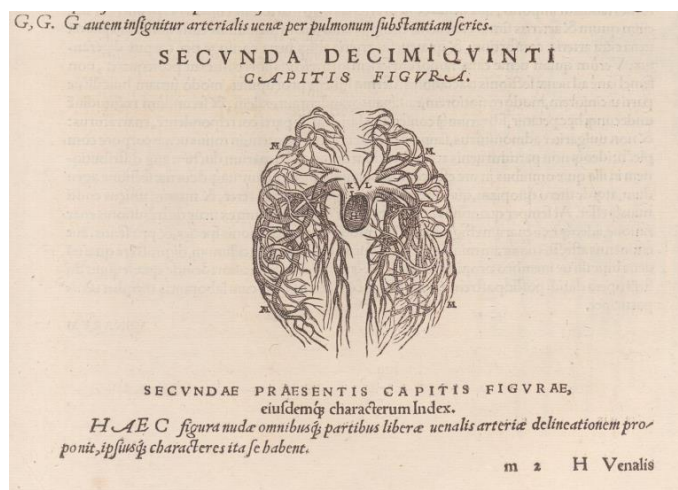


MOMENTUM

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren, familie, vrienden en collega's.

Bij ons thuis in de studeerkamer hangt aan de muur een prent. Een prent gebaseerd op het werk van de Nederlandse arts en anatoom Versalius uit 1543, in een Duitse uitgave¹. Deze prent heeft als titel *Die Urdnung der Blutaderen und Luftaderen des Hirns*, vertaald als de bloed- en luchtaderen van de hersenen.



Het heeft tot de zeventiger jaren van de vorige eeuw geduurd voordat we de bloedvaten, want dat zijn het, in de hersenen gedurende het leven zichtbaar konden maken, als eerste met CT. Dat is dus ruim 400 jaar later. De anatomische beeldvorming van de hersenen kreeg pas echt vorm na de introductie van MRI, waarmee de eerste klinisch bruikbare plaatjes in 1980 werden gemaakt. Dat is dus nog geen 40 jaar geleden. MRI vormde een echte revolutie in de medische beeldvorming. Echter met CT en MRI kun je moleculen niet of nauwelijks in beeld brengen.

Bij ons in het VUmc staat een scanner waarmee dat wel kan, een PET-scanner. Met PET kun je moleculen wel in beeld brengen, ook in de hersenen. Daarom accepteer ik vandaag de leerstoel moleculaire beeldvorming van de hersenen.

U zult zich dan afvragen: hoe brengt PET de moleculen van de hersenen in beeld? Dat zal ik u uitleggen. PET staat voor Positron Emissie Tomografie. Bij een PET-scan wordt een licht radioactief geladen marker geïnjecteerd die aan de moleculen die we in beeld willen brengen bindt. Deze marker vervalt onder uitstoting van positronen. De marker noemen we de PET-tracer en zonder goede PET-tracers geen PET. De positronen worden indirect geregistreerd door een speciale camera, de PET-camera. Zonder goede PET-camera geen PET.

Voor *state-of-the-art* PET heb je dus chemici nodig die goed PET-tracers kunnen maken en ze niet laten mislukken, een apotheker die de farmaceutische kwaliteit van de tracers bewaakt, fysici die de PET-camera en data analyse beheersen en medici en gespecialiseerde laboranten die op de juiste en verantwoorde wijze deze PET-tracers gebruiken. Zonder TOP-team geen TOP-PET, alle schakels moeten goed zijn.

Naast een mooie techniek is PET ook een mooi woord. PET is de afkorting van positron emissie tomografie. Maar pet is ook een zelfstandig naamwoord met de betekenis *platte muts*. Je zou dus

kunnen zeggen dat ik hier vandaag sta met een PET-pet op... En pet is ook een bijvoeglijk naamwoord met de betekenis *beroerd*. Aan mij de komende jaren de taak om te zorgen dat mijn PET-pet geen pet PET-pet wordt.

Het bestuur van de Vrije Universiteit en de raad van bestuur van het VU medisch centrum onderkent met deze benoeming het momentum van moleculaire beeldvorming van de hersenen.

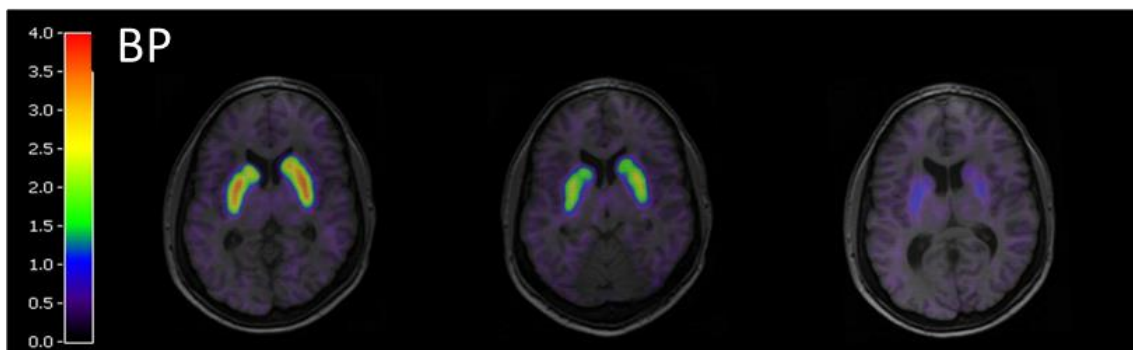
Een citaat uit de Volkskrant van zaterdag 9 april jongsleden: *momentum staat voor massa maal snelheid. Momentum is wat een bowlingbal heeft die tegen kegels aanrolt: als je hard gooit heeft hij er meer van dan als je zacht gooit (dat is de snelheid) en een zware bal heeft er meer van dan een lichte bal (dat is de massa). Of de massa, dat zijn de mensen, en de snelheid, dat is hun enthousiasme, die samen voor de stevige vaart zorgen.* Momentum zag je ook bij de Engelse voetbal club Leicester City die vorig jaar nog dreigde te degraderen uit de Engelse voetbal competitie en dit jaar kampioen is geworden. Met voldoende momentum kun je tot top-prestaties komen.

VU PET

In 1997 initieerde het VUmc het interfacultaire PET-project. Het onstuimige enthousiasme van het toenmalige hoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde, Jaap Teule, in combinatie met doorzettingsvermogen en veel steun van medisch specialisten uit het ziekenhuis zorgde uiteindelijk voor voldoende momentum om tegen de stroom van bezuinigingen in een PET-centrum op te richten. Niet onlogisch, want de VU had door de BV Cyclotron al de beschikking over meerdere cyclotrons die nodig zijn om radioactieve nucliden te maken, bovendien was er in het radionuclide centrum van de VU al een traditie in de productie van radiotracers. Met het aantrekken van de gelouterde PET-wetenschapper Adriaan Lammertsma uit Londen was PET in het VUmc een feit. Zonder Adriaan Lammertsma en Jaap Teule geen VU PET.

PET is lang een research instrument geweest dat voornamelijk beschikbaar was in enkele hoog-gespecialiseerde centra. In de neurowetenschappen werd het door PET mogelijk om in het levende brein neurotransmitter systemen in beeld te brengen. Neurotransmitters verzorgen de signaal-overdracht tussen de zenuwen en afwijkende neurotransmissie staat aan de basis van veel neurologische en psychiatrische symptomen.

In 1958 beschreef Arvid Carlsson in Stockhol een ontdekking². Hij was de eerste die zich realiseerde dat dopamine een neurotransmitter is. Met PET kan het dopamine neurotransmitter systeem zeer gedetailleerd in beeld gebracht worden.



Dit is een voorbeeld van een PET-scan van de hersenen³. Wat u hier ziet is het dopamine systeem. We kijken naar een dwarsdoorsnede van de hersenen zoals u die zou zien als u mijn pet van mijn hoofd zou tillen en door mijn schedeldak naar binnen zou kijken. Aan de linkerkant van het plaatje zit u een kleurenbalk met cijfertjes. En er staan nog iets: BP.

BP staat voor niet voor British Petrol maar voor Binding Potential⁴, een maat voor binding in de hersenen. We weten daarmee precies hoeveel van de tracer in de hersenen gebonden is. Rood wil zeggen veel binding, blauw wil zeggen weinig binding. Dit is een prachtig voorbeeld van een kwantitatieve PET-scan, maar daarover later meer.

Het valt u misschien op dat er in het midden van het linker plaatje meer binding is dan aan de zijkanten. Dat klopt als een bus, want daar zit ook het meeste dopamine. Het valt u misschien ook op dat de persoon in het midden minder binding laat zien en de persoon rechts bijna niets. Dit komt omdat zij behandeld zijn met oplopende doseringen van een nieuw geneesmiddel dat ook bindt aan het dopamine systeem. Als het geneesmiddel eenmaal gebonden is, dan kan de tracer daar niet meer komen.

Op deze manier kun je ook met PET bepalen hoeveel dopamine in de hersenen wordt afgegeven tijdens het doen van bijvoorbeeld een computerspelletje, en dat blijkt heel aanzienlijk te zijn. Echter teveel dopamine afgifte is niet goed en kan bijvoorbeeld leiden tot psychose. Inderdaad is met PET aangetoond dat bij patiënten met psychose de aanmaak en de afgifte van dopamine sterk verhoogd zijn. Ook bij de aandoeningen Gilles de la Tourette, de ziekte van Parkinson en verslaving speelt dopamine een belangrijke rol.

PET is nog steeds een belangrijk research instrument, en door de explosie aan beschikbare tracers kunnen veel belangrijke systemen in de hersenen nauwkeurig bestudeerd worden. De PET-TOP is nog lang niet bereikt.

Tijdens mijn promotie-onderzoek, dat ik in 1998 afrondde, zocht ik naar aanknopingspunten voor een betere behandeling voor patiënten met schizofrenie. Uiteindelijk kwam ik terecht bij de neurotransmitter glutamaat. Glutamaat is één van de belangrijkste neurotransmitters in de hersenen. Mijn proefschrift had een duidelijk farmacologische thema en geneesmiddelenonderzoek is nog steeds een belangrijk aandachtsgebied voor mij. De komende jaren wil ik deels terug naar mijn roots door de PET-beeldvorming van het glutamaat systeem verder te ontwikkelen.

Glutamaat is niet alleen belangrijk bij schizofrenie. Er zijn veel aanwijzingen dat glutamaat ook betrokken is bij de ziekte van Alzheimer en Multiple Sclerose. Opmerkelijk genoeg is één van de belangrijkste doorbraken in de behandeling van depressie het anestheticum ketamine, een middel dat aangrijpt op glutamaat. In een vorige versie van deze rede van vier weken geleden stond dat het werkingsmechanisme van ketamine bij depressie nog onduidelijk is. Echter drie weken geleden, werd er in het gezaghebbende tijdschrift Nature een indrukwekkend artikel gepubliceerd: onderzoekers uit Baltimore hadden namelijk iets ontdekt⁵. Zij toonden met uitgebreide experimenten het werkingsmechanisme van ketamine bij depressie aan. Hun resultaten leveren aanknopingspunten voor moleculaire beeldvorming van de hersenen bij patiënten met depressie. Dit vind ik erg spannende projecten.

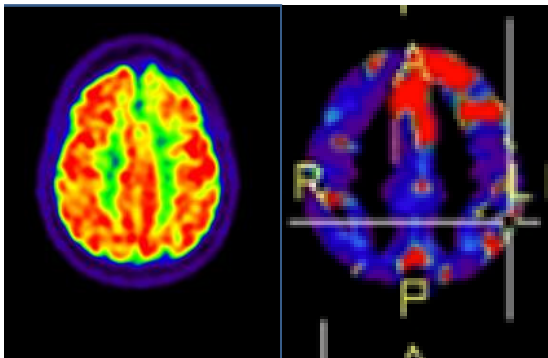
Het meten van PET

U zag net een kwantitatieve scan van het dopamine systeem. Kwantificatie van het signaal uit de PET-scanner is een hoofdlijn van de afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde. Kwantificatie is moeilijk en wordt maar door een handjevol centra in de wereld goed beheerst. Goede kwantificatie van het signaal is belangrijk als je gevoelig wilt zijn in je metingen, bijvoorbeeld in een vroeg stadium van een ziekte als het signaal nog niet zo sterk is; of als je exact de relatie tussen de binding in de hersenen en andere kenmerken van de ziekte wilt bepalen. Goede kwantificatie is essentieel als je de binding van een tracer in de hersenen wilt volgen over tijd. Dat willen we bijvoorbeeld om de natuurlijke ontwikkeling van een hersenziekte over tijd in kaart te brengen, of om het effect van een nieuw geneesmiddel te onderzoeken. Kwantificatie is het werkterrein van de fysici van onze afdeling en ik profiteer dagelijks van hun kunde.

PET met een beetje suiker

In 1978 beschreef Ido in de USA een ontdekking⁶. Zij hadden namelijk een molecuul gelabeld dat heel erg leek op glucose. Ze noemde het ^{18}F -Fluoro-deoxyglucose oftewel ^{18}F -FDG. Door de introductie van het FDG heeft de klinische praktijk van PET een enorme vlucht genomen. FDG biedt namelijk de mogelijkheid om naar het glucosemetabolisme te kijken. Dat is nuttig in de oncologie, want tumoren gebruiken veel suiker, maar ook in de neurowetenschappen. Onze hersenen gebruiken namelijk maar liefst 50% van onze dagelijkse glucose consumptie. Er gaat dus ook heel wat suiker naar de hersenen.

Hier ziet u een voorbeeld van een hersenscan met FDG die het glucosemetabolisme van de hersenen in beeld brengt.



Voorbeeld van een glucose PET scan met ^{18}F -FDG bij een patiënt met de ziekte van Alzheimer. Rechter paneel is een computer analyse van de ^{18}F -FDG PET scan

FDG-PET van de hersenen wordt toegepast in de diagnostiek van epilepsie, hersentumoren en dementie. Zo kun je met FDG PET-scan vrij goed een vroege diagnose van de ziekte van Alzheimer stellen. Met FDG-PET kun je ook verschillende soorten dementie van elkaar onderscheiden.

U kunt hier duidelijk zien dat er aan de voorkant van de hersenen, in het plaatje rechtsboven, een stuk ontbreekt. Als je de computer laat bepalen waar de afwijkingen zitten wordt alles nog wat duidelijker, rood is afwijkend. Deze patiënt heeft een andere vorm van dementie dan de ziekte van Alzheimer namelijk fronto-temporale dementie. Deze diagnose werd dan ook met behulp van de FDG PET-scan gesteld.

Ook als research instrument is FDG-PET nog niet uitgerangeerd. Zo bestudeert Nienke Scheltens samen met Nutricia het effect van het voedingssupplement SOUVENAID op het glucosemetabolisme in de hersenen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Momentum voor dementie PET

Diagnostiek en zorg voor patiënten met dementie is een van de speerpunten van de afdeling Neurologie van het VU Medisch centrum, en vindt plaats in het Alzheimer-centrum. Het Alzheimer-centrum van het VUmc is opgericht door huidig directeur Philip Scheltens met als hoofd Onderzoek Wiesje van der Flier. Het Alzheimer-centrum ziet jaarlijks bijna 600 nieuwe patiënten met cognitieve klachten en is een nationaal en internationaal bekend tertiair verwijscentrum voor met name jong dementerenden. Er wordt op alle vlakken onderzoek gedaan, van basale wetenschap tot zorgvernieuwing.

Onderzoek naar dementie is hard nodig want op dit moment zijn er al 40 miljoen patiënten wereldwijd en dit getal verdubbelt iedere 20 jaar⁷. De toegenomen levensverwachting is één van de belangrijkste redenen voor de explosieve stijging in incidentie. Het centraal bureau voor de statistiek kwam twee weken geleden met de cijfers: Nederlandse mannen en vrouwen van 65 jaar oud leven gemiddeld nog 19,7 jaar. Deze levensverwachting is in 2015 ruim vijf jaar hoger dan in 1956. Vrouwen worden nog altijd ouder dan mannen, maar het verschil is kleiner geworden. Tenslotte, de kans van 65-jarigen om honderd te worden is in zestig jaar tijd ongeveer verzesvoudigd. Dat we met zijn allen ouder worden is te danken aan betere voeding, preventie van ziekten maar ook aan het voortschrijden van de technische mogelijkheden. Ondertussen ontwikkelen steeds meer mensen dementie, hetgeen immens leed veroorzaakt voor de patiënten en hun omgeving. Deze trend moet gestopt worden en dat mag geen decennia meer duren.

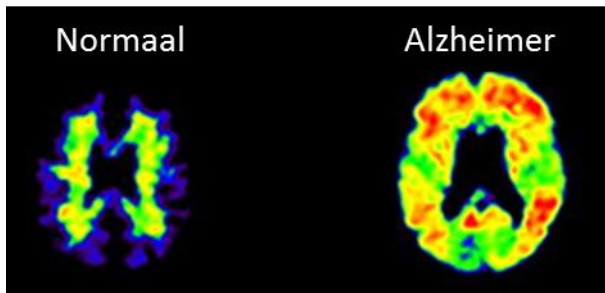
Moleculaire beeldvorming van de hersenen heeft een belangrijke plaats verworven in het dementie veld. Al sinds mijn opleiding tot nucleair geneeskundige hou ik me bezig met moleculaire beeldvorming bij dementie, zowel diagnostisch als experimenteel en tot op de dag van vandaag is dit een belangrijk onderdeel van mijn onderzoek en klinisch werk.

PET van gestold eiwit

In 1906 beschreef Alois Alzheimer in München een ontdekking⁸. Alzheimer keek door zijn licht microscoop naar de hersenen van een patiënt met dementie. Hij zag eiwit-ophopingen aan de buitenkant en rondom de hersencellen. Hij noemde dat plaques. Pas later werd ontdekt dat hier een abnormaal eiwit in zat. Dat eiwit heet amyloid. Amyloid is een van de belangrijkste eiwitten die geassocieerd zijn met dementie, met name met de ziekte van Alzheimer.

In 2004 beschreven Chesther Mathis en Bill Klunk in Pittsburgh een ontdekking⁹. Zij ontdekten een molecuul dat aan amyloid bindt. Zij noemden dit molecuul Pittsburgh compound B oftewel ¹¹C-PiB. Overigens, weet niemand wat er gebeurd is met Pittsburgh compound A ... PiB maakte het mogelijk om het eiwit amyloid in de hersenen zichtbaar te maken gedurende het leven, iets dat voorheen niet kon.

Dit is een voorbeeld van een PiB PET-scan. Duidelijk is te zien dat er bij de patiënt met de ziekte van Alzheimer veel binding van de tracer in de hersenen is, wat past bij veel amyloid.



Dit is een voorbeeld van een amyloid PET scan met ^{11}C -PiB bij een patiënt met de ziekte van Alzheimer en een controle.

De introductie van PiB heeft het aanblik van het dementie landschap danig veranderd. Er zijn op dit moment wereldwijd tienduizenden PiB-scans verricht. Amyloid imaging heeft laten zien dat de afwijkende stapeling van het amyloid in de hersenen al optreedt decennia voordat de eerste symptomen van dementie zich aandienen. Dit betekent dat al in de vroegste fase van de ziekte van Alzheimer de diagnose veel betrouwbaarder kan worden gesteld.

Met PiB-PET kun je ook precies lokaliseren waar het amyloid zich in de hersenen bevindt. En door kwantificatie, hoeveel ervan aanwezig is. Dit maakt het mogelijk om het ziekte-proces over tijd te bestuderen. Je kunt namelijk meerdere metingen doen gedurende het verloop van de ziekte en daarmee de stapeling van het amyloid over de tijd in kaart brengen. Dit kan je weer relateren aan andere symptomen van de ziekte van Alzheimer, zoals de achteruitgang van het geheugen of hersenkrimp.

Het VUmc was het eerste ziekenhuis in Nederland dat PiB-PET had, en inmiddels zijn er zeven proefschriften over dit onderwerp gepubliceerd. Deze gemotiveerde promovendi waren essentieel voor de voortgang die we hebben geboekt de afgelopen jaren. Zonder top-promovendi geen top neuroPET.

Nieuwe PET

Amyloid imaging speelt nog steeds een belangrijke rol in het gezamenlijke onderzoek van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde en het Alzheimer-centrum. Deze projecten richten zich nu op de klinische implementatie en kosteneffectiviteit van amyloid-PET en op de effecten van hele vroege amyloid vorming. Ook wordt amyloid stapeling bij 90+ ers bestudeerd.

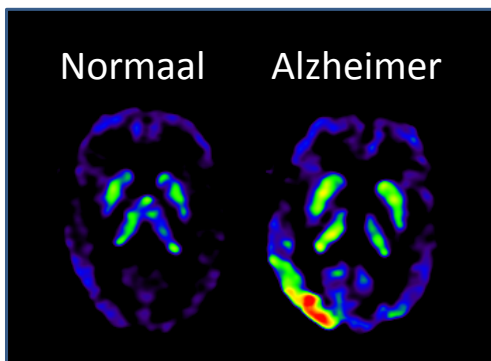
Hierbij maken we gebruik van nieuwe PET-tracers met een langere levensduur dan PiB. De promotie-projecten van Arno de Wilde, Sander Verfaillie, Nienke Legdeur en Elles Konijnenberg richten zich hierop. Dit onderzoek wordt gefinancierd door het Gieskes-Strijbis fonds, het Memorabel programma van ZON-MW en de Europese Unie. Industrieën zoals AVID, PIRAMAL en General Electric participeren ook in deze projecten.

De ontwikkeling van deze langlevende PET-liganden maakt het mogelijk dat centra die zelf hun tracers niet kunnen maken ook over amyloid imaging kunnen beschikken. Dit brengt een brede implementatie binnen handbereik. Ik vind het erg belangrijk om de kennis die we hebben opgedaan

met amyloid-imaging bij dementie door te geven aan collega neurologen en nucleair geneeskundigen. Dit is een belangrijk doel voor mij voor de komende vijf jaar.

Amyloid-PET is klinisch met name geschikt voor het stellen van een goede diagnose. Echter enigszins contra-intuïtief blijkt er geen duidelijke relatie te zijn tussen de hoeveelheid amyloid in de hersenen en de ernst van de ziekte. Amyloid stapeling lijkt meer een aan-uit fenomeen te zijn.

In 2013 beschreef Kolb een ontdekking¹⁰. Hij ontdekte een molecuul dat bindt aan het eiwit tau. Het ¹⁸F-AV1451. Tau is een ander belangrijk eiwit dat geassocieerd is met dementie. U ziet hier een VUmc PET-plaatje van het tau-eiwit bij een patiënt met de ziekte van Alzheimer en dit is vers van de pers. Na een decennium amyloid-imaging hebben we nu dus ook PET-tracers voor het eiwit tau.



Voorbeeld van een tau PET scan met ¹⁸F-AV1451 bij een patiënt met de ziekte van Alzheimer en een controle.

Het valt u misschien op dat deze tracer zich bij de ziekte van Alzheimer in een aantal specifieke gebieden bevindt. Dit zegt iets over het stadium waarin de ziekte zich bevindt, en dat is nou precies wat we willen weten. Ook lijkt het met tau-PET mogelijk verschillende varianten van de ziekte van Alzheimer van elkaar te onderscheiden. Tenslotte kan nu de relatie tussen het amyloid en tau gedurende het leven worden bestudeerd, iets dat we eerder niet konden.

U merkt het: ik word erg enthousiast van deze plaatjes, want ze voorzien in heel veel mogelijkheden voor onderzoek. Dit is van groot belang omdat het nog steeds onduidelijk is wat er nou precies gebeurt in de hersenen tijdens het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Het is essentieel om dat te weten zodat we nieuwe geneesmiddelen kunnen ontwikkelen die ingrijpen op de cascade. Daarmee zal het leiden tot verbetering van de zorg voor patiënten met dementie. Het is een erkenning van ons werk van de afgelopen jaren dat het VUmc de opdracht heeft gekregen van AVID, een belangrijke Amerikaanse industriële partner, om de kwantificatie van hun toonaangevende tau-tracer te ontwikkelen. Deze projecten worden verder gefinancierd door het Memorabel programma van ZON-MW en door het Stellar programma van Janssen Pharmaceutica. Dit zijn de promotie-projecten van Tessa Timmers en Emma Wolters.

Pillen en PET

Ik noemde net al het voorbeeld van een farmaceutisch bedrijf dat PET gebruikt voor geneesmiddelen-onderzoek bij dementie. PET wordt in deze setting gebruikt om de diagnose te bevestigen en om de effecten van het nieuwe geneesmiddel op amyloid of tau stapeling te meten. Zoals eerder gezegd, is goede kwantificatie hiervoor essentieel. Het is namelijk al meer dan twintig jaar bekend dat je grote onnauwkeurigheden introduceert als je niet de juiste kwantificatie methode

gebruikt en dan kan PET de verkeerde antwoorden gaan geven. De standardised uptake value ratio, SUVR, is hier een voorbeeld van. Wij noemen het dan ook niet voor niets intern de silly-uptake-value-ratio.

Er worden op dit gebied veel fouten gemaakt. Verkeerde keuzes en verkeerde methodes hebben ertoe geleid dat honderden patiënten gedurende clinical trials een amyloid PET-scan hebben gehad waarvan de resultaten niet of slechts deels te interpreteren waren. Het oudste adagium in de wetenschap is ook hier van toepassing: garbage in is garbage out.

Dit heeft verstrekkende gevolgen. Het afgelopen decennium werd gedacht dat het verwijderen van amyloid uit de hersenen zou kunnen leiden tot vertraging van de ziekte en misschien zelfs wel tot verbetering van de symptomen. In dier-experimenteel onderzoek waren hier sterke aanwijzingen voor gebaseerd op vaccinatie-strategieën. De afgelopen jaren zijn er bij patiënten met de ziekte van Alzheimer verschillende studies uitgevoerd met deze vaccins. Helaas bleken ze niet effectief. Echter de amyloid PET-scans, geanalyseerd met de silly uptake value ratio, gaven de suggestie dat er wel degelijk amyloid uit het brein was verwijderd. Dit komt waarschijnlijk door een artefact van de eenvoudige analyse-methode die gebruikt is in deze studies. Tot op de dag van vandaag twijfel ik eraan of we met deze vaccinaties echt het amyloid uit het brein hebben kunnen halen. Misschien hadden we wel - heel simpel - de verkeerde dosis te pakken. Wellicht stoppen we dus nu met effectieve geneesmiddelen door fouten in het design.

Een van de oorzaken van dit ehech is gebrek aan kennis over PET binnen bedrijven. Verder lijkt het wel het of het halen van targets belangrijker wordt gevonden dan het vergaren van gedegen informatie. Dit moet echt beter en het VUmc heeft hier internationaal een leidende functie in die inmiddels door meerdere bedrijven erkend wordt. We worden gesteund door de European Medicine Agency, afgekort de EMA. De EMA beoordeelt al het geneesmiddelen-onderzoek in Europa en heeft zich recent uitgesproken dat bij dementie kwantitatieve PET-studies sterk de voorkeur verdienen, gebaseerd op het onderzoek uit het VUmc. Als je het hebt over een bowlingbal die kegels kan omgooien dan is heeft de EMA voldoende momentum....

Maar dan moet er wel een platform komen om dit soort studies uit te voeren. Ik denk daarom dat de tijd rijp is voor de oprichting van een internationaal netwerk van bekwame -met een streep eronder- universitaire PET-centra die goede zogenaamde "*proof of concept studies*" kunnen doen met relatief grote aantallen patiënten. Deze bekwame PET-centra kunnen dan ook de industrieën adviseren, want aan goed advies ontbreekt het nogal eens aan. Een mooi begin is het recent door IMI gehonoreerde AMYPAD project. IMI staat voor Innovative Medicine Initiative en is een gezamenlijke onderneming tussen de Europese Unie en de coöperatie van farmaceutische industrieën EFPIA. IMI stimuleert samenwerking tussen industrieën en universiteiten met als doel om sneller betere en veiligere geneesmiddelen te ontwikkelen. Ik denk dat er groei-potentie zit in dit soort publiek-private samenwerking en dat het samen met de industrie ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen een belangrijk aandachtsgebied van de universitair medische centra moet zijn. Immers bij industrieën ontbreekt vaak gedetailleerde kennis over een onderwerp die vaak bij universiteiten wel aanwezig is. Anderzijds kan de universiteit nog veel leren van de industrie over de valorisatie van wetenschappelijk onderzoek. Hierin past ook de Industry Alliance Office van de VU die een brug slaat tussen beide werelden. Natuurlijke partners voor het VUmc in de samenwerking met de industrie zijn

centrum voor humaan geneesmiddelen-onderzoek in Leiden en het Alzheimer Research Center hier niet ver vandaan.

Kwalificatie van wetenschappelijke PET

In hetzelfde issue van het topblad Nature waar ik al aan refereerde stond nog een ander artikel¹¹. In de sectie 'News Features' werd verslag gedaan van een onderzoek onder bijna 1600 Nature lezers met de vraag of ze gepubliceerde wetenschappelijke resultaten ooit hadden gerepliceerd. Replicatie houdt in dat een andere wetenschapper, gebruik makend van dezelfde methode, dezelfde resultaten vindt en tot dezelfde conclusie komt. Replicatie is een belangrijk kwaliteitskenmerk van wetenschappelijk onderzoek.

Bijna 70 % van de wetenschappers gaf aan dat ze er meer dan eens niet in geslaagd waren om resultaten te repliceren. Nature spreekt zelfs van een replicatie crisis. Kortom, er is een fors probleem met de kwaliteit van veel publicaties. Als oorzaken van deze crisis worden publicatie druk, selectief publiceren, slecht gebruik van statistiek en slechte protocollen genoemd.

Was ik verbaasd? Helemaal niet. Het is erg herkenbaar, ook in Nederland. Ik ben van mening dat de huidige academische wetenschappers veel te veel worden afgerekend op kwantiteit van publicaties in plaats van kwaliteit. Het begint al op de werkvloer, ook in het VUmc. Zo moet een promovendus om te mogen promoveren in Nederland minimaal vier wetenschappelijke artikelen hebben geschreven en de meeste promotoren eisen er vijf. Dat moet in 4 jaar want daarna is het geld op. Deze publicatiedruk stimuleert oppervlakkigheid, het stimuleert de 6jes cultuur, en leidt uiteindelijk tot middelmatige publicaties.

Ik zou er geen problemen mee hebben om een promovendus toe te laten tot promotie met één top-artikel waarin vier jaar werk zit en dat een wezenlijke doorbraak in het veld betekent. Bovendien zou dat de kans dat het gerepliceerd kan worden vergroten. Dat prachtige stuk over ketamine bij depressie is een mooi voorbeeld. In mijn ogen gaat het er namelijk bij een promotie om dat iemand integer en zelfstandig gedegen en baanbrekend onderzoek kan uitvoeren, en daar zegt het aantal publicaties maar weinig over. De inhoudelijke lat voor promoties mag dan ook echt wel wat hoger.

Naast het aantal publicaties, is het aantal citaties door derden ook een populaire methode om wetenschappers te beoordelen. Echter het aantal citaties is gerelateerd aan hoeveel er gepubliceerd wordt en daarmee dus deels onderhevig aan dezelfde kritiek. Immers, een kritisch artikel dat in gaat tegen de geldende theorieën wordt meestal niet veel geciteerd en daarmee niet vaak geschreven.

Wetenschappers zouden minder moeten publiceren zodat kwalitatief goed werk niet wordt overspoeld door middelmatige publicaties. Waar is er nog tijd om grondig over een probleem na te denken? Het gaat er juist om dat je met een creatieve ingeving uiteindelijk een probleem oplost dat het veld al jaren bezig houdt; of dat je een nieuw veld start dat wezenlijk bijdraagt aan een veranderend denken. We publiceren te veel, maar ontdekken te weinig.

Science is to see what everybody else has seen, and to think what nobody has thought, zei Arthur Schoppenhauer¹². Dat is voor mij de essentie van wetenschap.

Voorbij pet publicaties

... waarbij ik pet als bijvoegelijk naamwoord gebruik...

Een ander verouderd mechanisme in de academische wetenschap is de “peer review”. Peer review wil zeggen dat de kwaliteit van artikelen en subsidies wordt beoordeeld door collega’s uit het veld, je *peers*. Deze reviews zijn vaak anoniem. Hierbij wordt niet alleen gekeken naar de wetenschappelijke kwaliteit, zoals methoden en statistische analyse, maar ook naar originaliteit en impact voor het veld.

In een ideale wereld zou dit inderdaad kunnen werken. Immers je directe collega’s weten het meeste van het onderwerp en zouden door opbouwende kritiek uiteindelijk het artikel of de subsidie naar een hoger plan kunnen trekken. Echter gezien de concurrentie die er is voor subsidies en wetenschappelijke status hebben deze collega’s er vaak andere belangen bij. Anonieme peer review leidt steeds vaker tot meer politiek dan wetenschappelijk getinte reviews. Bij *peer review* moet de anonimiteit dus verdwijnen. Maar ik zou ook willen pleiten voor meer reviews waarbij een stuk alleen onderworpen wordt aan rigoureuze methodologische en statistische analyse, liefst zonder dat de resultaten bekend zijn bij de reviewer. Veel online bladen hanteren dit principe al, maar zouden een stuk strenger moeten worden om de concurrentie met de huidige topbladen aan te kunnen.

Een ander probleem met traditionele *peer review* is dat er vaak maar een beperkt aantal potentiële reviewers is die iets zinnigs kunnen zeggen over een specialistisch onderwerp. Daardoor ontstaat er een tendens van de onderzoekers in een veld om elkaar na te praten waardoor men uiteindelijk in de consensus gaat geloven. Dit systeem nodigt ook uit om onderling afspraken te maken waardoor er eigenlijk geen onafhankelijke review meer mogelijk is. Dat komt de wetenschap niet ten goede.

Momentum voor de toekomst

In mijn opinie is de oplossing voor deze impasse is verregaande en transparante samenwerking, op lokaal, regionaal, nationaal en internationaal niveau. Neem het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer waar, ondanks jaren research, nog geen reëel uitzicht is op een effectieve behandeling. In een ideale wereld zouden we het onderzoek naar deze ziekte globaal moeten coördineren en aansturen.

Dit zou kunnen in de vorm van een online Alzheimerhuis. Ik stel me dan voor dat er in dit digitale huis volledige transparantie is, met inzage in alle stukken, tot labjournalen aan toe. Zo kunnen ook grote klinische studies eenvoudig gecoördineerd worden, waardoor je veel makkelijker kwalitatief goede data in grote aantallen kunt verzamelen.

Wetenschappelijke communicatie vindt in dit digitale Alzheimerhuis plaats door regelmatige webinars. De noodzaak om publicaties te schrijven neemt af, waardoor er uiteindelijk maar een handjevol wetenschappelijke bladen over blijven, of wellicht worden ze helemaal overbodig. Het periodiek digitaal verschijnen van de “*Proceedings of the International house of Alzheimer’s Disease Research*” zou prima volstaan. Digitaal en voor iedereen zonder kosten toegankelijk. En dit kan dan naar de maatschappij vertaald worden door getrainde wetenschapsjournalisten.

Financiering moet in eerste instantie plaatsvinden door de nationale overheden. Immers, de zorg voor de patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer kost de wereldeconomie op dit moment miljarden per jaar en wordt ook langs die route gefinancierd. Nationale overheden zouden dus gemotiveerd moeten zijn om te investeren in onderzoek dat zal leiden tot vermindering van deze kosten. Deelname van commerciële partijen is essentieel en inkomsten uit gedeelde patenten zou een andere belangrijke financieringsbron voor het Alzheimerhuis kunnen zijn.

Ik ben ervan overtuigd dat een dergelijke aanpak **de** manier is om voldoende collectieve wijsheid en momentum te creëren om chronische ziektes, zoals de ziekte van Alzheimer aan te pakken. Veel mondiaal opererende bedrijven werken al op deze manier. De EU heeft in 2013 een project gefinancierd om een research infrastructuur te creëren waar wetenschappers over de hele wereld gebruik van kunnen maken, met als doel om de kennis in de neurowetenschappen te bevorderen. Ik hoop snel iets van ze te horen.

Dat dit wel degelijk kan, en ook in de medische wetenschap, is bewezen door de ontcijfering van het menselijk genoom. Dit project werd geïnitieerd door de Amerikaanse overheid in 1990 en door verstrekkende internationale samenwerking kregen ze dit in 2003 ook daadwerkelijk voor elkaar. Dat was en is baanbrekend. De publicatie van het menselijk genoom kende terecht meer dan tweehonderd auteurs. Top-wetenschap heeft vele ouders.

Terug naar de realiteit van vandaag en voordat u mij voor communist uitmaakt: ik zie om mij heen al veel initiatieven die deze kant opgaan. Zo stimuleren meer en meer wetenschapsfinancierders het publiceren in zogenaamde open-access bladen. Open Access betekent dat publicaties over de resultaten uit wetenschappelijk onderzoek wereldwijd voor iedereen gratis toegankelijk zijn. De Staatssecretaris van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap heeft als doel gesteld dat in 2018 60% en in 2024 100% van de wetenschappelijke publicaties, die met publiek geld gefinancierd zijn, open-access moeten zijn. Daarom heeft de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek NWO per 1 december 2015 haar subsidievoorwaarden op het gebied van open-access aangescherpt. Publicaties voortkomend uit onderzoek dat door NWO gefinancierd is, dienen op moment van publicatie direct voor iedereen vrij toegankelijk te zijn. Ook datasets worden steeds vaker voor iedereen toegankelijk. Een ander voorbeeld is de website van Nature waar protocollen kunnen worden uitgewisseld. In Nederland is samenwerking één van de belangrijkste doelstellingen van de Nationale Wetenschaps Agenda: samenwerking gaat de wetenschap voor de komende jaren bepalen.

Een goed voorbeeld van hoe simpel en toch effectief mondiale samenwerking kan zijn, zijn de publicaties van Rik Ossenkoppele¹³ en Willemin Janssen¹⁴ onder leiding van Pieter Jelle Visser, geïnitieerd vanuit het VUmc en het Maastrichts Universitair Medisch Centrum. De onderzoekers hebben aan alle onderzoeksgroepen ter wereld met amyloid PET-data gevraagd of ze hun al gepubliceerde data mochten gebruiken voor een simpele analyse: zit er wel of niet amyloid in de hersenen? Ze verzamelden data van bijna 1400 patiënten met de ziekte van Alzheimer en ruim 500 patiënten met een andere vorm van dementie. Deze groepen werden vergeleken met een kleine 2000 gezonde controles. Deze studies hebben bewezen dat de kans dat iemand amyloid in het brein heeft afhankelijk is van diagnose, leeftijd en genotype. Ze horen bij de belangrijkste uitkomsten van het amyloid PET-onderzoek tot op heden en werden dan ook in het toonaangevende blad JAMA gepubliceerd. Globale samenwerking kan dus wel. Sterker nog, ik durf te stellen: Zonder globale samenwerking geen top-wetenschap.

Momentum voor samenwerking

Sinds februari 2011 zijn de raden van bestuur van het AMC en het VUmc met elkaar in gesprek over mogelijkheden voor een intensievere samenwerking. In mei 2014 hebben beide raden van bestuur hun toekomstvisie gepresenteerd en hun samenwerkingsambities geschetst. Onderdeel van deze visie is een verdeling van soorten zorg, onderzoek en onderwijs & opleiding over de locaties van beide medische centra. U kunt zich voorstellen, dit zijn voor ons erg spannende tijden.

In het kielzog van deze alliantie is per 1 januari 2016 het onderzoeks instituut Amsterdam Neuroscience opgericht. Dit instituut verenigt de neuro-research van AMC, UvA, VUmc en VU, en telt 850 neurowetenschappers op drie locaties. Dit samengaan schept fantastische kansen voor verdiepend en divers onderzoek waarbij de moleculaire beeldvorming van de hersenen een belangrijke rol kan spelen. Ik ben blij dat ik daar vanaf het begin bij kan zijn. Collega Jan Booij, neuro-nucleair geneeskundige in het AMC, is in deze een natuurlijke partner en op veel vlakken vullen onze expertise en interesses elkaar perfect aan.

Ik zie het als mijn taak voor de komende jaren om de kennis binnen de Amsterdam Neuroscience te vertalen naar de klinische praktijk, in eerste instantie binnen het dementie-veld maar ook daarbuiten. Een goed voorbeeld is een recent PET-project dat zich richt op ontsteking in de hersenen bij Multiple Sclerose, met Marloes Hagens als arts-onderzoekster. PET bij MS biedt vele mogelijkheden. Dit geldt overigens ook voor moleculaire beeldvorming bij de ziekte van Parkinson.

De moleculaire beeldvorming binnen de psychiatrie is ook een gebied met kansen. Met name in de dwang en stemmingsstoornissen en de verslavingszorg is nog veel werk te doen. Ik ben zeer geïnteresseerd. De samenwerking met de afdeling Psychiatrie van het UMCU richt zich voornamelijk op psychose-onderzoek en is al jaren uitstekend. Dit heeft eerder deze maand geresulteerd in de promotie van Thalia van der Doef. Ook zij heeft ontsteking van de hersenen bestudeerd, nu bij patiënten met schizofrenie. De komende jaren ga ik met Iris Sommer en Matthijs Bossong verder dit pad op, gesteund door een NWO TOP-subsidie. De al bestaande samenwerking tussen de onderzoeksgroepen in het VUmc, AMC en UMCU kan hierdoor alleen maar beter worden. Het UMCG in Groningen voegt zich bij dit rijtje met Ronald Boellaard en Janine Doorduyn als frontrunners.

De samenwerking met de afdeling Neuropathologie van het VUmc is nog maar pril. Opmerkelijk eigenlijk als je bedenkt dat we met PET vaak neuropathologische kennis in de praktijk brengen. Met andere woorden: PET *is* neuropathologisch onderzoek in-vivo. Jeroen Hoozemans en Annemieke Rozemuller zijn centraal voor deze samenwerking. Ik hoop dat de eerste gezamenlijke tau-projecten die we nu starten het begin worden van een hele reeks. Daar kijk ik nou echt naar uit.

Maar misschien wordt de grootste uitdaging van mijn hoogleraarschap wel om een brug te slaan naar de basale wetenschappen. Het koppelen van het basale tau onderzoek van Wiep Scheper met het humane tau imaging is een logische eerste stap. Ook nieuwe markers voor dementie die in het laboratorium van Charlotte Teunissen worden getest kunnen aanknopingspunten bieden voor spannend nieuw PET-onderzoek.

De afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde van het VUmc is ontstaan door het samengaan van de afdeling Nucleaire Geneeskunde en PET research en de afdeling Radiologie. De term PET-research

is in de naamgeving weggefallen en dat is op de werkvloer goed te merken. Van een afdeling waar research centraal stond zijn we een afdeling geworden waar de zorg centraal staat. Enerzijds is dat terecht, want een Academisch Medisch Centrum is in eerste instantie een ziekenhuis waar topzorg verleend moet worden. Anderzijds is de reden van het bestaan van een *Academisch* Medisch Centrum juist het onderzoek. Ik ben ervan overtuigd dat we in de nabije toekomst een evenwicht kunnen vinden tussen deze twee even belangrijke facetten, waarbij de zorg de research kan versterken en *vice versa*.

In deze nieuwe afdeling werken radiologen en nucleair geneeskundigen steeds intensiever samen. Dit is noodzakelijk door de komst van hybride apparaten, zoals de PET-CT en de PET-MRI, die gezamenlijke interpretatie en verslaglegging noodzakelijk maakt en daardoor uiteindelijk veel betere zorg oplevert. Het is dan ook een terechte en zeer goede ontwikkeling dat beide disciplines in elkaar op gaan. Zo kunnen we medisch specialisten opleiden die zowel de moleculaire, de functionele als de anatomische kennis hebben om goede diagnostiek en research te kunnen doen.

De integratie van beide disciplines in het VUmc zal een vogelvlucht nemen door het nieuwe imaging gebouw waarvan de eerste paal van geslagen is op 10 mei jongleden. In dit nieuwe gebouw worden alle imaging modaliteiten verenigd, inclusief de BV cyclotron, het tracer centrum Amsterdam, en het laser laboratorium. De synthese die hiermee wordt gecreëerd zal leiden tot wezenlijke vernieuwing en verbetering van kwaliteit van zorg en wetenschap.

Naast goede dokters moeten academisch medisch specialisten ook goede wetenschappers opleiden, en daar kun je niet vroeg genoeg mee beginnen. Ik zou dan ook willen pleiten voor een oriënterend college moleculaire beeldvorming van de hersenen in de bachelor fase van de geneeskunde, psychologie en neurowetenschappen opleidingen. De mastercursus "Functional brainimaging" zal ik blijven ondersteunen. Deze opleiding is in de afgelopen jaren een kweekvijver gebleken voor jong PET-talent. Verder moeten we veel meer wetenschappers opleiden die getraind worden in PET-kwantificatie. Alleen dan kunnen we wereldwijd PET-studies naar een hoger niveau tillen. Dus beste jonge onderzoekers: Durf te denken, te fantaseren en van het gebaande pad af te wijken. Dit is wat in mijn ogen de huidige wetenschap nodig heeft en wat jullie in je mars hebben: pak jullie momentum.

Woorden van dank

Allereerst dank ik het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum voor het gestelde vertrouwen. Ik ben geïnspireerd door gesprekken die ik heb gehad met de decaan van de faculteit geneeskunde Hans Brug en de rector magnificus Vinod Subramaniam. Ik ben op mijn plek op deze universiteit. Arjen Brussaard, directeur van Amsterdam Neuroscience en de Neuroscience Campus Amsterdam, dank ik voor de ondersteuning van de voordracht tot hoogleraar.

Mijn promotoren Jan van Ree en René Kahn hebben mij geschoold in het wetenschappelijk onderzoek. Ik dank hen voor de kritische blik die ik tijdens mijn promotie heb ontwikkeld en waar ik tot de dag van vandaag profijt van heb. Beste Jan, je bent al sinds mijn studietijd een mentor voor me en ik ben erg blij dat je er vandaag bij kunt zijn. De giften van vandaag gaan naar de Hersenstichting die jij hebt opgericht.

Mijn opleider nucleaire geneeskunde, Jaap Teule, dank ik voor de gedegen opleiding tot nucleair geneeskundige, maar ook voor de vrijheid die jij me gaf om me gedurende mijn opleiding al te bekwamen in de neuroPET in New York. Adriaan Lammertsma ben ik dankbaar voor de introductie in de Positron Emissie Tomografie. Nog steeds ben jij voor mij wetenschappelijk de gouden standaard. Je hebt me besmet met het kwantificatie-virus.

Verder wil ik de voormalige en huidige afdelingshoofden bedanken, Otto Hoekstra en Kees van Kuijk.

Beste Otto, ook jij bent een voorbeeld voor mij als PET-wetenschapper. Je passie voor de moleculaire beeldvorming bij de oncologie is aanstekelijk. Het wordt erg moeilijk om voor jou een waardige opvolger te vinden, maar gelukkig is het nog niet zo ver.

Beste Kees, ik ben onder de indruk hoe je zo'n grote en diverse afdeling leidt, en nu ook nog de hele divisie erbij. We hebben net een grote organisatie achter de rug en dat was geen fijne periode. Zoals in het reorganisatie rapport stond, is het een uitdaging om PET-research kostendekkend te maken. Ik wil die uitdaging wel aangaan. Dank voor de gelegenheid die ik krijg om deze leerstoel ook daadwerkelijk vorm te geven.

Zonder goed team ben ik niets. De planners, de medisch nucleair werkers, de PET-analisten, de radiochemici, de fysici en de technici dank ik voor de energie die jullie dag in en dag uit steken om het complexe proces dat PET heet tot een goed einde te brengen. Mijn collega nucleair geneeskundigen dank ik voor de intervisie en voor de vele keren dat ze taken van me over namen, omdat die oh-zo belangrijke meeting weer eens niet in mijn agenda stond. Dank daarvoor.

De goede samenwerking met het Alzheimer-centrum staat aan de basis van het succes van het dementie PET-onderzoek in het VUmc. Philip Scheltens is hierbij de eerste geweest die de stap naar PET heeft genomen en mij het vertrouwen heeft gegeven een eigen research-lijn op te zetten. Zonder poortspecialist die patiënten aan ons toevertrouwt geen neuroPET. Dankjewel. Wiesje van der Flier was, en is, essentieel voor de wetenschap die we samen produceren. Dank voor de goede samenwerking. Ik hoop in de komende jaren nog veel TOP-promovendi met je af te leveren. Ook wil ik hier de neurologen van het Alzheimer-centrum bedanken voor het vertrouwen en de vele jaren van plezierige samenwerking.

Mijn ouders dank ik voor de vorming die ik ze mij hebben gegeven. Eerlijkheid en integriteit stonden bij ons thuis altijd hoog in het vaandel en dat heeft mij gevormd. Eind vorig jaar begon de gezondheid bij jullie beiden ineens te haperen, en ik ben dan ook erg blij dat jullie er vandaag bij kunnen zijn. Ik ben ervan overtuigd dat jullie ook in de nieuwe woonsituatie van het leven kunnen blijven genieten. Ik ga daar in ieder geval mijn best voor doen.

Lieve Sarah, in 1998 noemde ik je een wereldwonder en dat ben je ook echt. Het is geen toeval dat jouw bureau als hoogleraar in het UMCU staat op de plek waar mijn bureau als promovendus eens stond en waar we elkaar ontmoet hebben. De wetenschap is maar een van de vele dingen die ons bindt. Samen met onze jongens Samuel en Ewan kunnen we de wereld aan.

Ik heb gezegd.

Bibliography

- 1: Vesalius A. De humani corporis fabrica libri septem, 1543
- 2: Carlsson A., Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. Science. 1958
- 3: te Beek ET, de Boer P, Moerland M, Schmidt ME, Hoetjes NJ, Windhorst AD, van Berckel BN, Cohen AF, van Gerven JM, Lammertsma AA. In vivo quantification of striatal dopamine D2 receptor occupancy by JNJ-37822681 using [¹¹C]raclopride and positron emission tomography. J Psychopharmacol. 2012 Aug;26(8):1128-35.
- 4: Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR, Wooten GF, Welch MJ. A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. Ann Neurol. 1984 Mar;15(3):217-27.
- 5: Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, Alkondon M, Yuan P, Pribut HJ, Singh NS, Dossou KS, Fang Y, Huang XP, Mayo CL, Wainer IW, Albuquerque EX, Thompson SM, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. Nature. 2016 May 4;533(7604):481-6
- 6: Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, Kuhl DE (1978). "Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose". J Labeled Compounds Radiopharm 24: 174–183.
- 7: Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. Lancet. 2016 Feb 23. [Epub ahead of print].
- 8: Alzheimer Alois. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde [About a peculiar disease of the cerebral cortex]. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medizin. 1907;64(1–2):146–148. (German).
- 9: Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol. 2004 Mar;55(3):306-19.
- 10: Zhang W, Arteaga J, Cashion DK, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, Lam C, Liang Q, Liu C, Mocharla VP, Mu F, Sinha A, Szardenings AK, Wang E, Walsh JC, Xia C, Yu C, Zhao T, Kolb HC. A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies. J Alzheimers Dis. 2012;31(3):601-12.
- 11: Editorial: Reality check on reproducibility. Nature 533, 437 (26 May 2016)
- 12: Schopenhauer A: *Daher ist die Aufgabe nicht sowohl zu sehen was noch keiner gesehen hat, als bei Dem was Jeder sieht, zu denken was noch Keiner gedacht hat.* Parerga und Paralipomena, 1851
- 13: Ossenkopp R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, Scheltens P, Visser PJ and the Amyloid PET Study Group. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. JAMA. 2015 May 19;313(19):1939-49. doi: 10.1001/jama.2015.4669.
- 14: Jansen,WJ, Ossenkopp R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ and the Amyloid Biomarker Study Group. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. JAMA. 2015;313(19):1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668.

