

VU Research Portal

Visualizing the Shrinking Brain: Longitudinal MR Studies in the Spectrum of Cognitive Decline

Sluimer, J.D.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Sluimer, J. D. (2011). *Visualizing the Shrinking Brain: Longitudinal MR Studies in the Spectrum of Cognitive Decline*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse Samenvatting

Curriculum Vitae

List of Publications

Theses Alzheimercentrum

Dankwoord / Acknowledgements

Nederlandse samenvatting

Het visualiseren van de krimpene hersenen: Longitudoaal MRI onderzoek in het spectrum van cognitieve achteruitgang

Dementie is een groeiend sociaal, maatschappelijk en economisch probleem, als gevolg van een toename van het aantal mensen en de langere levensverwachting. De ziekte van Alzheimer begint jaren voordat de klinische diagnose gesteld kan worden. Neuropathologisch wordt stapeling gezien van eiwitten in de hersenen, de zogenaamde amyloid-beta plaques buiten de cellen en tau-fosfaat kluwen binnen de neuronen. De huidige opvatting is dat deze eiwitstapeling leidt tot schade aan neuronen, de functionele eenheden van de hersenen. Deze neuronen worden geacht zich nauwelijks te kunnen herstellen of vermenigvuldigen. Daarom is het van belang in een zo vroeg mogelijk stadium het neuronenverlies te beperken en de hersenen te beschermen. Er is dus behoefte aan middelen voor vroegdiagnostiek. Er is echter niet één diagnosticum om altijd in vroeg stadium de juiste diagnose te stellen.

Beeldvorming is de laatste jaren een steeds prominentere rol gaan spelen bij de diagnostiek van dementie. Waar het eerst met name gebruikt werd om andere oorzaken van cognitieve stoornissen uit te sluiten, wordt beeldvorming steeds vaker gebruikt om het met dementie samenhangende celverlies (atrofie) aan te tonen. Meestal wordt beeldvorming cross-sectioneel gebruikt -op een tijdstip vergeleken met leeftijdsgenoten-, echter dit heeft zijn beperkingen. Er zijn namelijk grote verschillen in hersenstructuur en de normale veroudering tussen individuen. Longitudoaal onderzoek heeft veel minder last van deze beperkingen.

De doelstelling van dit proefschrift is inzicht te verschaffen in de bruikbaarheid van longitudinale globale en regionale structurele beeldvorming van de hersenen met behulp van MRI (Magnetic Resonance Imaging) bij de vroege detectie, nosologische diagnostiek en prognose van de ziekte van Alzheimer. Bovendien onderzoekt het de wijze waarop deze atrofie markers met klinische,

genetische en hersenvocht biomarkers samenhangen, met als doel het ontwikkelen van een beter begrip van het verloop van de ziekte, en uiteindelijk het verbeteren van de patientzorg.

In hoofdstuk 2 hebben we met voxel-based morphometry uitgezocht of structurele verschillen van de hersenen op MRI bij patienten met amnestische MCI (mild cognitive impairment), inzicht kunnen geven in het ontwikkelen van klinische ziekte van Alzheimer na 3-jaar follow-up. Door het bestuderen van de naar de ziekte van Alzheimer converterende versus de niet-converterende MCI populatie, vonden we dat de atrofie buiten de mediale temporaal kwab het kenmerk is van patienten met MCI, die het risico hebben om op kortere termijn dementie te ontwikkelen. Atofie van structuren als de linker laterale temporaalkwab en linker parietale cortex voorspelden onafhankelijk conversie naar de ziekte van Alzheimer.

In hoofdstuk 3 bepaalden we prospectief het hersenvolume op baseline -bij het begin van het onderzoek- en de snelheid van atrofie van de hersenen -over de tijd gemeten-, met respectievelijk SIENAX en SIENA. Wij hebben het verband met cognitieve achteruitgang onderzocht, en het risico op progressie naar klinische dementie berekend op basis van het hersenvolume op baseline en snelheid van atrofie van de hersenen bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek niet dement waren. We toonden aan dat de longitudinaal gemeten snelheid van atrofie beter discrimineert tussen gezonde controles, patiënten met subjectieve klachten, MCI en de ziekte van Alzheimer, dan hersenvolume op één tijdstip. Bovendien was snelheid van atrofie van de hersenen sterk geassocieerd met cognitieve achteruitgang. In op baseline niet-demente deelnemers was een hoge snelheid van atrofie geassocieerd met een verhoogd risico om dementie te ontwikkelen. De correlatie met cognitieve achteruitgang geeft aan dat snelheid van atrofie als marker voor ziekteprogressie kan worden gebruikt. Bovendien kan de atrofie snelheid worden gebruikt om conversie naar klinische dementie te voorspellen.

In hoofdstuk 4 gebruikten we fluid, een niet-lineair registratie algoritme, om robuust en nauwkeurig de regionale atrofie snelheid te berekenen. Onze doelstelling was om het regionale lobaire atrofie patroon vast te leggen in de progressie van normaal veroudering naar de ziekte van Alzheimer. We concluderen op basis van deze gegevens dat atrofie zich volgens een specifiek patroon verspreidt door de hersenen gedurende het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer: MCI wordt gekenmerkt door temporaalkwab atrofie. In de ziekte van Alzheimer blijft de mediale temporaalkwab atrofie vergelijkbaar met MCI, terwijl de atrofie van de extra-mediale temporaalkwab nog verder versnelt. Bovendien versnelt atrofie ook in de pariëtale, frontale, insulaire en occipitale kwabben. Ten slotte bleek dat in niet-demente ouderen, atrofie van de mediale temporaalkwab het meest voorspellend was voor progressie naar de ziekte van Alzheimer, wat wederom het belang van deze regio in de vroegtijdige opsporing van de ziekte van Alzheimer aantoont.

In hoofdstuk 5 keken we naar de toegevoegde waarde van hippocampus atrofie metingen ten opzichte van totale hersenatrofie metingen. Door het onderscheidend vermogen tussen controles, MCI en de ziekte van Alzheimer te vergelijken, onderzochten we de bruikbaarheid van de verschillende soorten metingen van regionale hippocampusatrofie en totale hersenatrofie, en hun vermogen om progressie naar de ziekte van Alzheimer in controles en MCI te voorspellen. Tot slot, vergeleken we de cross-sectionele en longitudinale meting van de hippocampus en de hele hersenen. We toonden aan dat hippocampus atrofie maten, met name snelheid van hippocampus atrofie, het beste discrimineren tussen MCI en controles. Totale hersenatrofie discrimineert de ziekte van Alzheimer van MCI. Regionale hippocampus atrofie maten zijn de sterkste predictoren van progressie naar de ziekte van Alzheimer. We concluderen dat hippocampus atrofie maten meerwaarde hebben boven totaal hersenen volume metingen in de vroegdiagnostiek van de ziekte van Alzheimer.

We evalueerden in hoofdstuk 6 welke klinische en MRI maten op baseline van invloed zijn op progressie in de ziekte van Alzheimer, met als uitkomstmaat snelheid van totale hersenatrofie, berekend van seriële MRI's met SIENA. Onze resultaten suggereren dat er een subgroep van Alzheimer-patiënten

is, die het risico heeft sneller hersenvolume te verliezen. Patiënten met meer gegeneraliseerde in plaats van focale hippocampusatrofie, die vaak een begin hebben vóór de leeftijd van 65, en APOE ϵ 4 negatief zijn, lijken het risico te hebben van een snellere hersenatrofie dan de meer voorkomende Alzheimer-patiënten, die ouder zijn, APOE ϵ 4 positief zijn en uitgesproken hippocampusatrofie hebben. Dit impliceert dat er zijn verschillende fenotypen binnen de ziekte van Alzheimer zijn.

Wij onderzochten in hoofdstuk 7 de samenhang tussen cross-sectionele en longitudinale hersenvocht eiwit spiegels ($A\beta_{1-42}$, tau en P-tau₁₈₁) en op MRI gebaseerde hersenatrofie maten in MCI en de ziekte van Alzheimer. We vonden dat tussen groepen, basis baseline $A\beta_{1-42}$ en tau matig geassocieerd waren met hersenatrofie maten. Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en diagnose, vonden we geen verband tussen $A\beta_{1-42}$, tau en hersenatrofie snelheid. Daarentegen toonde een hoog P-tau₁₈₁ in de hersenvloeistof een milde associatie met een lagere snelheid van hersenatrofie in de ziekte van Alzheimer, maar niet in controles of MCI patiënten. Tot slot de snelheid van hersenatrofie correleerde met verandering in MMSE, maar verandering in hersenvocht biomarker spiegels niet. Wij concludeerden dat snelheid van hersenatrofie en spiegels van $A\beta_{1-42}$, tau of P-tau₁₈₁ in hersenvocht complementaire informatie bij patiënten met MCI en de ziekte van Alzheimer geven. De snelheid van atrofie is beter te gebruiken voor het vervolgen van de ziekte van Alzheimer, terwijl de eiwitten in hersenvloeistof sensitiever zijn voor het stellen van een vroege diagnose.

Aan de hand van deze bevindingen kan geconcludeerd worden dat longitudinale regionale atrofie maten door hun onderscheidend vermogen, de samenhang met cognitieve achteruitgang, en het hiermee geassocieerde risico op ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer in niet-dementen, een belangrijke rol kunnen gaan spelen; zowel in wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld bij het selecteren voor, en het vervolgen van het effect bij medicatie trials, als in de klinische praktijk, bij de vroegdiagnostiek en het geven van een accurate prognose.

Curriculum Vitae

Jasper Daniël Sluimer was born on August 10th, 1974 in Vlaardingen, the Netherlands. In 1993 he graduated from the Stedelijk Gymnasium in Schiedam with a β -profile. In his spare time he played basketball, tennis, water polo and did competitive swimming. From 1993 to 2001 he intensely studied medicine, life, and related subjects at the Erasmus University in Rotterdam, where he developed a special interest in Radiology. During his studies, he taught Anatomy to students. Moreover, he was an active member of multiple student societies. During his time as a research assistant at the department of Immunology in 1998, he discovered he did not want to work in a laboratory. After his internship he enjoyed the start of his clinical career as a resident at the department of Neurology at the Sint Franciscus Gasthuis in Rotterdam, in 2002 and 2003. He continued working in the field of Neurology, at the VU University Medical Center, in Amsterdam (of all places). When the opportunity arose, he eagerly decided to become a PhD student at the department of Radiology & the Alzheimer center, in April 2004, resulting in this thesis. Also during that period he worked for the Image Analysis Center on various trials, and did clinical work for the department of Radiology. In October 2007 he started his specialist registrar Radiology training at the VU University Medical Center. In 2008 he studied what it is like to become a patient yourself, when he was diagnosed with diabetes mellitus type I. At the time of writing, he continues his specialist registrar Radiology training at the VU University Medical Center.

List of Publications

Amnestic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease.

Karas G, Sluimer J, Goekoop R, van der Flier W, Rombouts SA, Vrenken H, Scheltens P, Fox N, Barkhof F. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 May;29(5):944-9.

Whole-brain atrophy rate and cognitive decline: longitudinal MR study of memory clinic patients.

Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, Fox NC, Scheltens P, Barkhof F, Vrenken H. *Radiology*. 2008 Aug;248(2):590-8.

Whole-brain atrophy rate in Alzheimer disease: identifying fast progressors.

Sluimer JD, Vrenken H, Blankenstein MA, Fox NC, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM. *Neurology*. 2008 May 6;70(19 Pt 2):1836-41.

Whole-brain atrophy rate and CSF biomarker levels in MCI and AD: A longitudinal study.

Sluimer JD, Bouwman FH, Vrenken H, Blankenstein MA, Barkhof F, van der Flier WM, Scheltens P. *Neurobiol Aging*. 2010 May;31(5):758-64.

Accelerating regional atrophy rates in the progression from normal aging to Alzheimer's disease.

Sluimer JD, van der Flier WM, Karas GB, van Schijndel R, Barnes J, Boyes RG, Cover KS, Olabbariaga SD, Fox NC, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F. *Eur Radiol*. 2009 Dec;19(12):2826-33.

Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: added value over whole brain volume measures.

Henneman WJ, Sluimer JD, Barnes J, van der Flier WM, Sluimer IC, Fox NC, Scheltens P, Vrenken H, Barkhof F. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):999-1007.

Chapter 9

Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting.

Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1356-60.

MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population.

Henneman WJ, Sluimer JD, Cordonnier C, Baak MM, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM. *Stroke*. 2009 Feb;40(2):492-8.

Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population.

Goos JD, Henneman WJ, Sluimer JD, Vrenken H, Sluimer IC, Barkhof F, Blankenstein MA, Scheltens PH, van der Flier WM. *Neurol*. 2010 Jun 15;74(24):1954-60.

Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up.

Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Postma TJ, Vandertop WP, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Sluimer JD, Slotman BJ, Reijneveld JC, Heimans JJ. *Lancet Neurol*. 2009 Sep;8(9):810-8.

New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease Applied in a Memory Clinic Population.

Bouwman FH, Verwey NA, Klein M, Kok A, Blankenstein MA, Sluimer JD, Barkhof F, van der Flier WM, Scheltens P. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010 Jul 3;30(1):1-7.

Theses Alzheimercentrum

L. Gootjes	Dichotic Listening, hemispherical connectivity and dementia (2004)
K. van Dijk	Peripheral Nerve Stimulation in Alzheimer's Disease (2005)
R. Goekoop	Functional MRI of cholinergic transmission (2006)
R. Lazeron	Cognitive aspects in Multiple Sclerosis (2006)
N.S.M. Schoonenboom	CSF markers in Dementia (2006)
E.S.C. Korf	Medial Temporal Lobe atrophy on MRI: risk factors and predictive value (2006)
B. van Harten	Aspects of subcortical vascular ischemic disease (2006)
B. Jones	Cingular cortex networks: role in learning and memory and Alzheimer's disease related changes (2007)
L. van de Pol	Hippocampal atrophy from aging to dementia: a clinical and radiological perspective (2007)
Y.A.L. Pijnenburg	Frontotemporal dementia: towards an earlier diagnosis (2007)
A. Bastos Leite	Pathological ageing of the Brain (2007)
E.C.W. van Straaten	Vascular dementia (2008)
R.L.C. Vogels	Cognitive impairment in heart failure (2008)
J. Damoiseaux	The brain at rest (2008)
G.B. Karas	Computational neuro-anatomy (2008)
F.H. Bouwman	Biomarkers in dementia: longitudinal aspects (2008)
A.A. Gouw	Cerebral small vessel disease on MRI: clinical impact and underlying pathology (2009)
H. van der Roest	Care needs in dementia and interactive digital information provisioning (2009)
C. Mulder	CSF Biomarkers in dementia (2009)
W. Henneman	Advances in hippocampal atrophy measurement in dementia: beyond diagnostics (2009)

Chapter 9

- S.S. Staekenborg From normal aging to dementia: risk factors and clinical findings in relation to vascular changes on brain MRI (2009)
- N. Tolboom Imaging Alzheimer's disease pathology in *vivo*: towards an early diagnosis (2010)
- N.A. Verwey Biochemical markers in dementia: from mice to men. A translational approach (2010)
- M.I. Kester Biomarkers for Alzheimer's pathology; Monitoring, predicting and understanding the disease (2011)

Dankwoord

Een van de eerste zaken die gelezen wordt van een proefschrift is het Dankwoord, waarom zou ik dan juist die pagina's inkorten? Aan mijn promotietraject hebben veel mensen direct of indirect bijgedragen. Speciaal voor hen is hier mijn dankbetuiging, op papier.

Allereerst dank aan alle patiënten en vrijwilligers die een tweetal MRI scans wilden ondergaan.

Graag wil ik mijn promotoren en copromotoren bedanken. Ik ben blij dat ik mocht participeren in een werkomgeving waarin hoogstaande patiëntenzorg en degelijk wetenschappelijk onderzoek is geïntegreerd. Jullie vullen elkaar mooi aan en vormen een goed op elkaar ingespeeld team.

Geachte prof.dr. F. Barkhof, beste Frederik. Je hebt me de kans gegeven te promoveren met cutting-edge technieken in een geweldige sfeer. Gedurende mijn promotie kon ik altijd bij je terecht. Als Radioloog heb je me het belang laten zien van het hebben van klinisch inzicht, als wetenschapper dat je altijd kritisch moet blijven, en als wandelaar en kroegtijger dat je altijd door moet zetten. Het is mooi om te zien hoe het IAC onder jouw handen nog altijd blijft groeien.

Geachte prof.dr. Ph. Scheltens, beste Philip. Bedankt dat je me op het goede pad richting de Radiologie hebt geholpen. De opzet van het Alzheimercentrum is een gouden greep geweest (of is het goud greep) en het is met jou aan kop en dankzij jouw kwaliteiten zo groot geworden. Het MDO was een hoogtepunt van mijn werkweek.

Geachte dr. W.M. van der Flier, beste Wiesje. Je komst bij het Alzheimercentrum was goed merkbaar. Je hebt duidelijke structuur aangebracht en je hebt me veel geleerd. Je stond altijd klaar om te helpen, snel en efficiënt. Ik waardeer je steun en adviezen zeer.

Geachte dr.ir. H. Vrenken, beste Hugo. Dank je wel voor al je hulp bij het opzetten, verwerken en analyseren van de enorme hoeveelheden data. Goed hoe je het overzicht wist te behouden. Als we weer uren achter elkaar algoritmes moesten aanpassen bleef je rustig, zelfs als een pagina's lang script weer op één haakje te veel of komma te weinig vastliep.

Chapter 9

Secondly, I would like to thank the members of the reading committee, Prof.dr. N.C. Fox, Prof.dr. W. Niessen, Prof.dr. ir. S.A.R.B. Rombouts, Dr. M.P. Wattjes, Dr. J. de Munck en Dr. Y.A.L. Pynenburg, for the thorough reading of my thesis and your willingness to participate in the reading committee.

Dear Nick. Thank you for letting me use the algorithms developed at the DRC. You are a pioneer on the field of structural longitudinal imaging, I am grateful that you were always willing to think along. Your hospitality, politeness and patience are much appreciated.

Beste Serge. Jij bent een van de eerste mensen die ik heb leren kennen in het onderzoek, dank voor je hulp bij het verkennen van FSL en VBM.

Beste Mike. Als ik je zou moeten omschrijven dan denk ik dat de hardwerkende Duitser met een goed hart en gevoel voor humor wel volstaat. Ik vind het altijd leuk en nuttig met je samen te werken, als onderzoeker en als Radioloog.

Beste Yolande. Bedankt dat je mijn interesse hebt gewekt om promotie-onderzoek te doen bij het Alzheimercentrum, voor ik het wist werd ik door Philip gebeld tijdens mijn nachtdienst of ik maandagochtend wat te doen had. Ik vond het tijdens het MDO altijd prachtig om te zien hoe je de Radiologie benaderde vanuit het oogpunt van een clinicus.

I want to thank everyone at the DRC for the collaboration, especially Jo for all your support during my thesis. Our nearly normal mail conversations made me laugh a lot, and your cycling skills are unheard of. Richard, thanks for helping me install, and understand Midas and fluid.

Graag wil ik de medewerkers van het IAC bedanken, met name Ronald, Tabe, en Huub voor alle computer gerelateerde ondersteuning, Ellie en Tineke 'of ik al naar dat CDTje had gekeken' en verder iedereen van het IAC die ik nog niet genoemd heb..

Sylvia Olabarriaga and Keith Cover, thank you for enabling us to gain access to VL-E, it speeded up analyses dramatically.

Prof. dr. M.A. Blankenstein, dank voor uw bijdrage aan het integratie-artikel tussen imaging en liquor markers. Femke B, uiteindelijk zijn er toch een aantal mooie papers gekomen, dat had je destijds in het Oude Tramhuis vast niet gedacht.

Beste collega onderzoekers van het Alzheimercentrum, jullie hebben promoveren nog leuker gemaakt.

Wouter, Tim, bedankt dat je paranimf wilde zijn. We zijn gedurende de promotie veel met elkaar opgetrokken, je bent naast een gewaardeerd collega een goede vriend. Dank dat je er ook voor me was toen het minder goed ging! Vind het super om te zien hoe gelukkig je bent met Janna en Lucas.

Beste Alida, 'kamergenootje', ik kon altijd alles bij je kwijt. Uren hebben we zitten discussieren, het merendeel over het werk natuurlijk. Vond het altijd erg gezellig in het Aquarium met je.

Beste Laura en Nelleke of we nu in de Irish pub, Palacio, Metro, Balloons, Meatpackers, of gewoon in ergens Amsterdam waren, jullie waren altijd te porren voor nog één laatste drankje. Superrr gezellig!

Beste Georgios, bedankt dat je me wegwijs hebt gemaakt in de wondere wereld van de computational neuroanatomy, het promoveren, en het VUmc!

Beste Neuromeiden en jongens, het werk, de congressen en borrels waren niet hetzelfde geweest zonder jullie! Salka, Ester Koedam, Jeske, Annelies, Niek, Ilse, Niki, Alie, Esther Pelgrim, Rutger, Antonio Bastos Leite, Daniëlle, Jeroen, Willem, Maartje, Sietske en de anderen, ik heb altijd met veel plezier met jullie samengewerkt en gesocialized!

Chapter 9

Dank ook aan de onderzoekers van de slaapgroep, parkinson, neuro-oncologie en MS: Elle, Els, Rebecca, Sanne B, Ricky D, Mirthe, Ingeborg, Bastiaan, Ivo, Stefan, Bas, Jolijn, Jessica, Machtelt, Madeleine en vele anderen voor hun gezelligheid tijdens de koffiepauze, lunch en borrels, maar uiteindelijk bleek toch: Alzheimer de!

Verder wil ik de overige medewerkers van het Alzheimercentrum bedanken, Freek, Rolinka, en vele anderen voor het helpen bij de inclusie, het vergaren van data en de patientenzorg.

Graag wil ik ook mijn huidige opleider bedanken, geachte prof. dr. C van Kuijk, beste Cees. Bedankt voor alle steun en het vertrouwen dat u me hebt gegeven. Ik moet nog vaak denken aan de woorden van Augustinus.

Beste stafleden, AIOS en medewerkers van de Radiologie, te veel om hier persoonlijk op te noemen, ik wil jullie hartelijk danken voor de huidige samenwerking. Het begin van de opleiding was hectisch gezien het afronden van de promotie, en de novo diabetes mellitus. Hartelijk dank voor jullie begrip en de keren dat jullie in zijn gesprongen in de tijd dat ik ziek ben geworden en gedurende mijn herstel. Ik waardeer het zeer dat jullie me de kans hebben gegeven mijn oude leven weer op te pakken, en dat jullie er ook zijn op de mindere momenten.

Tot slot dank voor mijn familie en vrienden. Waar zou ik zijn zonder jullie. Hopelijk kunnen we elkaar in de toekomst blijven opzoeken door heel het land. Allereerst dank voor mijn goede vrienden van de afgelopen jaren, Henri Le Conte, Wooden Charles, Bolle, Rooie, Pikkie, Snorrestart, Dejeexc, Benno, Thomas, Eelco Cheval en Jasper W, way to go! Bedankt voor de goede tijden, het lachen en de avonturen.

Gilles, Orfie en Budmeister, jullie maken het makkelijk alles te relativieren, wat maken die rare apen zich toch druk om niets ... slapen, eten, naar buiten en een beetje aandacht is genoeg, en af en toe een schone kattenbak natuurlijk.

Beste Har, bedankt voor alles wat je voor me hebt gedaan! 'What you see is what you get', 'Count your blessings', en 'A man's gotta do, what a man's gotta do' zijn maar een paar van de spreuken die je op het lijf zijn geschreven. Lieve Anne Marie, fijn dat je altijd klaarstaat om naar me te luisteren en adviezen te geven. Ik ben blij dat je meermaals de afstand overbrugt om ons op te zoeken.

Jordi, het is zeldzaam dat je broer toevallig ook je beste vriend is. Bedankt dat je mijn paranimf wil zijn. We hebben aan een half woord (bril) genoeg. Ook al wonen we niet meer op loopafstand, onze band blijft bestaan.

Lieve Oma, Nayat, Adam, Sarah, Emily, John en overige familieleden, bedankt dat jullie er zijn en voor de tijd die we met elkaar delen.

Beste schoonfamilie, Peter, Anneke, Pieter, Christa, Noor, Ernst, dank dat jullie me in jullie gezin hebben opgenomen, voor jullie gastvrijheid, en hulp in en om het huis.

Last but not least mijn lieve gezinnetje. Sanne, ik heb je leren kennen op de laatste dag dat ik nog officiëel onderzoeker was, de vonk sloeg meteen over. Ondanks de in het begin roerige tijden bleek dat we heel goed van elkaar op aan kunnen. Het was niet makkelijk met een ontregelde diabetes te leven, desondanks heb jij me altijd gesteund. Je bent een lieve, eerlijke meid en ik voel me blij en vertrouwd bij je. Ik kijk uit naar ons huwelijk, en hoop dat we een lang en gelukkig leven samen zullen hebben. En lieve David, je beseft het nu nog niet, maar alleen al omdat je bestaat ben je het belangrijkste in mijn leven.

