

De bestorming van het onmogelijke

Opmars van de psychoradiologie in personalized medicine

Liesbeth Reneman

De bestorming van het onmogelijke
Opmars van de psychoradiologie in personalized medicine

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar Translationele Neuroradiologie
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 22 september 2017

door

Liesbeth Reneman

Liesbeth Reneman is in 1968 geboren in Kabul, Afghanistan. Haar lagere school bracht zij door aan de Nederlandse Internationale School in Jakarta, Indonesië, en haar middelbare schooltijd op de Werkplaats Kindergemeenschap in Bilthoven. Na een twee-jarige opleiding grafische vormgeving aan de Istituto per l'Arte e il Restauro in Firenze, Italië, startte ze in 1989 haar studie geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam (UvA). Na het behalen van haar artsexamen promoveerde zij vervolgens in 2001 aan diezelfde UvA (*cum laude*) op de neurotoxische effecten van xtc. De opleiding tot Radioloog aan de afdeling radiologie van het Academisch Medisch Centrum (AMC) werd vervolgens in 2007 vervolgd met een subspecialisatie tot neuroradioloog. Sinds 2008 is Reneman als radioloog werkzaam in het AMC. In 2016 volgde de benoeming tot hoogleraar Translationele Neuroradiologie aan de faculteit der Geneeskunde van de UvA.

Voor haar werk ontving zij verschillende prijzen waaronder een Fullbright OiO Grant, een Marie-Curie award van de Society of Nuclear Medicine en Hersenstichting Trofee voor de Wetenschap.

I De bestorming van het onmogelijke (toen)

Mevrouw de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum,
Lieve collegae, familie en vrienden,

Dames en heren, Iedereen heeft wel een vraag die je vaak wordt gesteld – meer nog dan alle andere vragen. Een vraag die je misschien zelfs achtervolgt. Toen ik voor het eerst voet zette in het Amsterdamse voor mijn studie geneeskunde, was er één vraag die ik elke keer weer moest beantwoorden. Een vraag die alles te maken had met een man waar ik op dat moment nog nooit van had gehoord.

“Ben jij soms familie van Max Reneman?”

Dat is de vraag die ik als student steeds weer moest beantwoorden. Ik kende hem dus niet, maar in Amsterdam was deze Max Reneman een begrip. Van begin jaren zestig tot diep in de jaren zeventig was hij namelijk voorzitter van de Keerkring. Onder zijn leiding groeide deze rustige kunstenaarsvereniging uit tot een spraakmakende beweging. De jaarlijkse tentoonstellingen in het Stedelijk Museum in Amsterdam waren legendarisch. Met onder anderen antirookmagiër Robert Jasper Grootveld richtte Max Reneman het Deskundologisch Laboratorium op, waarin zij en andere Deskundologen de wetenschap bedreven die in zijn woorden *‘mensen met hun klompen kunnen aanvoelen en die niemand boven de pet gaat’*. Het Laboratorium bundelde de krachten van de Insektensekte, het Eksooties Kietsj Conservaatooriejum, het Resistentie Orkest, en de Lowlands Weed Company.

Voor één gulden kon je daar een wietplantje kopen. Want wiet moest voor iedereen toegankelijk zijn. Ook brachten leden van de Insektensekte een bezoek

aan John Lennon en Yoko Ono in het Hilton in Amsterdam in 1969, om hen een erelidmaatschap van de Insektensekte aan te bieden.

Hoe dan ook, de Deskundologen traden de wereld tegemoet met een onbevengende nieuwsgierigheid en de open vraag of alles wel zo vaststond in de wetenschap, de kunst en de publieke opinie. Een actueel thema, maar daarover straks meer.

Twee jaar geleden kwam ik een boekje tegen over Max Reneman en De Keerkring. Dit boekje. Het heeft de prachtige titel, geïnspireerd door Simon Carmiggelt, *'de bestorming van het onmogelijke'*¹. In vijf woorden vatten die niet alleen de missie van Max Reneman samen. Soms heb ik ook zelf het gevoel dat m'n collega's en ik, en ook de vele mensen hier in de zaal waarmee we soms al jaren samenwerken, ons hiermee bezighouden: het bestormen van iets wat voor velen onmogelijk lijkt.

En het is aan ons om te bewijzen dat het dus wél mogelijk is.

Maar nee, ik was dus geen directe familie van Max Reneman. Al had ik die steeds weer terugkomende vraag dolgraag met 'ja' willen beantwoorden.

Terwijl Max Reneman zich bezighield met de bestorming van het onmogelijke, beleefde ik aan de andere kant van de wereld een tamelijk zorgeloze en toch avontuurlijke jeugd. Ik werd geboren in Afghanistan en groeide vervolgens op in eerst Tanzania en daarna Indonesië. Geen moment kon ik bevroeden dat die landen sindsdien zo ingrijpend zouden veranderen. En als iemand me vroeg wat ik wilde worden, dan was het antwoord meestal industrieel ontwerper. Of tropenarts. Maar dat ik hier vandaag voor u zou staan als kersverse hoogleraar Translationele Neuroradiologie, had ik destijds nooit kunnen voorzien.

Arthur Schüller wordt als grondlegger van de neuroradiologie beschouwd². Hij beschrijft in 1912 in het tekstboek *Röntgen-Diagnostik der Erkrankungen des Kopfes* de basis van de röntgenopname van de schedel. Met bijvoorbeeld de

verplaatsing van een gecalcificeerde pijnappelklier, een belangrijk radiologisch teken. Maar deze opstelling was voor de patiënt behoorlijk ongemakkelijk en belichtingstijden waren minuten, in plaats van fracties van een seconde zoals nu.

Een doorbraak in de neuroradiologie kwam al in 1918 met de ontdekking van de ventriculografie door de neurochirurg Walter Dandy, voor de diagnose van een waterhoofd. Hiertoe werd via boorgaten in de schedel hersenvloeistof uit de zijventrikels genomen, en vervangen door lucht zodat een beter contrast werd gegenereerd. Op die manier konden vergrotingen (hydrocefalus) en ook verplaatsingen van het ventrikelsysteem (bijvoorbeeld door een tumor) worden opgemerkt. Deze onderzoeksmethode veroorzaakte echter een hoge mortaliteit (in de orde van 30%), terwijl zij een lage diagnostische waarde had. Daar kun je je anno nu eigenlijk niets meer bij voorstellen: 30% van de patiënten overleefde de foto's niet, en bij die overige 70% had je er ook eigenlijk niet zoveel aan.

Later volgde de lumbale encefalografie, waarbij over het algemeen blind (dus zonder controleopnames) lucht via het spinale kanaal werd ingespoten. Maar ook encefalografie was erg onprettig voor patiënten. Over het algemeen werd meer lucht toegediend dan noodzakelijk was; soms zelfs zoveel dat het een bloeding in de subdurale ruimte veroorzaakte. James Bull schrijft in 1970 in de *History of Neuroradiology*² dat het verbazingwekkend is, hoe vaak het in de geneeskunde jaren duurt eer nieuwe technieken geaccepteerd worden. Bull zelf illustreert dat op onbedoeld pijnlijke wijze, want hij maakt helemaal geen melding van de planigrafie, ontwikkeld in 1931 door Bernard Ziedses des Plantes. Een belangrijke ontwikkeling, want waar de neuroradiologie tot die tijd vooral een onderzoek van schaduwen was, werd het met de komst van planigrafie voor het eerst mogelijk doorsnedebeelden te verkrijgen van een patiënt. Wellicht de grootste doorbraak binnen de neuroradiologie. Deze planigrafie (later

tomografie genoemd) van Ziedses des Plantes – die van 1953 tot 1972 hoogleraar in de radiologie aan de Universiteit van Amsterdam was – werd al spoedig wereldwijd in praktijk gebracht. Het is jarenlang de enige methode geweest voor het maken van doorsnedefoto's bij patiënten, tot de ontwikkeling van de computertomografie (de CT) en de *magnetic resonance imaging* (MRI dus) in de jaren 70 en 80 van de vorige eeuw.

Terwijl Max Reneman druk was met de Keerkring en de Insektensekte en Afghanistan geen idee had waar het nog geen dertig jaar later op af zou stevenen, bestond de neuroradiologie vooral uit het detecteren van grootte, vorm en positie van tumoren. Al had James Bull wel door dat *'the dark continent is still not fully explored'*. Maar die bestorming van het onmogelijke binnen de neuroradiologie was nabij. Want inderdaad, nog geen twintig jaar later werden met de MRI de eerste beelden gemaakt van hersenfuncties. Eind jaren 80 ontdekte de Japanse natuurkundige Seiji Ogawa dat de signalen op de MRI afhankelijk waren van de mate van oxygenatie van het bloed, veroorzaakt door (paramagnetisch) gedeoxygeneerd hemoglobine, ofwel het BOLD-sigitaal, de basis van de *functionele MRI* (fMRI)³.

En zo ging de bestorming van het onmogelijke in rap tempo verder.

Bijvoorbeeld met de opkomst van de moleculaire beeldvorming. Op zichzelf geen nieuw concept. Van oudsher is dit het terrein van de nucleaire geneeskunde, waarbij radioactief gelabelde liganden een scala aan moleculaire processen in de hersenen visualiseren met PET- en SPECT-camera's. Door het gebruik van radioactieve liganden is de techniek echter minder geschikt voor gebruik in kwetsbare groepen, zoals kinderen.

Door de enorm snelle technologische ontwikkelingen op het gebied van de MRI kunnen we nu op vier cruciale manieren naar het functioneren van de hersenen kijken:

- activiteit (fMRI)
- metabolisme (MR Spectroscopie)
- netwerken (resting state fMRI)
- neurotransmissie (farmacologische MRI)

Het gaat hierbij steeds om op niet-invasieve wijzen de hersenen af te beelden, die nu samen het werkterrein vormen van de psychoradiologie⁴.

Psychoradiologie omvat dus het karakteriseren, visualiseren en kwantificeren van moleculaire – inclusief neurochemische – processen en functies die ziekte kunnen veroorzaken, nog voordat of zonder dat deze zich in structurele afwijkingen manifesteert. Terwijl de neuroradiologie van oudsher een samenwerking was tussen radiologen, neurologen en neurochirurgen, is zij steeds meer het terrein geworden van een samenwerking tussen fysici, mathematici, ingenieurs en radiologen, en – nog recenter – ook van psychologen en psychiaters. Kort samengevat: vroeger wilde je dus zo ver mogelijk van de neuroradiologen uit de buurt blijven, zeker als patiënt. En tegenwoordig wil iedereen met ons samenwerken. Een mooie ontwikkeling.

Toch ligt er nog ruimte voor verbetering. Maar liefst tweederde van onze klinische MRI-productie betreft onderzoeken in neurologische en neurochirurgische patiënten.

Bij psychiatrische patiënten is beeldvorming bepaald nog geen gemeengoed. In een beperkt aantal gevallen wordt vaak alleen een MRI-scan verricht om een structurele aandoening uit te sluiten. En dat is jammer, want psychische stoornissen zijn koploper ziektelast in Nederland⁵. De diagnostiek berust veelal nog op het herkennen van symptomen. Ook omdat we nog heel weinig over de oorzaak en daarmee de behandeling van deze ziekten weten: vermoedelijk een complexe interactie tussen biologie, omgeving en gedrag.

De psychoradiologie is bij uitstek geschikt om ingezet te worden binnen de psychiatrie, omdat zij een fundamentele biologische bijdrage kan leveren. De radiologie zit ook het dichtst bij het vuur en kan als verbindende factor optreden: zowel wat apparatuur, techniekontwikkeling als infrastructuur betreft. Daarom kan de radiologie in potentie een prominente rol gaan vervullen om samen met psychiaters, psychologen, fysici en ingenieurs een nieuwe doorbraak te bereiken.

Een van mijn doelstellingen als hoogleraar is dan ook uitzoeken hoe de psychoradiologie waardevol kan worden voor de klinische praktijk.

Het zal een lastige bestorming worden. Zichtbare afwijkingen zijn natuurlijk tastbaarder dan metingen die niet te zien zijn. Vanuit historisch oogpunt bezien staat de neuroradiologie in feite op een overgang van zichtbare feiten naar de interpretatie van patronen. Daar komt bij dat metingen vaak meerdere keren verricht moeten worden om überhaupt een signaal boven de ruis uit te kunnen detecteren.

Dat bleek bij een bizar en inmiddels ook bekend experiment. Een team uit Linköping in Zweden besloot ooit om de hersenactiviteit van een dode zalm te meten⁶. Wat bleek? De onderzoekers vonden hersenactiviteit. Onzin natuurlijk, en overduidelijk ruis. Het onderzoek toont de gevoeligheid van fMRI-signalen voor ruis en dus de beperking in de toepasbaarheid van deze techniek. Hoewel fMRI-studies inmiddels al meer dan 25 jaar verricht worden, werd pas vorig jaar door Eklund⁷ aangetoond dat de gebruikte statistische software nooit optimaal gevalideerd is geweest.

Met mijn onderzoeksgroep richt ik me al een decennium op de farmacologische MRI. Wij stimuleren de hersenen met een farmacon, waardoor de concentratie

van neurotransmitters, die het mogelijk maken dat hersencellen met elkaar kunnen communiceren, in de hersenen verandert. Voor deze activiteit is meer zuurstof nodig waardoor de bloedtoevoer verandert. En die bloedtoevoer, die meten we. Zo kun je dus zien wat het effect is van drugs en medicijnen en hoe dat bijvoorbeeld de hersenontwikkeling beïnvloedt.

Met farmacologische MRI is het dus mogelijk om neurochemische veranderingen in de hersenen te visualiseren: vergelijkbaar met PET en SPECT, maar nu niet stralenbelastend. Zo vonden we min of meer dezelfde resultaten met farmacologische MRI als SPECT in proefdieren en personen met schade aan het serotonine- of dopaminesysteem door behandeling met – of inname van – xtc (mdma) of speed (amfetamine).

Ook zagen we dat je met de farmacologische MRI verschillende doseringen van het antidepressivum prozac kunt visualiseren, net als met SPECT. Hoe moet je dat voor je zien? Bij een hogere dosering prozac is er ook meer serotonine, dus is de doorbloeding in de hersenen groter, dus zullen gebieden waar de prozac op ingrijpt feller oplichten.

Maar ook voor het zeer jonge farmacologische MRI-veld geldt – net als bij fMRI – een continue zorg over validiteit en reproduceerbaarheid van bevindingen. In hoeverre worden deze veroorzaakt door fysiologische veranderingen? Meet je wel wat je denkt dat je meet? Simpele, maar o zo belangrijke vragen (denk aan de dode zalm!) waarvoor wij de afgelopen jaren veel vergelijkende studies hebben uitgevoerd met onze gouden standaard SPECT om dit inderdaad te kunnen zeggen.

Daarnaast lopen we met deze technieken tegen het punt aan dat de mate van variatie die inherent is aan de meettechnieken die we gebruiken, nauwelijks kleiner is dan variatie in de uitkomst die we willen meten. Met alleen techni-

sche verbeteringen (zoals betere signaalruis, aquisitionstijd en data processing) komen we er niet. Goede fenotypering (consistentie in demografische, cognitieve en gedragsmaten) wordt van nog groter belang. Er moeten dus veel meer valideringen en standaardiseringen komen, wil de psychoradiologie daadwerkelijk een tastbare plek verkrijgen in de dagelijkse klinische praktijk.

Daarvoor moeten we meer samenwerken. Onderzoek vindt te veel op eilandjes plaats. Dat moeten we wat mij betreft concentreren voor het creëren van volume, continuïteit en consistentie in de uitkomsten. Daarnaast worden datasets steeds complexer en groter. Vroeg of laat zullen die de analysecapaciteit van onze onderzoeksgroep gaan overstijgen. Een open samenwerkingsmodel, waarin de krachten van verschillende onderzoeksgroepen worden gebundeld, biedt dan uitkomst.

Met de innige samenwerking tussen de MRI-technici en onderzoekers van het AMC met het Spinozacentrum, maar ook binnen het Brain Imaging Center (BIC) en het AMC-VUmc alliantie onderzoeksinstituut Amsterdam Neuroscience, is nu in Amsterdam een situatie ontstaan die in elk geval de ideale omstandigheden schept om de opmars van de psychoradiologie naar de kliniek te stimuleren.

Straks meer over de plekken waar ik nu al een bijdrage van de psychoradiologie zie. Maar eerst iets over feiten en alternatieve feiten. Want als we niet oppassen, leidt onze bestorming van het onmogelijke vooral tot fictie en alternatieve feiten.

II

Feiten en alternatieve feiten

De hersenactiviteit in de dode zalm had een experiment van De Keerkring van Max Reneman kunnen zijn, aangezien het illustreert dat niet alles vaststaat, ook niet in de wetenschap. Zal de waarheid het van de fictie winnen? Hebben we de waarheid eigenlijk wel nodig? Feiten, zelfs heel veel feiten bij elkaar, vormen nog geen realiteit, zo schrijft Brooke Gladstone in *The trouble with reality*⁸.

Volgens moderne filosofen leven we in een *post-fact*-tijdperk waarin een wetenschappelijk bewezen feit in het maatschappelijke en politieke debat gezien wordt als slechts de mening van een kleine groep wetenschappers, niet meer en niet minder. Daartegenover staat de eventueel afwijkende mening van de veel grotere groep niet-wetenschappers, van het volk en zijn politici. Iedereen wordt Deskundoloog zoals de Keerkring het bedoelde. Fake nieuws, alternatieve feiten en leugens zijn aan de orde van de dag. Bijna elke zich respecterende krant heeft wel een factcheck-column. Maar in een wereld waarin de meeste mensen hun mening vormen op basis van informatie verkregen van vrienden en sociale media, is van fact-checking nauwelijks meer sprake.

Hoe zit dat met de wetenschap? Nemen we straks de hersenactiviteit in de dode zalm aan als een alternatief feit? Zal goede informatie het van foute blijven winnen? En kennis van opinie? Moeten we de waarheid eigenlijk wel willen weten?

We hebben de afgelopen decennia een enorme doorbraak gezien in de geneeskunde, waarin de klinische praktijk steeds meer van *trial and error* richting *evidence based medicine* is opgeschoven. Feiten vormen de basis van deze *evidence based medicine*, en van de voortgang van de wetenschap. Ventriculografie en lumbale encefalografie behoren daarom gelukkig tot het verleden: we boren geen gaatjes meer om de hersenvloeistof door lucht te vervangen. Het peer-review-proces en gestandaardiseerde rapportage van bevindingen zorgen ervoor dat niet alles zomaar gepubliceerd kan worden. Het gaat nog steeds weleens

mis. Maar missers worden keihard afgestraft, al gaat daar soms enige tijd overheen.

Mijn eigen onderzoeksgebied, de effecten van psychofarmaca (drugs en medicijnen) op de hersenen, is nog grotendeels een terra incognita waar we nog zó weinig van weten (zeker als het de zich nog ontwikkelende hersenen aangaat), dat de grens tussen feit en fictie soms flinterdun is.

Laat ik dit illustreren aan de hand van een recreatieve drug: xtc oftewel mdma. Begin jaren 90 kwam er aandacht voor mogelijke schadelijke effecten van mdma. Vermoedelijk omdat het toen pas mogelijk werd om in de levende mens naar het serotoninesysteem te kijken met behulp van SPECT en PET. Tijdens mijn promotieonderzoek eind jaren 90 vond ik met begeleiding van hoogleraren Gerard den Heeten, Wim van den Brink en Jan Booij een dosisafhankelijke afname in het aantal serotoninetransporters in de hersenen van mdma-gebruikers. En ook interessant: vrouwen zijn hiervoor gevoeliger dan mannen.

Ik vermoed dat deze bevindingen, die rond het millennium uitkwamen, toch wel een zekere impact hebben gehad op de scene, want het gebruik van het middel is na die periode gestabiliseerd, tot ongeveer 2014. Vanaf die tijd is er helaas weer een stijging te zien. Onlangs werden onze jongvolwassenen zelfs Europees Kampioen xtc-gebruik⁹. Een dubieuze eer.

Wellicht heeft de toename in gebruik te maken met recente visies in Nederland dat mdma relatief onschuldig is. Toch zijn de effecten van mdma op het geheugen niet futiel: in alle AMC-studies (ook die van Thelma Schilt en Maartje de Win) vonden we zowel dat zware gebruikers, ook die al meer dan één jaar waren gestopt, als gebruikers die net waren begonnen, ten minste één woord lager scoorden op een geheugentaak. Wat betekent dat concreet? Volgens Ben Schmand, als hoogleraar klinische neuropsychologie bij onze onderzoeken betrokken, is

één woord verschil op die geheugentaak vergelijkbaar met het verschil tussen mavo/mbo en havo/vwo.

Dit betekent dat als deze effecten inderdaad langdurig zijn, mdma deze jongeren in hun cognitieve mogelijkheden beperkt, in die zin dat zij waarschijnlijk minder succesvol zullen zijn in hun studie, en minder veeleisende beroepen aankunnen. En daarom is het zorgelijk dat het op dit moment met de fact-checking van visies op mdma niet zo nauw meer wordt genomen. Graag wil ik dan ook de komende jaren het 'alternatieve feit' onderzoeken dat mdma relatief onschuldig zou zijn door te kijken naar hoe het deelnemers van onze eerdere studies nu vergaat, zo'n 10-15 jaar later. Of onze resultaten in een post-fact-tijdperk ook maar enige impact zullen hebben op het gebruik, blijft natuurlijk de vraag.

En toch.

Is het wel klinisch relevant om onderzoek te doen naar een recreatief middel dat ook nog eens op de verbodenmiddelenlijst staat? Dat werd mij destijds vaak tegengeworpen. Omdat de kloof tussen recreatieve drugs en medicijnen kleiner is dan je denkt, ben ik me na die tijd gaan richten op hoeveel we eigenlijk weten over geneesmiddelen die wij als artsen aan jonge mensen *voorschrijven*: namelijk prozac (fluoxetine) voor de behandeling van een ernstige depressie en ritalin (methylfenidaat) voor de behandeling van ADHD.

Er was iets wat me al snel fascineerde. We weten eigenlijk heel weinig over de langetermijneffecten van deze medicijnen op de hersenen van kinderen. Medicatie bij kinderen schrijven we vaak voor op basis van onderzoek in – en richtlijnen voor – volwassenen. Een zeer groot percentage van de medicijnen die aan kinderen en adolescenten wordt voorgeschreven, is zelfs nooit getest voor gebruik in deze leeftijdsgroep¹⁰. Dit geldt vooral ook voor medicijnen die op de hersenen ingrijpen; op zich verklaarbaar, want de hersenen (*remember: the dark continent*) waren immers lange tijd niet toegankelijk.

Dit onderzoeksveld bracht tien jaar geleden al mijn interesses samen: belangstelling voor de radiologie (ik had mijn opleiding tot radioloog afgerond), de kennis die ik tijdens mijn promotieonderzoek had opgedaan op het gebied van de psychofarmacologie, en mijn interesse in de hersenontwikkeling.

Maar voordat ik de resultaten van onze studies laat zien, en onze plannen aanstip met betrekking tot de psychoradiologie, wil ik eerst dieper ingaan op de plasticiteit van de hersenen (het vermogen om zich aan te passen aan de eisen die de omgeving stelt) en hoe het kan dat medicijnen (en drugs) langdurige, zo niet permanente, veranderingen kunnen aanbrengen in de hersenen van kinderen en adolescenten.

Een onderwerp dat veel maatschappelijke discussie oproept.

III

Neurochemical imprinting: fictie of feit

De ontwikkeling van de hersenen. Hoe ziet die er in praktijk uit? Heel simpel kan ik het helaas niet maken, zonder de waarheid daarbij geweld aan te doen. Wat u moet weten is dit: het is een zeer ingewikkeld traject met meerdere stadia. Daarbij veranderen met name de neurotransmittersystemen in de hersenen enorm. Zo is bij de geboorte nog maar een deel van het dopaminesysteem aangelegd. Rond de kinderleeftijd vindt vervolgens een enorme overproductie plaats van synapsen en receptoren, gevolgd door zogeheten *pruning* oftewel wegsnoeien in de puberteit, totdat tegen de volwassenheid stabiele niveaus worden bereikt¹¹. In de uiteindelijke netwerken blijven dan alleen nog de effectieve synapsen over. Over het algemeen wordt verondersteld dat dit remodelleren samenhangt met de ontwikkeling in motorische vaardigheden, cognitie en emotie. Bedenk dus, ouders in de zaal: dat puberen is uiteindelijk wel ergens goed voor.

De sterke plasticiteit van de hersenen tijdens de ontwikkeling staat echter in schril contrast met de grote stabiliteit gedurende de volwassenheid. Neuronen die verloren gaan door hersenbeschadiging of veroudering, worden dan doorgaans niet meer vervangen. Omdat de uitrijping van de hersenen (vooral die van de prefrontale cortex) nog niet compleet is tot in de vroege adolescentie, zijn de hersenen van kinderen en adolescenten extra gevoelig of plastisch voor invloeden van buitenaf.

Maar terwijl plasticiteit een groot onderzoeksveld is, is er nog maar heel weinig bekend over de invloed die psychofarmaca als bijvoorbeeld prozac en ritalin hierop kunnen hebben. Het is al wel lange tijd bekend dat neuroactieve stoffen zoals hormonen en neurotransmitters de normale uitrijping van de hersenen permanent kunnen veranderen¹², en zo gedragsproblemen later in het leven kunnen veroorzaken.

Nu komt er inderdaad ook steeds meer bewijs dat de effecten van psychofarmaca sterk verschillen tussen jonge en volwassen proefdieren, een fenomeen dat

ook wel *neurochemical imprinting* wordt genoemd¹³. Waar bij volwassen proefdieren psychofarmaca een tijdelijk effect hebben, veroorzaken ze in een zich ontwikkelend brein permanente, structurele veranderingen, omdat dit systeem nog niet volgroeid is.

Op dit moment weten we vooral heel veel dingen niet. Het onderzoeksveld bevindt zich nog grotendeels in een preklinische – proefdier – fase, waardoor we bijvoorbeeld niet weten of dit fenomeen van *neurochemical imprinting* ook in de mens optreedt. Om deze reden startte ik in 2008 met een aantal persoonsgebonden subsidies het ePOD-programma¹⁴.

Negen promovendi (twee dagen geleden promoveerde Marco Bottelier als zesde) onderzoeken in proefdieren en mensen de effecten op de hersenontwikkeling van de twee meest voorgeschreven psychotrope medicijnen aan kinderen. Met andere woorden: we onderzoeken of de effecten afhankelijk zijn van de leeftijd waarop deze medicijnen werden toegediend, dus of ze verschillen tussen kinderen en volwassenen.

Omdat prozac zijn voornaamste werking heeft op het serotoninesysteem, en ritalin op het dopaminesysteem, hebben we eerst naar een methode gezocht om deze systemen in kinderen te kunnen onderzoeken. De farmacologische MRI-techniek, die ons in staat stelt om *in vivo* de activiteit van het serotonine- en dopaminesysteem te meten, bleek ook voor dit doeleinde bijzonder geschikt. Want hiermee vonden we in ratten dat de effecten van deze middelen afhankelijk waren van de leeftijd (dus maturiteit van de hersenen); en dat stemde volledig overeen met de uitkomsten van de invasieve metingen in ratten van het serotonine- en dopaminesysteem.

Kort samengevat, we vonden dat zowel prozac als ritalin de zich nog ontwikkelende hersenen langdurig, en wellicht blijvend, veranderen, terwijl er geen langdurige veranderingen waren te zien in volgroeide hersenen. Zo vonden we in jonge hersenen van proefdieren en patiënten een verhoogde activiteit van het serotonine-, dopamine- en GABA-systeem en een toename in de witte en grijze stof in de hersenen.

Maar ook verandering in hersenstructuren, zoals de hippocampus, en toename van celnieuwvorming. En minder recreatief druggebruik. Terwijl je dat niet ziet bij volgroeide hersenen.

Vooralsnog lijken de veranderingen in hersenstructuren op de korte termijn, na vier maanden voor wat ritalin betreft, positief, in de zin dat de effecten richting die van gezonde leeftijdsgenootjes lijken te gaan. Een belangrijke volgende vraag is nu wat de consequenties van deze veranderingen in de hersenen op de lange termijn zijn. Houden deze aan? En wat zijn dan de gevolgen op gedrag? De *neurochemical imprinting*-theorie voorspelt namelijk ook dat de gevolgen van een medicijn op de zich nog ontwikkelende hersenen pas duidelijk worden als de hersenen volgroeid zijn. Follow-up studies van kinderen en volwassenen die eerder hebben meegedaan aan de ritalin-trial lopen op dit moment, als de kinderen vijftien zijn. Over nog weer vier jaar volgt dan de laatste meting, als ze jongvolwassenen zijn: dan is de *neurochemical imprinting* helemaal voltooid. Pas op dat moment kunnen we achterhalen of op de lange termijn een eventuele afname van de ADHD-symptomen en een lagere kans op verslaving door ADHD-medicijnen, opweegt tegen mogelijke nadelen later in het leven, zoals een grotere kans op depressie.

Naast deze ePOD-studies kijken we ook naar andere effecten die invloed hebben op de plasticiteit van het brein. Samen met hoogleraar Paul Lucassen van het Swammerdam Institute for Life Sciences en Anouk Schrantee, postdoc op de af-

deling Radiologie van het AMC en het Spinozacentrum, onderzoeken we de positieve effecten van sporten: wat zijn de veranderingen in de hersenen die maken dat sporten je geheugen verbetert? Als je de *neurochemical imprinting*-hypothese doortrekt, zouden de positieve effecten van hardlopen juist vooral op jonge leeftijd langdurige, zo niet permanente effecten kunnen hebben! Hier wil ik mij de komende jaren meer op gaan richten.

IV

De bestorming van het onmogelijke (nu)

Inmiddels hebben we dus aangetoond dat zowel prozac als ritalin een ander effect hebben op het jonge brein dan op het volwassen brein. Dat bevestigt onze hypothese en komt overeen met de *neurochemical imprinting*-theorie. En toch moet me op deze plek iets van het hart. Ik vind het verwonderlijk, en dan druk ik me voorzichtig uit, dat wij de eersten zijn die dergelijke studies in mensen uitvoeren, aangezien deze middelen al meer dan veertig jaar op de markt zijn. Medicijnen worden voornamelijk onderzocht bij gezonde volwassenen, en niet of nauwelijks bij groepen die de grootste kans hebben op bijwerkingen – zoals ouderen, gehandicapten en dus ook kinderen.

Wat kunnen we hieruit concluderen? Bijvoorbeeld dit: dat de *evidence* voor de behandeling van kinderen met psychofarmaca over het algemeen veel lager is dan bij volwassenen (of geheel ontbreekt). Pas wanneer we een volledig overzicht hebben van alle gewenste en ongewenste gevolgen van de behandeling met prozac en ritalin op de hersenen op de lange termijn, kunnen artsen geïnformeerd besluiten of farmacotherapie meer goed dan kwaad doet. Zonder deze kennis zal de maatschappelijke onrust bij ouders en behandelaren over de eventuele gevolgen van deze medicijnen op de hersenontwikkeling niet worden weggenomen, en is het gebrek aan wetenschappelijke kennis zelfs potentieel gevaarlijk omdat kinderen en adolescenten dan juist ook kunnen worden *onderbehandeld*.

Zonder *evidence based medicine* gaan we niet uit deze impasse komen en blijft de farmacologische behandeling van kinderen met ADHD of een depressie vooral gebaseerd op wat we *niet* weten. Er worden veel zogenaamde feiten verkondigd, maar of die uiteindelijk fictie zullen blijken of zelfs ‘alternatieve’ feiten, weet niemand.

Weinig dingen hebben de kwaliteit en veiligheid van de zorg de laatste dertig jaar zo enorm verbeterd als *evidence based medicine*. De inrichting van onze gezondheidszorg is hierop zelfs geënt. De recente bewering van de raad voor Volksgezondheid en Samenleving dat *evidence based medicine* een illusie is¹⁵ doordat zij zich baseert op gestandaardiseerde omstandigheden en daarmee *personalized medicine* in de weg zou staan, is van alle tijden – maar onterecht. Zo was er al in 1837 tegenstand tegen het zogenoemde ‘evaluatieonderzoek’¹⁶. Het was aan de dokter, aan zijn individuele genie, om een behandeling te bepalen, en zich niet te laten vervangen door een uniforme, blinde en mechanische routine. De grote uitdaging van de klinische geneeskunde is immers niet de *medication* maar de *indication*: het kiezen, of liever, herkennen, van de juiste behandeling voor de juiste patiënt.

Personalized medicine is precies dit. In feite een medisch model waarbij met behulp van moleculaire profilering de juiste therapeutische strategie voor de juiste persoon op de juiste tijd wordt gezocht. Door meer inzicht te krijgen in de werking en bijwerkingen van medicijnen kunnen therapieën aan patiëntenpopulaties worden gematched, en vervolgens op een individu worden geoptimaliseerd. *Personalized medicine* wordt dus niet door *evidence based medicine* bedreigd, maar is eerder een upgrade van *evidence based medicine*. Zonder *evidence based medicine*, zou ik zeggen, geen *personalized medicine*.

Personalized medicine biedt ook veel mogelijkheden bij de behandeling van ADHD.

Want hoewel ADHD-medicijnen behoren tot de meest effectieve binnen de psychiatrie (ze reduceren in ongeveer 70% van de patiënten de ADHD-symptomen), blijft dan toch een grote groep van 30% over die voor niets de medicatie krijgt toegediend. En, zoals eerder aangegeven: we weten dus ook niet goed wat de effecten zijn op de lange termijn. Hoewel op dit moment *cost of illness*-studies over

de economische impact van ADHD in volwassenen nog ontbreken, worden de lifetime-kosten vermoedelijk bepaald door gedragsproblemen, schoolprestaties en daarmee samenhangende beroepskeuze en functioneren. De maatschappelijke kosten kunnen worden beperkt als de behandeling wordt geleid door solide *evidence* voor verschillende behandelingsopties, aangevuld met een gepersonaliseerd behandelplan. Is dat een bestorming van het onmogelijke, of in 2030 realiteit?

De psychoradiologie, en de farmacologische MRI in het bijzonder, zou hierbij een belangrijke rol kunnen gaan spelen. Vooral door het aanleveren van de benodigde biologische profilering in de vorm van zogenoemde stratificatiebiomarkers. Stratificatie is de identificatie van een groep patiënten met gemeenschappelijke biologische karakteristieken om tot optimale behandeling en uitkomst voor patiënten te komen¹⁷. Een biomarker is een biologisch karakteristiek van moleculaire, anatomische, fysiologische, psychologische of biochemische aard. Stratificatiebiomarkers stellen ons dus in staat de farmacologische respons op een therapeutische interventie te bestuderen en te voorspellen.

Wat betekent dat concreet? De afgelopen tien jaar lag de nadruk bij de ontwikkeling van biomarkers vooral op genomics. Heel plat gezegd en een beetje gechargeerd: zonder het woordje ‘gen’ in de titel van je subsidieaanvraag kreeg je geen geld.

Maar dat verklaart maar een deel van de variabiliteit in de behandelrespons¹⁷. Uiteindelijk zijn er veel meer factoren die allemaal invloed hebben op de eiwitregulatie en dus de effectiviteit van de behandeling: biologische karakteristieken, patiëntkarakteristieken (als leeftijd, geslacht, ernst van de ziekte, gedrag) en omgevingsfactoren.

Maar deze factoren worden steeds afzonderlijk bestudeerd. Alsof je als sterren-

kundige het heelal onderzoekt, maar dan alleen naar de maan kijkt. Daarom heeft een EU-werkgroep over de verdere ontwikkeling van stratificatiebiomarkers de voorkeur gegeven aan een *multiplexbenadering*, waarin verschillende technieken geïntegreerd worden geanalyseerd¹⁷. Bijvoorbeeld middels *machine learning* en andere artificiële-intelligentietechnieken. Het grote doel: zo te voorspellen wat de juiste therapeutische strategie is op het juiste tijdstip en voor de juiste duur.

Omdat we met behulp van de psychoradiologie een groot deel van de nodige biologische karakteristieken kunnen visualiseren en kwantificeren, kan het niet anders dan dat psychoradiologie in de toekomst een grote rol moet gaan spelen in de verdere ontwikkeling van *personalized medicine*.

Alles is nu *personalized medicine* wat de klok slaat, zeker nadat oud-president Obama in 2015 het *'Precision Medicine Initiative'* lanceerde¹⁸. Hierin zal bovengenoemde multiplexbenadering in ongeveer één miljoen Amerikanen worden toegepast om zo meer inzicht te krijgen hoe biologie, omgeving en gedrag bijdragen aan het voorkomen en behandelen van verschillende (vooral oncologische) ziekten.

Ik ben van mening dat *personalized medicine* vooral van belang is voor kinderen en adolescenten. Niet alleen vanwege gebrekkige *evidence* voor de behandeling van kinderen met psychofarmaca, maar ook omdat een groot deel van psychiatrische ziekten op de kinderleeftijd ontstaan. De impact van de psychoradiologie kan in deze groep dus extra groot zijn: door vroege herkenning, behandeling en preventie een veel groter effect. Het LEAP-project¹⁹ dat onder leiding van hoogleraar Jan Buitelaar stratificatiebiomarkers voor autisme moet gaan opleveren, is een prachtig voorbeeld van een multiplex-benadering binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie. De psychoradiologie is hierin ook opgenomen met netwerk-analyses en fMRI-studies.

Hoe het met gebrekkige *evidence* bij medicijngebruik uit de hand kan lopen en hoe *personalized medicine* een uitweg kan bieden, laat de opiatencrisis in de Verenigde Staten zien. Deze werd begin dit jaar omschreven als een maatschappelijk probleem ter grootte van ebola en zika²⁰. De verdrievouding van het aantal doden door een overdosis opiaten in 2015 wordt toegeschreven aan het oneigenlijk gebruik en voorschrijven van opiaten in de jaren 80 en 90 voor chronische pijn. Gebaseerd op onderzoek van lage kwaliteit dat opiaten veilig en gedurende langere perioden konden worden gebruikt²¹. Inmiddels weten we dat al na de derde dag van het gebruik er een verhoogde kans is om verslaafd te worden²². Op een gegeven moment switchen verslaafden dan naar heroïne en andere illegale bronnen voor opiaten, die vaak gemakkelijker te verkrijgen en goedkoper zijn. Een bekend slachtoffer was Prince, in wiens bloed vorig jaar een dodelijke dosis fentanyl werd aangetroffen.

Hoe kunnen we dat voorkomen? Bijvoorbeeld door psychobiologische karakterisering *voorafgaand* aan het starten met psychofarmaca. Een soort paspoort van het lichaam, met hierin opgenomen een uitgebreide genotypering, fenotypering en een beeldvormend profiel over je verwachte drug interacties, zoals ook Eric Topol in zijn boek *'The patient will see you now'* voorziet²³. Met behulp van psychoradiologie zou dan bijvoorbeeld voorspeld kunnen worden of, wanneer en hoelang een kind met ritalin behandeld moet worden. Of hoe lang iemand met een opiaat behandeld kan worden.

Speciaal voor iedereen die straks bij de borrel wil doorpraten over wat ik tot nu toe tijdens deze oratie heb verteld, nog even een korte samenvatting.

Wat mij betreft weten we nog te weinig af van de langetermijneffecten van veel drugs en medicijnen in kinderen en adolescenten. Ik heb nu vooral over ritalin en prozac gesproken, maar waarschijnlijk gaat de *neurochemical imprinting*-

theorie ook op voor andere medicijnen die aan kinderen en adolescenten worden voorgeschreven, denk aan antipsychotica bij autisme. Artsen, ouders en gebruikers zouden nog beter geïnformeerde besluiten moeten kunnen nemen. Door overzichten te genereren van gewenste en ongewenste bijwerkingen, kunnen *evidence based* behandelvoorstellen worden gefaciliteerd, die vervolgens in klinische richtlijnen worden opgenomen. De volgende stap is dan het individualiseren van psychofarmacologische behandelingen. De psychoradiologie kan een belangrijke tool in het multiplex algoritme voor *personalized medicine* worden, vooral binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie, waar dit het meest urgent is.

Binnen mijn leerstoel Translationele Neuroradiologie wil ik mij dan ook verder toeleggen op de translatie van structurele naar functionele beeldvorming (verdere optimalisatie van de farmacologische MRI-techniek), het vertalen van de aanwezige evidence in volwassenen naar kinderen, om uiteindelijk samen met de betrokken behandelaren deze kennis te vertalen naar het individuele kind.

Want *neurochemical imprinting* is geen fictie meer, maar een feit: niet alleen in proefdieren maar ook in kinderen, zo suggereren onze eerste studies. Of, zoals Max Reneman zou hebben gezegd: *'Dat wat wij als Deskundologen met onze klompen aanvoelden, bleek ook zo te zijn'*. En al heeft de psychoradiologie inmiddels haar eerste schreden gezet binnen *evidence based medicine*, haar rol in *personalized medicine* is op dit moment nog een fictie. Ook hier geldt dus nog altijd Bulls constatering dat het soms jaren duurt eer goede nieuwe technieken geïmplementeerd worden. En dus zal *personalized medicine* binnen deze context vermoedelijk nog wel even op zich laten wachten. Maar: de bestorming van het onmogelijke is begonnen.

En de leerstoel Translationele Neuroradiologie en deze rede zijn hierin hopelijk een belangrijke eerste stap!

V

Dankwoord

Of de bestorming zal lukken, weet niemand. Maar ik weet wél heel zeker dat alles wat ik tot nu toe heb gedaan, niet gelukt zou zijn zonder de onmisbare hulp van een aantal mensen. Ik grijp aan het slot van deze rede graag de gelegenheid om hen persoonlijk te bedanken.

Ik dank de Raad van Bestuur van het AMC en het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam voor het in mij gestelde vertrouwen. Ook dank ik de (oud) hoofden van de afdeling Radiologie en inmiddels ook Nucleaire Geneeskunde, zonder wiens steun ik hier niet had gestaan. Ard den Heeten, dank voor je ongevenaarde steun tijdens mijn promotieonderzoek en opleiding. Han Laméris voor het vertrouwen en de ruimte die me hebt gegeven bij het oppakken van mijn wetenschappelijke carrière na mijn opleiding, en voor het optuigen van mijn hoogleraarerschap. En Jaap Stoker voor het geven van het laatste zetje.

Graag wil ik mijn vele collega-onderzoekers binnen en buiten het AMC bedanken, ook hen die ik in deze rede niet bij naam kan noemen. Als eerste wil ik graag mijn promovendi danken; zij hebben al het werk verricht. We vroegen ons allemaal af waarom de ePOD-studies nooit eerder gedaan waren, we weten nu waarom! In het bijzonder wil ik Anouk Schrantee danken voor je enorme inzet en enthousiasme. Als post doc breng je nu je onderzoekskwaliteiten ten goede aan het neuro-imaging-onderzoek in het AMC en het Spinozacentrum, mede dankzij Serge Dumoulin en Aart Nederveen. Ook wil ik speciaal kinder- en jeugdpsychiater Marco Bottelier noemen. Marco, kersverse doctor: zoals je zei, het avontuur begint nu eigenlijk pas. Waarin we, hopelijk samen met kinder- en jeugdpsychiater Ramon Lindauer en neuropsycholoog Hilde Geurts, dit ePOD-pad helemaal afwandelen.

Dank Michiel de Ruiter voor de fijne samenwerking, ook met Sanne Schagen op het gebied van de 'chemobrain'. En laat ik vooral ook niet de studie in piloten vergeten waarin we door *De Telegraaf* op een ochtend ruw werden wakker geschud.

Speciale dank ook aan Paul Lucassen, voor de leuke projecten die we samen hebben uitgevoerd en nog uitvoeren op het gebied van psychofarmaca, sporten en neurogenese. Maar ook wil ik de prettige en succesvolle samenwerking met Jan Booi, Wim van den Brink, Judith Homberg en Rick Dijkhuizen niet ongenoemd laten op het gebied van een variëteit aan translationele studies met farmaca waar de Lowlands Weed Company jaloers op zou zijn geweest.

Neonatoloog Timo de Haan en kinderneurologen Marc Engelen en Bwee Tien Poll-Thé wil ik graag danken voor de samenwerking op verschillende interessante onderzoeksprojecten. En Marjo van der Knaap voor de stimulerende kinderneuro-radiologie-besprekingen (en de nuttige tips die ik dan kreeg voor het optuigen van deze rede) en de prettige samenwerking hierin met mijn collega neuroradioloog Stefan Roosendaal.

Dank ook Susanne la Fleur en Mireille Serlie voor de bijzonder succesvolle samenwerking op het gebied van de psychoradiologie binnen jullie brein-darm-as. De eerste aanzet tot een brein-hart-as hebben we inmiddels ook gemaakt met cardioloog Hanno Tan.

Het meeste van het *neurochemical imprinting* onderzoek is gefinancierd met AMC-gelden, naast persoonsgebonden- en EU-subsidies. Ik denk ook dat de academie de plek is waar dit soort onderzoek verricht moet (blijven) worden, dat niet perse in het belang is van de farmaceutische industrie noch de overheid.

En voor Brainimaging in het Amsterdamse in algemene zin, hoop ik dat de goede samenwerking binnen het BIC (met Guido van Wingen en Matthan Caan), het Brain Imaging onderzoeksprogramma van Amsterdam Neuroscience (met Dick Veltman), alsook het Spinozacentrum (met Serge Dumoulin) de komende jaren verder versterkt zal worden.

Collega-radiologen en neuroradiologen! Ik voel mij bevoorrecht dat ik binnen zo'n professioneel maar ook gezellig team werk. Marieke Sprengers, Maartje de Win, René van den Berg, Bart Emmer, Charles Majoie en Stefan Roosendaal wil ik graag danken voor de ruimte en steun die ik binnen het neuroteam al die jaren heb ervaren. Charles, van iedereen hier heb ik wellicht het meest intensief met jou samengewerkt; tijdens mijn promotieonderzoek, opleiding, als neuroradioloog, en nu zijn we zelfs collega-hoogleraren! Dank voor je steun de afgelopen twee decennia.

Ook dank aan mijn vrienden en familie. Voor de interesse en plezierige afleidingen: te land, ter zee, en... die lucht komt er, zo schat ik in, vast en zeker ook nog! Speciale dank aan Willemijn voor de prachtige vormgeving steeds, ook vandaag. Mijn vader en moeder, mijn zusje Alette en schoonbroer Frederik: sinds jaar en dag mijn coaches. Altijd stonden jullie klaar, ook weer voor deze dag. Als een warm schild om mij heen. En tenslotte, lieve Afina, mijn partner in crime. Jij herontdekte Max Reneman een paar jaar geleden voor mij. En zie hier het resultaat. Weest gerust, dit deel van de bestorming zit erop!

Ik heb gezegd.

Referenties

1. van Riemsdijk M. *De bestorming van het onmogelijke*. Bres BV, Amsterdam; 2001.
2. Bull JWD. The history of Neuroradiology. *Proc R Soc Med*. 1970; 63: 637.
3. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990; 14: 68.
4. Lui S, Zhou XJ, Sweeney JA, Gong Q. Psychoradiology: The Frontier of Neuroimaging in Psychiatry. *Radiology*. 2016; 281: 357.
5. RIVM. Ziekteelast in DALY's. <https://www.volksgezondheinzorg.info/ziekteelast-nederland#node-ziekteelast-naar-groepen-van-ziekten>.
6. Bennett CM, Baird AA, Miller MB, Wolford GL. Neural Correlates of Interspecies Perspective Taking in the Post-Mortem Atlantic Salmon: An Argument For Proper Multiple Comparisons Correction. <https://teenspecies.github.io/pdfs/NeuralCorrelates.pdf>.
7. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci*. 2016; 113: 7900.
8. Gladstone B. *The Trouble with Reality*. New York: Workman Publishing; 2017.
9. EMCDDA. *European Drug Report*; 2014.
10. van den Berg H, Tamini JAJM. Betere geneesmiddelen voor kinderen: Europese maatregelen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152 : 1537.
11. Wahlstrom D, White T, Luciana M. Neurobehavioral evidence for changes in dopamine system activity during adolescence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34: 631.
12. Swaab DF, Boer K. Functional teratogenic effects of chemicals on the developing brain. Churchill Livingstone, ed. 2001: 251.
13. Andersen SL, Navalta CP. Annual Research Review: New frontiers in developmental neuropharmacology: can long-term therapeutic effects of drugs be optimized through carefully timed early intervention? *J Child Psychol Psychiatry*. 2011; 52: 476.
14. Bottelier MB, Schouw MLJ, Klomp A, et al. The effects of Psychotropic drugs On Developing brain (ePOD) study: methods and design. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 48.
15. Bossuyt PMM. Een feitenvrije geneeskunde? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161: 1.
16. Bossuyt PMM. De idolen van Kieslowski. *De onvermijdelijkheid van evaluatieonderzoek voor het klinisch handelen*. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge; 1997.
17. Directorate ECHR. *Biomarkers for Patient Stratification*. 2010.
18. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015; 372: 793.
19. Loth E, Charman T, Mason L, et al. The EU-AIMS Longitudinal European Autism Project (LEAP): design and methodologies to identify and validate stratification biomarkers for autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2017; 8: 24.
20. Washington Post. McGinley L. FDA nominee says nation's opioid crisis is as serious as Ebola, Zika threats. April 5 2017.
21. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. The opioid crisis: the needle and the damage done. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 385.
22. Shah A, Hayes CJ, Martin BD. Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use — United States, 2006–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;265-269.
23. Topol E. *The Patient Will See You Now*. New York: Basic Books; 2015.

© Liesbeth Reneman, 2017

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j^o het Besluit van 20 juni 1974, St.b.351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b.471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

