De vraag is dus hoe te balanceren tussen de veiligheid en ethisch gebruik van nieuwe technologie aan de ene kant, en het snel beschikbaar krijgen van de nieuwste technische ontwikkelingen aan de andere kant. Dus zal een academisch ziekenhuis, zoals het LUMC, voorop moeten lopen bij het ontwikkelen van nieuwe structuren en richtlijnen om technieken toe te laten tot de patiëntenzorg en die qua doorlooptijd aansluiten bij de snelheid van nieuwe ontwikkelingen. Medici, fysici, klinische fysici, en technisch geneeskundigen zullen hierin samen moeten optrekken met ethici en instanties als de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd om dit op een werkbare, maar zuivere manier te implementeren.

Het belang van nieuwe medische technieken en de snelheid waarmee die zich aandienen, of dit nu nieuwe MRI-technieken of artificial intelligence is, zal ook een grote verandering moeten inhouden in de opleiding van onze studenten, artsen en radiologen. In de opleiding zal veel meer nadruk moeten komen te liggen op techniek en vooral ook wanneer je de uitkomst van nieuwe technologie niet kan vertrouwen. Nu zien we al dat de huidige generatie van radiologen veel minder kennis van de basis MRI-technieken hebben dan hun collega's 25 jaar geleden. De kloof tussen kliniek en techniek dreigt in de komende jaren alleen nog maar groter te worden, bijvoorbeeld door de snelle vooruitgang in AI. Deze drastische verandering in de medische wereld moet zijn reflectie krijgen in de geneeskundeopleiding. Naast gedegen klinische kennis moeten wij de studenten een kritische houding ten opzichte van nieuwe technieken aanleren. Zonder dergelijke aanpassingen aan de opleiding, zie ik het gevaar dat we twee soorten artsen zullen krijgen: artsen die nieuwe technieken wantrouwen en buiten de deur proberen te houden en zij die er een blindelings en bijna kritiekloos vertrouwen in hebben. Beide opties zijn gevaarlijk en dus onwenselijk. Ook zal het interessant zijn om te zien of dergelijk onderwerpen door geneeskundigen zullen worden opgepakt, of dat opleidingen als klinische technologie en technische geneeskunde in deze behoefte zullen gaan voorzien.

Deze veranderingen zijn van speciaal belang voor radiologen, die zowel voor het opnemen van beelden als de uitwerking en interpretatie hiervan het eerst met nieuwe technologie te maken krijgen.

Academische ziekenhuizen zullen dus zowel bij de transitie van technologie binnen de zorg, als bij de scholing van geneeskundestudenten over die nieuwe technologie, een centrale rol moeten spelen. Ik hoop hieraan bij te kunnen dragen door middel van mijn technische achtergrond en de ervaring opgedaan door het meedraaien binnen de afdeling Radiologie.

Naast deze aanpassingen aan de wet- en regelgeving en opleiding, zal het ook noodzakelijk zijn om nauw met de medische industrie samen te werken. In de afgelopen jaren, heeft de samenwerking tussen Philips en het Gortor Centrum ons beiden veel opgeleverd. Voor een MRI-onderzoeker is het essentieel dat die de software van de MRI-scanner kan aanpassen. Anders wordt de MRI-scanner zo iets als een CD-speler, waarmee we weliswaar muziek kunnen laten horen, maar we kunnen niet onze eigen composities maken. Daarnaast kunnen aanpassingen aan de hardware nodig zijn voor nieuwe toepassingen van MRI, zoals het gebruik van specialistische antennes. Maar puur met het openen van de hard- en software van de scanner zijn we er nog niet, want een MRI-scanner is een complex apparaat en zonder achtergrondkennis van de fabrikant zal een MRI-onderzoeker vaak niet het maximale uit de scanner halen. Al deze zaken maken een goede samenwerking met de fabrikant van de MRI-apparatuur essentieel. Tenslotte, kunnen door de samenwerking met de fabrikant en diens wereldwijde distributie van MRI-scanners, de door ons ontwikkelde technieken veel meer patiënten bereiken. Deze utilisatie van de wetenschap wordt terecht gestimuleerd door de overheid. Wel is het van belang dat de wetenschap voldoende vrijheid behoudt en niet verwordt tot de research-and-development afdelingen van de industrie.

Klinische toepassingen

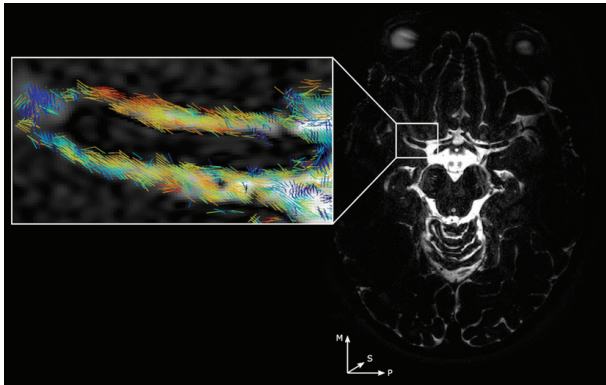
Dames en heren, ik heb u verteld, hoe we door het bouwen van een symfonie op de MRI-scanner vele verschillende eigenschappen van de hemodynamiek tegelijkertijd kunnen meten. Waarna ik u verteld heb dat we de verschillende regelingen in actie kunnen meten door de fysiologie van een patiënt een klein beetje te beïnvloeden. En helemaal aan het begin heb ik u verteld dat een MRI-scanner met extra sterk magneetveld ons in staat stelt met meer detail naar de hersenen en de bloedvaten hierin te kijken. Nu bent u wellicht benieuwd welke ziektes ik met deze concepten zou willen bestuderen. Ik werk als fysicus immers in een medisch centrum en het feit dat de ontwikkelde technieken gebruikt kunnen worden in medisch onderzoek en klinische zorg is een belangrijke drijfveer voor mij. Voor de toepassingen kijk ik naar belangrijke onderwerpen in het LUMC en onze afdeling. Ten eerste, wil ik mij richten op een erfelijke variant van CAA, cerebrale amyloid angiopathie. CAA is een aandoening waarbij het Alzheimer eiwit amyloid-beta neerslaat in de vaatwand, waardoor hersenbloedingen en cognitieverlies kunnen ontstaan. Door Paul van der Zande van de Dutch CAA Foundation is CAA wel 'the biggest disease you never heard of' genoemd, en de erfelijke variant staat ook wel bekend onder de naam 'Katwijkse ziekte'. In onze afdeling hebben Jeroen van der Grond, Sanneke van Rooden en Annemarieke van Opstal een techniek zoals voorgesteld door MGH in Boston toegepast in patiënten met de Katwijkse ziekte. In hun onderzoek laten zij zien dat de reactie van de hersendoorbloeding als de patiënt naar een snel flikkerend dart-bord kijkt, vertraagd en verlaagd is¹⁹. Belangrijk is dat dit al gebeurt voordat de ziekte tot symptomen leidt en dat de effecten in de tijd sterker lijken te worden. Dit kan dan ook een belangrijke maat zijn om te meten of een behandeling van de ziekte aanslaat. Binnen mijn onderzoeksgroep kijken wij nu onder andere of we de respons van de hersenvasculatuur op een visuele stimulus met een veel hogere tijdsresolutie kunnen afbeelden op de 7 Tesla MRI en of dit dan nog meer informatie oplevert. Ten tweede, wil ik doorbloedingstechnieken en 7 Tesla MRI gaan toepassen in patiënten met hersentumoren. Door meer functionele informatie te verzamelen, hoop ik in

dit onderzoek dat samen met het Erasmus MC en de TUDelft uitgevoerd zal worden, op MRI al de genetische en moleculaire eigenschappen van hersentumoren te kunnen bepalen. Dit sluit ook prachtig aan bij het LUMC-speerpunt oncologie en bij het Holland protonen therapie centrum in Delft, welke mede is opgezet door het LUMC. En de derde, klinische toepassing is de oudere patiënt waarbij verschillende aandoeningen naast elkaar voorkomen. Dit zou bijvoorbeeld heel mooi kunnen aansluiten bij de geheugenpoli van het HMC in Den Haag, waar zeer veel oudere patiënten gezien worden, maar waar MRI nog maar een beperkte rol speelt. Hiervoor zou het ook van belang zijn om de MRI-scanner meer patiëntvriendelijk te maken, wat met name voor oudere patiënten van belang is. Denk hierbij aan een versneld screeningsprotocol, het plaatsnemen op een tandartsstoel in plaats van op een scanner-bed, een snel en geluidsarm 5 minuten protocol waarmee de belangrijkste afwijkingen mee vastgesteld kunnen worden en waar zo weinig radiogolven gebruikt worden dat opwarming van implantaten geen probleem zullen zijn. U begrijpt: dit is nog wel toekomstperspectief, maar ook een prachtige uitdaging voor nieuwe MRI-ontwerpen. Daarnaast sluit dit aan bij het LUMC-speerpunt population health, door geavanceerde imaging op grote schaal mogelijk te maken bij een steeds ouder wordende bevolking.

Out-of-the-box

Tenslotte, komen er nu en dan nieuwe hypothesen uit de basale wetenschappen, welke prachtig getest kunnen worden door geavanceerde MRI-technieken. Een recent voorbeeld is hiervan de theorie van Glymphatics of IPAD (intramural periarterial drainage), welke de afvoer van afvalstoffen uit onze hersenen beschrijft^{20,21}. De hypothese dat een dergelijk afvoersysteem zich ook in de hersenen zou bevinden, kreeg direct veel aandacht in de medische wereld. Ik vind het prachtig om te zien, hoe dergelijke nieuwe theorieën, ook leiden tot het beter kijken naar hele oude wetenschappelijke publicaties. Zo is er al een publicatie van meer dan 200 jaar geleden, waarin al belangrijke onderdelen van dit glymphatisch systeem beschreven blijken te zijn²². Ook daagt het ons MRI-onderzoekers uit om te kijken of

we dit afvoersysteem in de hersenen kunnen afbeelden. Zo ziet u hier de bewegingsvrijheid van hersenvocht langs grote vaten in de hersenen: een belangrijke component uit het glymphatisch systeem en voor de eerste keer in zulk detail door ons



Bewegingsvrijheid van hersenvocht langs een groot vat in de hersenen²³. afgebeeld²³. Wat dergelijke opnames ons vertellen, of ze ons inzicht zullen geven in nieuwe fysiologische processen, of dat het uiteindelijk een artefact is van de opnametechniek weten we nog niet. Ik weet echter wel dat ik erg benieuwd ben wat er uit dit onderzoek komt en kijk er dan ook zeer naar uit. Ook voor deze opname maken we gebruik van de betere signaalkwaliteit van onze sterke, 7 Tesla MRI-scanner, zodat we deze hoge spatiale resolutie konden bereiken, en hiermee zijn we weer terug bij het begin van dit verhaal: de aantrekkingskracht van MRI.

Dankwoord

Voordat ik, zoals traditie is, een woord van dank zal uitspreken, wil ik stil staan bij een drietal personen die belangrijk voor mij waren tijdens mijn carrière, maar die helaas nu niet meer onder ons zijn. Ten eerste, prof. Klaas Nicolay. Klaas heeft aan de wieg gestaan van vele Nederlandse MRI-carrières en dat geldt ook voor die van mij. Vanaf het moment dat ik mijn promotieonderzoek deed, heb ik de steun van Klaas ervaren en daarnaast heeft Klaas mij geleerd dat wetenschap vooral gaat om de opleiding en ondersteuning van jong talent. Zelden een zo apolitieke wetenschapper tegengekomen. Daarnaast wil ik stilstaan bij prof. Nadine Barrie Smith, die bij het oprichten

van het Gorter centrum als visiting scientist essentieel was voor de groepsvorming en het opstarten van het onderzoek op de 7 Tesla. Jongere Gorter Centrum medewerkers zullen Nadine vooral kennen, als degene naar wie onze vergaderruimte vernoemd is. Gorter onderzoekers van het eerste uur vooral door haar enthousiasme en brede medisch technologische kennis. Ze zou trots op het Gorter centrum zijn, als ze de huidige verhouding tussen mannelijke en vrouwelijke onderzoekers zou zien. Tenslotte, wil ik hier prof. Ton de Craen noemen. Een prachtige, kritische onderzoeker, die mij vooral aan het begin van het formele proces tot benoeming veel met raad en daad heeft bijgestaan, bijvoorbeeld door het delen van zijn documenten. Ton wordt niet alleen bij de ouderengeneeskunde, maar ook bij de Radiologie nog zeer gemist.

Gelukkig zijn er vele mensen die ik vandaag wel persoonlijk kan bedanken. Ten eerste wil ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen bij het toekennen van deze leerstoel. De Raad van Bestuur van het LUMC dank ik ook voor hun vertrouwen en tevens voor alle investeringen en het up-to-date houden van de MRI-infrastructuur over de afgelopen jaren. Om dezelfde redenen wil ik de besturen van divisie 2 en 4 van het LUMC bedanken voor het tot realiteit brengen van het Gorter centrum en deze leerstoel. Hooggeleerde Van Buchem, beste Mark, jou wil ik bedanken voor je continue ondersteuning van mijn carrière. Toen ik in het LUMC begon, heb jij van het begin af aan vertrouwen in mij gehad en mij gestimuleerd om mezelf te ontwikkelen. Het denken in concepten is een ander belangrijk voorbeeld van wat jij mij geleerd hebt. Je positivisme is zeer aanstekelijk, ook als het gaat om onmogelijke bergen op te fietsen! Hooggeleerde Webb, beste Andrew, zeer veel dank voor de prettige samenwerking, ik bewonder hoe jij het research management, het nog-steeds-zelf-onderzoek doen, en het bevorderen van sociale cohesie, combineert. Altijd sta je klaar om advies te geven en mij te ondersteunen als ik dat nodig heb. We hadden geen betere directeur kunnen aantrekken voor het Gorter centrum! Ook veel dank aan alle andere stafleden van het Gorter centrum: Hermien, Itamar, Jan-Willem, Jos, Louise

en Peter en tevens Gorteriaan van het eerste uur en geheime kracht van het Gorter centrum, Wouter: blij dat we op deze prettige manier kunnen samenwerken! Mijn wetenschappelijke carrière is begonnen in de groep van hooggeleerde Viergever van het ISI in het UMC Utrecht onder de dagelijkse begeleiding van de zeergeleerden Bakker, Van der Grond, Vonken en Vincken. Beste Max, Chris, Jeroen, Evert-jan en Koen: voor mij waren jullie de perfecte combinatie waarvan ik zowel de MR-fysische, klinische, wetenschapscommunicatieve, sociale, alsmede politieke kant van onderzoek doen heb mogen leren. Heel veel dank hiervoor! Jeroen: erg blij dat we daarna *samen* de overstap naar het LUMC hebben gemaakt. Hooggeleerde Hendrikse, beste Jeroen, hierna was jij mijn belangrijkste sparringpartner in de wetenschap en goede vriend buiten de wetenschap. Op het vliegveld van Rio de Janeiro begonnen we met het schrijven van ons eerste STW-project dat twee jaar later, hoewel twee keer dikker dan toegestaan, toch goedgekeurd werd. Vele mooie discussies en projecten zijn gevolgd en die perfusiedruk gaan we ook echt nog wel een keer meten! Ook de overige samenwerkingen in Leiden en Nederland laten zien dat je samen veel meer kunt bereiken dan als groep alleen. Ik bedank met name het LIBC en het LKEB, de 7 Tesla groepen in Utrecht en Amsterdam, het Hubertus-team, locaties AMC en VU van het Amsterdam UMC, het Maastricht UMC, het Radboud UMC en het Donders centrum in Nijmegen en de projectgroepen CVON hart-brein connectie, Brain@Risk, CAVIA, Drag-and-Drop, en CDS-QuaMRI. Voor de nabije toekomst kijk ik uit naar relatief nieuwe samenwerkingen: binnen de Medical Delta met het Erasmus MC en dan vooral met hooggeleerde Smits en de TU-Delft met zeergeleerde Vos en hooggeleerde Stallinga. Binnen het LUMC met de afdeling neurologie en dan met name hooggeleerde Wermer en zeergeleerde Terwindt op het gebied van CAA en de neuro-oncologie onder leiding van hooggeleerde Taphoorn. Een speciale vermelding is zeker op zijn plaats voor de Benelux ISMRM en de ASL-community: goede voorbeelden van enthousiaste onderzoekers die ruimte bieden aan de ontwikkeling van jong talent. Zoals al gezegd, kan MRI-onderzoek niet plaatsvinden zonder een goede samenwerking met de fabrikant. Gelukkig voor mij,

werken bij Philips niet alleen zeer kundige, maar ook zeer open en vriendschappelijke medewerkers. Veel dank hiervoor. Binnen de afdeling radiologie, bedank ik graag alle laboranten, administratie, stafsecretariaat, RCC, FZR, klinisch fysici, alle radiologen, en mede-onderzoekers voor alle hulp en samenwerking. Wouter en Ece, dank voor jullie hulp vandaag en jullie vriendschap. Ook binnen het LUMC dank aan alle ondersteunende afdelingen: vanaf het Directoraat Onderzoek tot de schoonmakers: dank, ook voor al jullie begrip voor de speciale instructies rondom de 7 Tesla MRI! Studenten, hier vertegenwoordigd door het bestuur van de MFLS: het is een plezier om met jullie te werken. Speciale dank aan de Barcommissie van de Hepatho: jullie vrijdagmiddagborrel is een vaste traditie in onze groep en ook zeer bevorderlijk voor de samenwerking met andere LUMC-afdelingen, jammer dat de tap steeds eerder toe lijkt te gaan...

Wetenschap is teamsport. Mijn grootste dank ben ik verschuldigd aan iedereen met wie ik gezamenlijk onderzoek doe en heb gedaan en dan met name alle onderzoekers van het Gorter centrum en vooral de perfusie-onderzoekers: onze gezamenlijke zoektocht naar betere MRI-technieken en zinvolle toepassingen van deze in de medische wereld is zeer bijzonder en geeft veel energie. Samen scannen, inhoudelijke discussies tijdens de ASL-club, of het kijken naar data die onbegrijpelijk lijken te zijn, zijn voor mij de kers op de taart. Maar ook het hardlopen met velen van de collega's van het Gorter centrum (hoewel nooit genoeg) en andere activiteiten buiten het LUMC, zijn mooie voorbeelden van het feit dat collega's ook vrienden kunnen zijn!

Zoals u merkt, heb ik lang niet iedereen bij naam kunnen noemen, weet echter: ik ben u allen zeer erkentelijk. Tenslotte, er was ooit een tijd voor en er is nu natuurlijk ook tijd naast de wetenschap en dus wil ik graag aan het einde van deze rede mijn vrienden en familie bedanken en dan met name mijn broer Bart, Marjan, Yvet en natuurlijk mijn ouders.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Saver JL. Time is brain--quantified. *Stroke* 2006;37(1):263-266.
2. Cerebri anatome: cui accessit nervorum descriptio et usus. T. Willis. 1664.
3. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992;23(1):37-45.
4. Suzuki Y, Fujima N, Ogino T, Meakin JA, Suwa A, Sugimori H, Van Cauteren M, van Osch MJP. Acceleration of ASL-based time-resolved MR angiography by acquisition of control and labeled images in the same shot (ACTRESS). *Magn Reson Med*. 2018 Jan;79(1):224-233.
5. Bokkers RP, Hernandez DA, Merino JG, Mirasol RV, van Osch MJ, Hendrikse J, Warach S, Latour LL. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke. *Stroke*. 2012 May;43(5):1290-4.
6. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Mateos-Pérez JM, Evans AC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nat Commun*. 2016 Jun 21;7:11934.
7. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Gunther M, Hendrikse J, Hernandez Garcia L, Lu H, MacIntosh BJ, Parkes LM, Smits M, van Osch MJ, Wang DJ, Wong EC, Zaharchuk G. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med* 2015;73(1):102-116.
8. Günther M. Encoded continuous arterial spin labeling. *Proceedings of the Perfusion Workshop of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 07; 2007.
9. Teeuwisse WM, Schmid S, Ghariq E, Veer IM, van Osch MJ. Time-encoded pseudocontinuous arterial spin labeling: basic properties and timing strategies for human applications. *Magn Reson Med* 2014;72(6):1712-1722.
10. Suzuki Y, Helle M, Koken P, Van Cauteren M, van Osch MJP. Simultaneous acquisition of perfusion image and dynamic MR angiography using time-encoded pseudo-continuous ASL. *Magn Reson Med*. 2018 May;79(5):2676-2684.
11. Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med* 2006;55(2):219-232.
12. Liu P, Uh J, Lu H. Determination of spin compartment in arterial spin labeling MRI. *Magn Reson Med* 2011;65(1):120-127.
13. Schmid S, Teeuwisse WM, Lu H, van Osch MJ. Time efficient determination of spin compartments by Time Encoded pCASL T2-Relaxation-Under-Spin-Tagging and its application in hemodynamic characterization of the cerebral border zones. *Neuroimage* 2015;123:72-9.
14. Hendrikse J, Van der Grond J., Lu H, Van Zijl PC, Golay X. Flow Territory Mapping of the Cerebral Arteries With Regional Perfusion MRI. *Stroke* 2004;35(4):882-7.
15. Helle M, Norris DG, Rüfer S, Alfke K, Jansen O, Van Osch MJ. Superselective Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling. *Magn Reson Med* 2010 Sep;64(3):777-86.
16. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med*. 1999 Nov;42(5):952-62.
17. Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, Griswold MA. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature* 2013;495(7440):187-192.
18. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med*. 2007 Dec;58(6):1182-95.
19. van Opstal AM, van Rooden S, van Harten T, Ghariq E, Labadie G, Fotiadis P, Gurol ME, Terwindt GM, Wermer MJH, van Buchem MA, Greenberg SM, van der Grond J. Cerebrovascular function in presymptomatic and symptomatic individuals with hereditary cerebral amyloid angiopathy: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2017 Feb;16(2):115-122.
20. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus

EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111.

21. Aldea R, Weller RO, Wilcock DM, Carare RO, Richardson G. Cerebrovascular Smooth Muscle Cells as the Drivers of Intramural Periarterial Drainage of the Brain. *Front Aging Neurosci*. 2019 Jan 23;11:1.
22. Sandrone S, Moreno-Zambrano D, Kipnis J, van Gijn J. A (delayed) history of the brain lymphatic system. *Nat Med*. 2019 Apr;25(4):538-540. doi: 10.1038/s41591-019-0417-3.
23. Hirschler L, Aldea R, Petitclerc L, Ronen I, Koning PJH, van Buchem MA, van Osch MJ. High resolution T2-prepared MRI enables non-invasive assessment of CSF flow in perivascular spaces of the human brain. *Proceedings of the ISMRM*, 2019.

PROF.DR.IR. MATTHIAS J.P. VAN OSCH



Matthias (Thijs) van Osch (Assen, 1973) studeerde Technische Natuurkunde aan de Universiteit Twente. In 2002 promoveerde hij aan de Universiteit Utrecht op het onderzoek “Evaluation of cerebral hemodynamics by quantitative perfusion MRI”, dat hij binnen het Image Sciences Institute uitvoerde. Vanaf 2004 is hij werkzaam in het LUMC bij de afdeling Radiologie en was hij onder andere technisch projectleider bij de installatie van de humane 7 Tesla MRI scanner in het C.J. Gorter Center for high field MRI. In 2018 werd hij benoemd tot hoogleraar “Radiologie, in het bijzonder experimentele cerebrovasculaire beeldvorming” aan de Universiteit Leiden.



Universiteit
Leiden