

Prof.dr. H.J. Lamb

Wisseling van Stof



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Wisseling van Stof

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. H.J. Lamb

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Radiologie, in het bijzonder Moleculaire en Metabole Cardiovasculaire Beeldvorming
aan de Universiteit Leiden
op maandag 3 juni 2013



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Het was 11 uur in de ochtend. Buiten liep een vrouw met boodschappentas in een lichte voorjaarsregen. Ik kon net door het hooggeplaatste raam naar buiten kijken. Liep ik daar maar, in alle vrijheid op een doordeweekse dag. Op de vensterbank zat een musje te eten. Wat gebeurt er met dat kruimeltje, hoe kan dat beestje daarvan leven? Een harde klap van een liniaal op mijn tafeltje maakte een abrupt einde aan mijn dagdromerij. De juf vroeg, wat is 2 keer 3? Ik antwoordde, 'een musje'. Op mijn volgende en vele andere rapporten stond steevast: "Hij vindt de musjes op de vensterbank interessanter dan de les". En dat was nog waar ook!

Tijdens dit college met als titel 'Wisseling van Stof' wil ik graag wat leerstof met u uitwisselen over wetenschappelijk onderzoek op het gebied van mijn leerstoel: 'Radiologie, in het bijzonder moleculaire en metabole cardiovasculaire beeldvorming'. U merkt wellicht dat ik inmiddels onder invloed ben geraakt van onderwijskundige principes, door bij aanvang van dit college u het leerdoel duidelijk te maken. Wat ook altijd goed werkt om u te activeren is om aan het begin van een college een vraag te stellen. Indien u goed oplet kunt u aan het einde de volgende vraag beantwoorden: 'Hoe kunnen moleculen en metabolisme worden afgebeeld en wat is het nut hiervan eigenlijk?'

Volgens Wikipedia¹ is 'een molecuul het kleinste deeltje van een moleculaire stof dat nog de chemische eigenschappen van die stof bezit'. Volgens dezelfde bron² is metabolisme of stofwisseling 'het geheel van biochemische processen die plaatsvinden in cellen en organismen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de opbouw van stoffen met gebruik van energie en de afbraak van complexere stoffen waarbij energie weer vrijkomt'. Metabolisme ligt aan de basis van al onze levensfuncties, het handhaven van een gezond intern milieu en het ontstaan van ziekte. De omzetting van een broodkruimeltje naar bruikbare energie om het musje in leven te houden en te laten vliegen is een voorbeeld van stofwisseling.

In de jaren die ik op de lagere school zat te dromen voltrok zich een revolutie in medische beeldvorming. Met de opbrengsten van de platen van de Beatles werd door EMI de CT-scanner ontwikkeld.³ De eerste humane MR-spectroscopie onderzoeken werden verricht en de eerste MRI-beelden van hersenen en hart werden vervaardigd.⁴ De nucleaire geneeskunde en beeldverwerking namen een grote vlucht. Dit alles parallel aan de ontwikkeling van de eerste computers. We hadden er thuis een van ITT, een kloon van de Apple II Plus.⁵ Fascinerend vond ik dat. Door wat vreemd ogende regels tekst in te typen ontstond op het scherm opeens een mannetje, of kon je een virtueel balletje heen en weer kaatsen. Op de middelbare school kreeg ik voor het eerst te maken met onderwerpen die me werkelijk interesseerden. Uiteindelijk heeft dit voortraject geleid tot een studie biologie aan de Universiteit Leiden. Hier werd een brede diepgaande basis gelegd voor mijn wetenschappelijke vorming. Mijn verwondering over en bewondering voor de waarneembare werkelijkheid is in die periode fors gegroeid.

Tijdens mijn studie biologie fietste ik dagelijks door het terrein van het 'Academisch Ziekenhuis Leiden'. Op de een of andere manier kreeg ik het gevoel dat ik daar later wilde gaan werken. Wellicht heeft dit te maken met nostalgie. De sportdag van mijn lagere school was altijd op het voetbalveld waar nu gebouw 1 van het LUMC staat. Mijn afstudeerstage biologie wilde ik graag op de afdeling Cardiologie doorbrengen in het LUMC, onder begeleiding van prof. Van der Wall en prof. Van der Laarse. Na twee weken ben ik echter 'overgelopen' naar de afdeling Radiodiagnostiek, zoals dat toen nog heette. In de periode van mijn afstudeer onderzoek werd het technisch mogelijk om naast anatomische opnamen tevens bewegende beelden van het hart te vervaardigen, zodat hartfunctie geëvalueerd kon worden. Een dergelijk onderzoek duurde nog wel erg lang. Het afbeelden van het hart in korte-as richting duurde een uur, elke slice apart, de patiënt ademde gewoon door tijdens de opname, en na elke slice moest de patiënt tafel handmatig steeds 1 cm verschoven worden.⁶ Later is in het

LUMC de eerste klinische Philips MRI geplaatst, waarmee het mogelijk was om in een ademstilstand bewegende beelden van het hart op te nemen.⁷ Ik reisde met een ouderwetse VHS-videoband de hele wereld over om deze bijzondere resultaten te laten zien aan collega onderzoekers.

Het bestuderen van hartfunctie alleen was echter niet genoeg. De echte uitdaging werd om de stofwisseling van het hart te kunnen meten zonder gebruik te maken van invasieve methoden. Een invasief biopt verstoort namelijk het metabolisme, waardoor dit alleen goed te bestuderen is met niet-invasieve technieken. Fosfor MR-spectroscopie leek de ideale techniek om dit te kunnen realiseren. Begin jaren '90 was dit alleen mogelijk in Birmingham, Alabama. Vandaar dat ik het eerste jaar van mijn promotieonderzoek aldaar heb doorgebracht. Het daarop volgende jaar heb ik besteed aan het implementeren van fosfor MR-hartspectroscopie in het LUMC.⁸ Ondertussen was ik twee jaar verder en nog steeds geen publicatie op zak. Indien u op dit moment aan het promoveren bent en de resultaten nog even op zich laten wachten, kunt u hoop ontnemen aan het vervolg van dit verhaal. In samenwerking met de afdeling cardiologie hebben we uiteindelijk kunnen aantonen dat een verstoring van het hoogenergetisch fosfaatmetabolisme samenhangt met hartfalen bij patiënten met hoge bloeddruk en linker ventrikel hypertrofie.⁹

In Alabama viel me op dat het gemiddelde lichaamsgewicht aldaar aan de hoge kant was, om het vriendelijk uit te drukken. De epidemie van zwaarlijvigheid heeft zich inmiddels ook uitgebreid naar Nederland. Bijkomende complicaties, zoals bijvoorbeeld diabetes type 2, ofwel suikerziekte, en hart- en vaatziekten, leggen een groot beslag op de beschikbare mensen en middelen in de gezondheidszorg. De exacte relatie tussen obesitas en het ontstaan van cardiovasculaire ziekten is nog niet opgehelderd. Het betreft waarschijnlijk een complex samenspel tussen meerdere organen, waarbij de lever mogelijk een centrale rol vervult. Radiologie en interne geneeskunde

zijn bij uitstek vakgebieden die het samenspel tussen de verschillende organen kunnen bestuderen. In mijn periode als senioronderzoeker werd de basis gelegd voor het huidige onderzoek naar de gevolgen van obesitas en diabetes type 2 voor cardiovasculaire aandoeningen. Dit onderzoek beperkt zich niet tot het afbeelden van organen, maar beoogt de onderliggende pathofysiologie te ontrafelen met geavanceerde technieken om moleculaire en metabole processen te kunnen bestuderen.

Onder normale omstandigheden wordt voedsel benut om cellulaire processen van energie te voorzien en wordt in principe geheel hierdoor verbruikt. Bij inname van teveel voedsel zijn metabole processen niet meer in staat om alle voedingsstoffen te verwerken en worden deze meestal in de vorm van vet opgeslagen. De vetopslag begint op specifieke plaatsen in het lichaam, u weet wel, de wat breder uitgevallen heup bij de vrouw en het onontkoombare buikje bij de man. Ik ben daarop geen uitzondering ben ik bang. Naast deze u bekende relatief goedaardige vetopslag treedt er echter ook vervetting op van organen, waarbij het functioneren van het orgaan in het geding komt. Vervetting van bijvoorbeeld de lever is op zich een onschuldig fenomeen. Het wordt een probleem indien naast vervetting ook ontsteking optreedt en daardoor verlittekening en functieverlies. De uitdaging voor klinische beeldvorming is om in een vroeg stadium te kunnen herkennen, of beter nog te kunnen voorspellen, bij wie vervetting onschuldig blijft en bij welke patiënt het leidt tot orgaanschade.

Door het intensieve contact met cardiologen, endocrinologen en met name de patiënten ontstond bij mij het plan om nog eens een studie te gaan volgen. Dit keer geneeskunde. Opeens moest ik als dertigjarige weer in de collegebanken plaatsnemen, practicum volgen en tentamens afleggen. Na het afronden van de doctoraalfase volgden de coschappen en opleiding tot radioloog. Ondertussen moest ik dit alles combineren met wetenschappelijk onderzoek en het ontstaan van een nogal

omvangrijk gezin. Dat was bepaald niet eenvoudig en leek af en toe op een Chinees circus optreden. Dankzij de welwillende hulp van de afdelingsleiding en mijn thuisfront is het uiteindelijk toch gelukt 'alle bordjes draaiende te houden'. Dat werkt goed tegen obesitas!

Een verhoogde concentratie aan circulerende vrije vetzuren in combinatie met andere factoren leidt ertoe dat vet zich kan gaan ophopen in organen die daarvoor niet bedoeld zijn. Een bekend voorbeeld hiervan is, zoals reeds genoemd, de lever. Een vraag die opkwam was of ook in het hart vetstapeling optreedt en zo ja, of dit gevolgen heeft voor de hartfunctie. Dit was het begin van een reeks technische innovaties en intrigerende experimenten. Het grootste probleem voor hartvet metingen is de adembeweging. In samenwerking met de ETH Zurich en later het Johns Hopkins ziekenhuis te Baltimore hebben we een techniek ontwikkeld om de ademhaling virtueel stil te leggen tijdens MR-spectroscopiemetingen.¹⁰ Terwijl de patiënt gewoon doorademt wordt op reguliere momenten in de hartslag een 1-dimensionale opname gemaakt van de positie van het rechter hemidiafragma in craniocaudale richting. Hierdoor ontstaat over een periode van vele hartslagen een curve die in de tijd beschrijft hoe de patiënt ademt. Ondertussen wordt de MR-spectroscopische data voortdurend gemeten. Alleen wanneer de patiënt uitademt wordt deze data bewaard, de rest wordt meteen gewist. Hierdoor lijkt het alsof de patiënt een ademstilstand heeft van bijvoorbeeld 10 minuten, terwijl deze in werkelijkheid gewoon doorademt. Met deze 'respiratoire navigatie' techniek, in combinatie met proton MR-spectroscopie, is onder andere het triglyceride gehalte in weefsels te bepalen ten opzichte van de waterconcentratie. Dit triglyceride gehalte representeert een vorm van intracellulaire vetopslag. Een elegante vorm van niet-invasieve metabole beeldvorming en een prachtig voorbeeld waartoe samenwerking tussen verschillende vakgebieden kan leiden.

In nauwe samenwerking met de afdeling endocrinologie van het LUMC hebben we met deze innovatieve MR-techniek

onderzocht wat het effect is van calorische beperking, ofwel het effect van een dieet. Gezonde vrijwilligers werden blootgesteld aan een kortdurend dieet van slechts drie dagen met een laag aantal calorieën.¹¹ Tot onze verbijstering bleek dat het vetgehalte in het hart toenam en de hartfunctie, met name de vullingsfunctie, duidelijk afnam. In een ander experiment werden gezonde vrijwilligers onderworpen aan een hoog calorisch dieet.¹² Dat klinkt nog redelijk, totdat u hoort dat dit een 3-daags slagroom dieet betrof. Het bijzondere van dit laatste onderzoek is dat bleek dat er helemaal niets veranderde wat hartvet en hartfunctie betreft. Wederom geheel tegen de verwachting in! In gezonde mensen bleek verder dat het voortschrijden van de leeftijd leidt tot geringe vetstapeling in het hart, gekoppeld aan een lichte achteruitgang van hartfunctie. Veroudering leidt dus tot vervetting van organen, waaronder het hart. Het onderzoek werd uitgebreid met het bestuderen van diabetes type 2 patiënten, door deze ook te testen met een kortdurend laagcalorisch dieet.¹³ Vooraf aan het dieet bleken deze patiënten al een hoger hartvet gehalte en een verminderde hartfunctie te hebben, in vergelijking met gezonde vrijwilligers van dezelfde leeftijd. Na het kortdurende dieet verhoogde het hartvet en verminderde de hartfunctie verder. Blijkbaar is het evolutionair zo bepaald dat we bij een verminderd aanbod van voedingsstoffen energie opslaan in de vorm van vet ter voorbereiding op nog slechtere tijden. De idee ontstond om nu ook het effect van een langer durend dieet te onderzoeken, in de hoop dat dit wel een 'ontvetting' en verbetering van hartfunctie zou veroorzaken.¹⁴ Na een periode van 16 weken laagcalorisch dieet bleek inderdaad het hartvet verlaagd en de hartfunctie genormaliseerd te zijn in patiënten met diabetes type 2.

Naast effecten van dieetverandering hebben we onderzoek verricht naar de gevolgen van lichaamsbeweging voor vetopslag en metabolisme. Ter voorbereiding op een bergwandeltocht naar de top van Mount Toubkal in Marokko hebben diabetes type 2 patiënten een 6 maanden durend trainingsprogramma ondergaan. Met behulp van MRI en MR-spectroscopie werden

de deelnemers vooraf aan de training en na afloop van de bergwandeltocht onderzocht voor wat betreft vetverdeling, cardiometabolisme en hartfunctie. Enkele metingen werden verricht met ultrahoog veld 7 Tesla MR spectroscopie. Het levervet gehalte bleek significant verlaagd, de leverfunctie verbeterd, het intra-abdominale vetvolume afgenomen en de buitenste vetlaag rondom het hart kleiner geworden. Deze resultaten wijzen op een weefsel specifieke reactie op inspanning en een afgenomen risico op hart- en vaatziekten.

Momenteel wordt een gerandomiseerd geneesmiddelen-onderzoek verricht naar de effecten van een GLP-1 analoog op lichaamsvetverdeling, stofwisseling en hart- en vaatfunctie. De vetmetingen met MR-spectroscopie worden inmiddels ook toegepast om het vetgehalte in de nier te bepalen. In samenwerking met dr. De Vries van de afdeling nierziekten is hiervoor een project opgezet. Tevens wordt nu de analyse verricht van resultaten verkregen uit de NEO-studie, ofwel de studie over 'Nederlandse Epidemiologie van Obesitas'. Bijna 7000 mensen zijn onderzocht, waarvan een groot aantal met overgewicht. Bij een deel van deze mensen is ook een MRI verricht van het hart, de grote vaten, het buikvet en de hersenen. De komende jaren worden deze mensen gevolgd. Het doel van deze populatie studie is om te voorspellen welke personen met overgewicht diabetes type 2 en andere complicaties van overgewicht ontwikkelen. Dit kan door terug te kijken naar bijvoorbeeld de MRI-gegevens die inmiddels zijn verzameld.

Het uiteindelijke doel is het ontwikkelen van een strategie waarbij medische beeldvorming kan worden ingezet om voor individuele patiënten te bepalen welke therapie het meest geschikt is.¹⁵ Op basis van bijvoorbeeld een kortdurend laagcalorisch test dieet kan worden bepaald welke vetdepots en organen reageren. Met een dergelijke 'metabole stress test' zou bijvoorbeeld kunnen worden aangetoond dat er ontvetting optreedt in de lever, wat mogelijk voorspellend is voor een gunstige uitkomst na een langere periode van dieetinterventie. Indien het levervet weinig of niet verandert als gevolg van de

metabole stress test komt een andere therapie in aanmerking, zoals bijvoorbeeld meer beweging, medicatie, chirurgie of combinaties hiervan. Door middel van deze beeldgeleide strategie kan een meer gerichte therapie worden ingezet.

Beeldvorming van het hart en de grote vaten door middel van CT heeft de afgelopen jaren een revolutie doorgemaakt. Met een acceptabele stralingsdosis is het mogelijk om de anatomie van hart en kransslagaderen in detail te bestuderen. Nieuwe methoden zijn in ontwikkeling om tevens de hartdoorbloeding met CT te kunnen evalueren. De ontwikkeling van CT-technieken werd in het verleden gespiegeld aan de mogelijkheden van MRI, in feite werd geprobeerd om met CT dezelfde mogelijkheden te creëren als met MRI. De snelheid in ontwikkelingen op CT-technisch vlak zijn de laatste jaren de MRI ontwikkelsnelheid voorbij gestreefd. Een belangrijk verschil tussen CT en MRI is dat MRI nog niet in staat is om alle gewenste informatie in 3D te verkrijgen. Wat dat betreft kunnen MRI-ontwikkelaars een voorbeeld nemen aan CT. Ik zie dit als een van de belangrijkste uitdagingen voor de komende jaren. Het afbeelden van littekenweefsel met MRI na een myocardinfarct of de aanwezigheid van diffuse fibrose gebeurt in het LUMC inmiddels al wel in 3D, zonder dat de patiënt de adem hoeft vast te houden en met een veel eenvoudiger planning van de opnamen. Ik ben ervan overtuigd dat conversie van 2D naar 3D MRI-technieken voor het afbeelden van alle orgaansystemen een volgende revolutie zal betekenen voor de radiologie in het algemeen. Hierdoor zal namelijk een veel kortere scan duur mogelijk worden, waardoor bijvoorbeeld een hart-MRI-onderzoek bedrijfsmatig weer concurrerend wordt met CT-onderzoeken, met als bijkomend voordeel dat geen ioniserende straling hoeft te worden gebruikt.

Zoals eerder gezegd geven MR-spectroscopiemetingen een uniek inzicht in metabole processen, omdat het invasieve biop niet meer nodig is. Het grote nadeel van MR-spectroscopie is dat het erg ingewikkeld is, waardoor reguliere klinische toepassing niet mogelijk is. De opnamen duren lang en slechts

een klein deel van een orgaan kan worden bestudeerd. Een mogelijke oplossing voor het bepalen van het vetgehalte in organen is een nieuwe beeldvormende MR-techniek ooit bedacht door prof. Dixon.¹⁶ Met een nieuwe variant hiervan is het sinds kort mogelijk om op kwantitatieve wijze het vetgehalte te bepalen in bijvoorbeeld de lever.¹⁷ Het grote voordeel is dat de gehele lever in korte tijd kan worden afgebeeld, met informatie over regionale verschillen in vetgehalte. Deze techniek werkt echter alleen bij relatief hoge vetpercentages van circa boven de 2%. In het hart is het normale vetpercentage onder de 1%. Een uitdaging voor de komende periode is om de kwantitatieve Dixon-techniek aan te passen, zodat deze ook lage vetpercentages kan meten.

Alhoewel de Dixon-techniek veel belovend is voor het bepalen van het vetgehalte in organen is het niet mogelijk om hiermee andere metabole en moleculaire processen te bestuderen. Het bepalen van de cellulaire energiereserve door middel van fosfor-spectroscopie is een intrigerende techniek waar ik tijdens mijn promotie veel aan heb gewerkt. Deze techniek vergt echter een zeer lange scan tijd, omdat de MR-gevoeligheid voor deze kern erg laag is. Een mogelijke oplossing hiervoor is het verhogen van de magneetveldsterkte. In het LUMC zijn we in de gelukkige omstandigheid dat we beschikking hebben over een ultrahoog veld MR-systeem, namelijk de 7 Tesla MR in het 'Gorter Centrum voor hoogveld MRI'. In nauwe samenwerking met prof. Webb, dr. Van Osch en dr. Versluis van het Gorter centrum hoop ik de komende jaren een klinisch toepasbare methode te kunnen ontwikkelen voor het bepalen van myocard vitaliteit op basis van hoge resolutie fosfor-spectroscopie. Ultrahoog veld MRI is tevens veelbelovend ter bestudering van de vaatwand¹⁸ en voor coronair MR-angiografie met hoge spatiale resolutie. Dit laatste in samenwerking met dr. Leiner van het UMC Utrecht.

Met de huidige MR-technieken is het nog niet goed mogelijk om bepaalde stoffen specifiek te labelen om actief metabolisme en moleculaire processen te volgen.¹⁹ Dit kan

mogelijk wel met de zogenaamde 'hyperpolarized MR-spectroscopie' techniek.²⁰ Met deze techniek kan 'live' worden meegekeken met moleculaire processen. Mijn hoop is dat in de komende jaren deze techniek in samenwerking met andere centra in de wereld kan worden toegepast in Nederland, bij voorkeur in het LUMC.

Een andere reeds beschikbare mogelijkheid voor het bestuderen van stofwisseling en moleculaire processen op niet-invasieve wijze is om gebruik te maken van technieken uit de nucleaire geneeskunde. Met bijvoorbeeld 'Positron Emissie Tomografie', ofwel PET, kunnen metingen worden verricht naar glucosemetabolisme. Aangezien organen naast glucose ook vetzuren gebruiken voor energieproductie en het in stand houden van cellulaire processen, is het interessant om in eenzelfde patiënt zowel het glucose als vetzuurmetabolisme te kunnen bestuderen.²¹ Ook zijn er nucleairgeneeskundige technieken beschikbaar om de doorbloeding van het hart te bepalen, de zogenaamde myocard perfusie. De kransslagaderen, of coronair vaten, zijn goed te bestuderen met CT-technieken. Indien een dergelijk bloedvat raakt afgesloten vermindert de perfusie van het hart en kan uiteindelijk een hartinfarct ontstaan. Het myocardinfarct kan dan weer goed bestudeerd worden met behulp van MRI-technieken die littekenweefsel kunnen afbeelden. De ideale combinatie ter evaluatie van bijvoorbeeld een patiënt met verdenking op verminderde hartdoorbloeding of een hartinfarct is de combinatie van PET, CT en MRI. Volgend jaar wordt in het LUMC deze combinatie van apparatuur neergezet. Dit biedt een unieke kans om hart- en vaatziekten, moleculaire en metabole processen te bestuderen met de beste toepassing van al deze technieken gecombineerd.

Een andere belangrijke toepassing van deze PET/CT-MRI combinatie ligt op het gebied van ritmestoornissen, bijvoorbeeld ventrikeltachycardie. De idee is dat hartritmestoornissen ontstaan in het gebied rondom een hartinfarct waar een mix aanwezig is van nog levende cellen

en reeds door ischemie afgestorven cellen. De combinatie van hoge resolutie PET voor bepaling van regionaal glucose metabolisme en MRI voor karakterisering van resterend vitaal hartweefsel kan sturend zijn voor de behandeling. Coronair CT-angiografie kan dan gebruikt worden ter bepaling van coronair- en hart anatomie ter gebruik tijdens de invasieve VT-ablatie therapie.²² Dit onderzoek is veelbelovend en vindt plaats in nauwe samenwerking met prof. Zeppenfeld en dr. Siebelink van de afdeling cardiologie. Met name de integratie van verschillende beeldvormende modaliteiten door beeldregistratie is een belangrijk onderdeel van dit onderzoek en de toekomst van de radiologie in het algemeen. Ik kijk dan ook uit naar een verdere intensivering van de samenwerking met prof. Lelieveldt, dr. Van der Geest, dr. Westenberg en andere medewerkers van het laboratorium voor ‘klinische en experimentele beeldverwerking’, ofwel het LKEB, van de afdeling radiologie in het LUMC.

Toepassing van de combinatie van PET/CT en MRI ligt ook voor de hand op het gebied van obesitas en diabetes. Met name het afbeelden en kwantificeren van bruin vet is een belangrijk onderzoeksgebied. Indien het mogelijk wordt door middel van medicatie bruine vetcellen te activeren leidt dit tot verhoogde stofwisseling, waardoor meer energie verbruikt wordt en er gewichtsverlies optreedt. Deze veelbelovende strategie wordt ook in het LUMC gevolgd. Op dit moment is het mogelijk om met PET-technieken het bruin vet gehalte en activiteit te bepalen, dit vereist dan wel injectie van radioactieve stoffen. Met de eerder genoemde Dixon MRI-techniek is het waarschijnlijk ook mogelijk om bruin vet af te beelden met MRI. Deze metingen kunnen dan gevalideerd worden door te vergelijken met PET/CT metingen.

PET-tracers kunnen tevens gekoppeld worden aan andere stoffen, zoals bijvoorbeeld eiwitten betrokken bij ontstekingen, om zodoende in beeld te brengen hoe bepaalde processen op moleculair niveau verlopen. Het is dan bijvoorbeeld mogelijk om in het gehele lichaam te bepalen of er ergens vaatwand

ontstekingen zijn. Het is wellicht ook mogelijk om de tracers te koppelen aan eiwitten die betrokken zijn bij de stolling van bloed, waardoor het mogelijk wordt om trombus aan te tonen aan de binnenkant van de vaatwand. Hiermee kan een ‘total body plaque burden’ worden bepaald, of op eenvoudiger wijze een longembolie worden gedetecteerd. Een andere belangrijke toepassing van moleculaire beeldvorming op korte termijn is wellicht het detecteren van mammacarcinoom en het vervolgen van het effect van therapie. Het getuigt van visie dat binnen de afdeling radiologie thans een grote pre-klinische onderzoeksgroep is gevormd op het gebied van de moleculaire beeldvorming, een unieke kans om basaal wetenschappelijk onderzoek snel in de kliniek te kunnen testen en toepassen. Ik zie het als een voorrecht om te mogen samenwerken met al deze nieuwe collega’s, onder leiding van prof. Löwik, dr. Van Leeuwen en dr. Van der Weerd.

De samenwerking tussen radiologen en nucleair geneeskundigen vormt een belangrijke voorwaarde voor het verder uitbouwen van deze spannende nieuwe toepassingen van moleculaire en metabole beeldvorming. Onlangs hebben de ‘Nederlandse Vereniging van Nucleaire Geneeskunde’ en de ‘Nederlandse Vereniging van Radiologie’ besloten om de opleiding tot nucleair geneeskundige en de opleiding tot radioloog samen te voegen. Dit is een zeer belangrijke en visionaire stap om onze vakgebieden verder uit te breiden in de richting van moleculaire beeldvorming. Dit past in een logische historische ontwikkeling van het bestuderen van anatomie, functie, stofwisseling en nu dus moleculaire processen van organen, weefsels en cellen.

Samenwerking met andere specialismen en verdergaande specialisering binnen de radiologie en nucleaire geneeskunde is naar mijn mening essentieel voor de verdere ontwikkeling van de radiologie in het algemeen. De toekomst van de radioloog is niet alleen achter het beeldscherm, maar ook als klinisch consulent voor de behandelaar.²³ De afstand tussen radiologie en kliniek dient te worden verkleind. Dit kan worden bereikt

door het veranderen van onze dagelijkse werkwijze. Het doel wordt niet alleen om beelden te interpreteren en een verslag hiervan te produceren. De uitdaging is om na de interpretatie van de beelden ervoor te zorgen dat deze informatie op efficiënte en interactieve wijze gecommuniceerd wordt met de aanvrager. Een van de mogelijkheden is om de specialistisch radioloog en nucleairgeneeskundige te integreren in een ziekenhuisstructuur die georganiseerd is rondom verschillende ziekten. Dit past binnen de huidige profileringsgebieden voor kliniek en wetenschap. Het is voorstelbaar dat binnen het profileringsgebied 'vasculaire en regeneratieve geneeskunde' verhoogde interactie tussen radiologen, internisten, cardiologen, chirurgen etc. kan leiden tot nog betere topreferente zorg op dit gebied in Leiden. Een ander mogelijk nieuw gebied past in de historie van het LUMC, namelijk topreferente zorg en wetenschappelijk onderzoek op het gebied van obesitas, diabetes en andere metabole ziekten. Een nieuw centrum ter concentratie van kennis en kunde op dit gebied is een interessante mogelijkheid.

De omslag van de radioloog als beeldvormer naar klinisch beeldconsulent begint zoals bij alles in onze samenleving bij het onderwijs. Ik ben dan ook zeer verheugd dat ik betrokken ben geraakt bij de ontwikkeling van het nieuwe curriculum geneeskunde. Als mede blokcoördinator van het blok 'van mens tot cel' voor eerstejaars geneeskunde, heb ik mogen bijdragen aan de integratie van klinische kennis en vaardigheden in het nieuwe geneeskundig onderwijsprogramma. Al vanaf de eerste dag tijdens de opleiding geneeskunde wordt feitenkennis en inzicht in ziekteprocessen behandeld in klinische context. Hierdoor komen studenten al direct in aanraking met patiënten, waardoor zij hun theoretische kennis meteen leren toepassen. De mogelijkheid voor studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen tot het volgen van specialistische keuzeblokken en 'honours classes' draagt in belangrijke mate bij aan het verdwijnen van een 'zesjes cultuur' en derhalve aan een Leidse

opleiding tot clinicus en/of wetenschapper waar u trots op kunt zijn! Ik hoop van harte dat het bestuur van de M.F.L.S., de Medische Faculteit der Leidse Studenten, deze visie ondersteunt en uitdraagt.

Dankwoord

Zeer gewaardeerde toehoorders, graag wil ik ter afsluiting van deze oratie een aantal afdelingen en personen bedanken die voor mij een belangrijke rol hebben gespeeld.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum voor het vertrouwen om met deze leerstoel de radiologie verder te versterken, in het bijzonder de moleculaire en metabole cardiovasculaire beeldvorming.

De Universiteit Leiden en het LUMC voelen voor mij nog steeds als een warme jas. Zij vormen samen een unieke organisatie die zich richt op excellentie op het gebied van onderwijs, onderzoek en zorg. Leiden is een sterk merk in de wereld. De combinatie van fundamenteel en klinisch onderzoek in de context van maatschappelijke ontwikkelingen biedt vele uitdagingen en mogelijkheden.

Zeer gewaardeerde collega's van de afdeling cardiologie, mijn start als onderzoeker was op jullie afdeling, een inspirerende omgeving. De samenwerking tussen de afdeling cardiologie en radiologie heeft geleid tot vele internationaal hoog gewaardeerde publicaties. Ik hoop van harte dat we deze samenwerking kunnen intensiveren.

Zeer gewaardeerde collega's van de afdeling 'endocrinologie en nierziekten', de combinatie van innovatief technisch onderzoek en klinische toepassing daarvan is goud! Mede door jullie bijdrage zijn er een aantal zeer unieke publicaties ontstaan die internationaal een grote impact hebben gehad. Met name de interactie met prof. Smit en prof. Romijn was zeer waardevol.

Speciale dank aan alle promovendi die ondanks mijn input hun proefschrift tot een goed einde hebben gebracht. Jullie vormen de spil van het wetenschappelijk onderzoek en verdienen de hoogste lof. Het valt niet mee om in avond en weekend een eindeloze hoeveelheid frustrerende MR-experimenten te verrichten, zonder direct tastbaar resultaat. Kies niet de weg van de minste weerstand, maar die van supergeleiding!

10 Zeer gewaardeerde collega's van de afdeling radiologie, de combinatie van kliniek, onderwijs en onderzoek valt niet mee. Dankzij de steun van laboranten, administratief medewerkers, assistenten radiologie, radiologen, nucleairgeneeskundigen en onderzoekers kon ik deze leerstoel bereiken. De inspirerende interactie met het LKEB, het 'Gorter centrum' en de 'moleculaire imaging groep' zal leiden tot baanbrekend wetenschappelijk onderzoek, met een sterke klinische oriëntatie. Dat maakt onze afdeling toekomstbestendig.

Begin jaren '90 kwam ik voor het eerst op de afdeling 'radiodiagnostiek' onder leiding van prof. Van Voorthuisen. Ik vond het direct een indrukwekkende afdeling, niet in het minst om alle gadgets die aanwezig waren. Ik mocht als student 'spelen' met de MRI, een machine die miljoenen kost. De huidige afdeling onder leiding van prof. Bloem floreert en bereidt zich voor op de toekomst, door onderzoek op het gebied van moleculaire beeldvorming en contemplatie over de rol van de radiologie in het algemeen en de rol van de radioloog in het bijzonder. Het arsenaal aan beeldvormende technieken is de laatste jaren fors uitgebreid door de inspirerende input van prof. Van Buchem. Ik heb er geen 'hard hoofd' in dat de combinatie van cardiovasculaire- en neuroradiologie de afdeling tot nog hoger niveau zal brengen.

Er zijn veel mensen die hebben bijgedragen aan mijn vorming tot wetenschappelijk onderzoeker, radioloog en tot mens. Een belangrijke rol hierin heeft dr. Doornbos gespeeld. Beste Joost, jij zorgt ervoor dat ik in mijn enthousiasme geen onzin

verkoop. Het is altijd verhelderend om een probleem aan jou voor te leggen.

Voor mijn conversie van student biologie tot hoogleraar radiologie heeft prof. De Roos een essentiële rol vervuld. Beste Albert, je bent mijn opleider op het gebied van wetenschappelijk onderzoek, onderwijs, kliniek, management en het leven in het algemeen.

Lieve Erika, mijn stof wisselt voor jou! Ik ben je dankbaar voor je onvoorwaardelijke steun en inspiratie, jij houdt alle bordjes draaiende. Ik ben je intens dankbaar dat we een zo gelukkig en groot gezin mogen vormen. Lieve Floris, Sophie, Susanne, Laurens en Rosalie, mijn energie komt van jullie en wordt ook direct weer verbruikt!

10 Zeer gewaardeerde toehoorders, ik hoop dat u door de wisseling van stof tijdens deze oratie blijft dagdromen en dat u geïnspireerd bent tot verwondering over alles!

Ik heb gezegd.

Referenties

1. <http://nl.wikipedia.org/wiki/Molecuul>.
2. <http://nl.wikipedia.org/wiki/Metabolisme>.
3. http://en.wikipedia.org/wiki/X-ray_computed_tomography.
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_imaging.
5. http://en.wikipedia.org/wiki/ITT_2020.
6. Pattynama PM, Lamb HJ, Van der Velde EA, Van der Wall EE, De Roos A. Left ventricular measurements with cine and spin-echo MR imaging: a study of reproducibility with variance component analysis. *Radiology*. 1993 Apr;187(1):261-8.
7. Lamb HJ, Doornbos J, Van der Velde EA, Kruit MC, Reiber JH, De Roos A. Echo planar MRI of the heart on a standard system: validation of measurements of left ventricular function and mass. *J Comput Assist Tomogr*. 1996 Nov-Dec;20(6):942-9.
8. Lamb HJ, Doornbos J, Den Hollander JA, Luyten PR, Beyerbacht HP, Van der Wall EE, De Roos A. Reproducibility of human cardiac 31P-NMR spectroscopy. *NMR Biomed*. 1996 Aug;9(5):217-27.
9. Lamb HJ, Beyerbacht HP, Van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, Van der Wall EE, De Roos A. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation*. 1999 May 4;99(17):2261-7.
10. Van der Meer RW, Doornbos J, Kozerke S, Schär M, Bax JJ, Hammer S, Smit JW, Romijn JA, Diamant M, Rijzewijk LJ, de Roos A, Lamb HJ. Metabolic imaging of myocardial triglyceride content: reproducibility of 1H MR spectroscopy with respiratory navigator gating in volunteers. *Radiology*. 2007 Oct;245(1):251-7.
11. Van der Meer RW, Hammer S, Smit JW, Frölich M, Bax JJ, Diamant M, Rijzewijk LJ, De Roos A, Romijn JA, Lamb HJ. Short-term caloric restriction induces accumulation of myocardial triglycerides and decreases left ventricular diastolic function in healthy subjects. *Diabetes*. 2007 Dec;56(12):2849-53.
12. Van der Meer RW, Hammer S, Lamb HJ, Frölich M, Diamant M, Rijzewijk LJ, De Roos A, Romijn JA, Smit JW. Effects of short-term high-fat, high-energy diet on hepatic and myocardial triglyceride content in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2702-8.
13. Hammer S, Van der Meer RW, Lamb HJ, De Boer HH, Bax JJ, De Roos A, Romijn JA, Smit JW. Short-term flexibility of myocardial triglycerides and diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008 Sep;295(3):E714-8.
14. Hammer S, Snel M, Lamb HJ, Jazet IM, Van der Meer RW, Pijl H, Meinders EA, Romijn JA, De Roos A, Smit JW. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 16;52(12):1006-12.
15. Lamb HJ. Total body fat distribution as part of multiorgan MR imaging: new tool for risk assessment in the metabolic syndrome? *Radiology*. 2010 Nov;257(2):307-8.
16. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*. 1984 Oct;153(1):189-94.
17. Kühn JP, Evert M, Friedrich N, Kannengiesser S, Mayerle J, Thiel R, Lerch MM, Dombrowski F, Mensel B, Hosten N, Puls R. Noninvasive quantification of hepatic fat content using three-echo dixon magnetic resonance imaging with correction for T2* relaxation effects. *Invest Radiol*. 2011 Dec;46(12):783-9.
18. Kröner ES, Van Schinkel LD, Versluis MJ, Brouwer NJ, Van den Boogaard PJ, Van der Wall EE, De Roos A, Webb AG, Siebelink HM, Lamb HJ. Ultrahigh-field 7-T magnetic resonance carotid vessel wall imaging: initial experience in comparison with 3-T field strength. *Invest Radiol*. 2012 Dec;47(12):697-704.
19. Lamb HJ. *Magnetic Resonance Imaging and Phosphorus Spectroscopy of the Human Heart*. 1998. Thesis. ISBN 9042300434, 9789042300439.

20. Schroeder MA, Clarke K, Neubauer S, Tyler DJ. Hyperpolarized magnetic resonance: a novel technique for the in vivo assessment of cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Oct 4;124(14):1580-94.
21. Rijzewijk LJ, Jonker JT, Van der Meer RW, Lubberink M, De Jong HW, Romijn JA, Bax JJ, De Roos A, Heine RJ, Twisk JW, Windhorst AD, Lammertsma AA, Smit JW, Diamant M, Lamb HJ. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 13;56(3):225-33.
22. Tao Q, Milles J, Van Huls van Taxis C, Lamb HJ, Reiber JH, Zeppenfeld K, Van der Geest RJ. Toward magnetic resonance-guided electroanatomical voltage mapping for catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: a comparison of registration methods. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Jan;23(1):74-80.
23. Enzmann DR. Radiology's value chain. *Radiology*. 2012 Apr;263(1):243-52.

PROF.DR. H.J. LAMB



- 1987-1993 Studie biologie, Universiteit Leiden
- 1993-1997 Promotie, Universiteit Leiden
- 1997-1999 Postdoc, Universiteit Leiden
- 1999-2009 Senior onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2000-2004 Studie geneeskunde, Universiteit Leiden (cum laude)
- 2004-2009 Opleiding radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2009-heden Radioloog, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2012-heden Hoogleraar radiologie, i.h.b. moleculaire en metabole cardiovasculaire beeldvorming

Medische beeldvorming heeft de afgelopen decennia een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt en vormt momenteel een belangrijke pijler van klinischdiagnostisch onderzoek. Cardiovasculaire beeldvorming heeft zich ontwikkeld van het bestuderen van cardiovasculaire anatomie en functie naar evaluatie van stofwisseling en moleculaire processen. Wetenschappelijk onderzoek richt zich bijvoorbeeld op obesitas en diabetes type 2 in relatie tot cardiovasculaire aandoeningen. Integratie van basaal wetenschappelijke kennis en klinisch toepasbare moleculaire en metabole beeldvorming is van fundamenteel belang voor de verdere ontwikkeling van dit vakgebied en de radiologie in het algemeen. Het is een interessante uitdaging om medisch technische innovaties te vertalen naar het onderwijs, de opleiding tot medisch specialist en de patiëntenzorg.



Universiteit
Leiden