



HOOFD-HALS ONCOLOGIE ONDER SPANNING

Oratie Michiel van den Brekel
Faculteit der Geesteswetenschappen (FGW-ACLC)
Universiteit van Amsterdam

15 november 2012

Mevrouw de rector magnificus, mijnheer de decaan

Beste vrienden, familie en collegae

Patiënten met kanker in het hoofd-hals gebied gaan door een periode met enorme spanningen. Behoudens de zorg of zij het wel gaan overleven, moeten zij zich overgeven aan de behandelende artsen en verliezen de controle over een groot deel van hun handelen. Wanneer de kanker is “genezen”, rest er veelal een fors aantal functionele beperkingen en bovendien de spanning omtrent het echt genezen zijn. Een goede voorlichting door het behandelende team, ook over de te verwachten handicaps is cruciaal voor de patiënt om een goede keuze te kunnen maken tussen de mogelijke behandelingen.

In de komende vijfenveertig minute zal ik trachten u een indruk te geven over wat deze patiënten meemaken. Ook ga ik u vertellen waarom dit vak voor mij altijd een boeiend en spannend vak is geweest, wat ik tot nog toe allemaal heb gedaan en wat de mijn plannen en de uitdagingen van mijn leerstoel zijn.

Het onderzoek dat is voortgekomen uit de samenwerking van het ACLC (Amsterdam Center for Language and Communication) van de Universiteit van Amsterdam en het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis richt zich op een betere revalidatie en counseling van patiënten. Wij brengen de beperkingen op het gebied van stem, articulatie en slikken bij verschillende tumoren en verschillende behandelingen in kaart om patiënten beter voor te kunnen lichten en meer gericht te kunnen trainen. Ook werken wij mee aan het ontwikkelen van spraakherkenning software waarmee de spraakverstaanbaarheid en een veelheid aan akoestische parameters bij patiënten met afwijkende spraak automatisch kunnen worden gescoord om handicap en effect van therapie meer objectief te kunnen meten. De rol van verbaal en non-verbaal taalgebruik tussen arts en patiënt zal middels

“conversation analysis” van de gesprekken in de spreekkamer verder worden uitgediept.

Onze inspanningen als team zullen de komende jaren hopelijk leiden tot verbetering van de organisatie van de zorg, en betere counseling en revalidatie van patiënten.

Om u een beeld te geven van de patiënten waarmee wij te maken hebben wil ik beginnen met een film van een patiënte, Mw B., die vorig jaar op de TV is geweest. Wij hebben uiteraard van te voren toestemming aan patiënte gevraagd haar behandeling te mogen filmen en uit te zenden. U zult zien dat zij erg gespannen is, vooral over de handicaps die zij aan haar behandeling gaat overhouden. Ze vraagt zich minder af of ze wel zal genezen.

Wij kunnen van te voren helaas niet voorspellen wie zal reageren op de bestraling en zal genezen en wie veel klachten overhoudt na en aan de behandeling. Maar het onze taak als arts om te trachten een patiënt hierover zo goed mogelijk voor te lichten om samen een goed doordachte keuze te kunnen maken. U kunt zich misschien voorstellen dat veel patiënten in deze fase eigenlijk in zo'n stress situatie zitten dat ze die keuze niet goed doordacht kunnen en willen maken en haar overlaten aan ons. Om de bias van chirurg en radiotherapeut zoveel mogelijk te beperken nemen we die beslissingen altijd in een multidisciplinaire bespreking waar alle specialismen bij aanwezig zijn.

Bij de patiënte in de film was de keuze niet erg gelukkig en u zult zien dat zij, hoewel de tumor nu al meer dan een jaar weg is, fors gehandicapt is gebleven. Achteraf hadden we misschien moeten kiezen voor bestraling i.p.v. die robot operatie, en hadden we de hals electief moeten behandelen, maar helaas kunnen wij op individueel niveau niet bepalen bij wie welke behandeling de beste is.

Een groot deel van het onderzoek dat ik heb gedaan is erop gericht om beter te kunnen bepalen welke behandeling voor een patiënt de meest optimale is. Dus te trachten de behandeling meer te individualiseren. Tijdens mijn verdere betoog zal ik af en toe terugkomen op het verhaal van Mw B. De uitdagingen in patiëntenzorg en mijn interesse in het onderzoek naar allerlei aspecten van de hoofdhals oncologie hebben ertoe geleid dat ik nu hier sta.

Onderzoek

Mijn onderzoeksgebied is erg breed. Misschien wel te breed om nog allemaal te behappen, maar op een of andere manier komt er steeds iets bij en gaat er zelden iets af. Ik zal kort ingaan op een deel van de onderzoeksgebieden die mij de afgelopen jaren hebben bezig gehouden. Wat ik hierin ook duidelijk wil maken is dat alle projecten teamwerk zijn en mijn rol soms beperkt en soms meer intensief is geweest. Het centrale thema is eigenlijk steeds het individualiseren van diagnostiek en behandeling

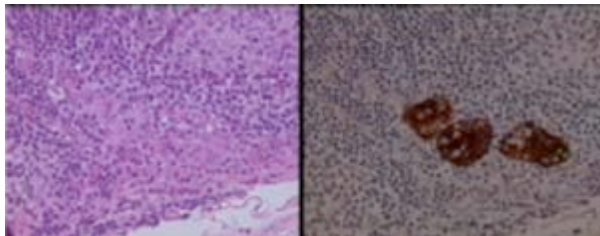
- Diagnostiek halskliermetastasen en beleid klinisch negatieve hals
- Opsporen van micrometastasen

- Muizenmodel
- Voorspellen respons radiotherapie en chemoradiatie
- Kwaliteit van leven en revalidatie

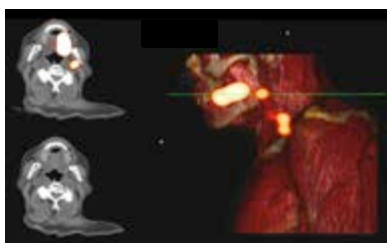
Imaging

Het promotieonderzoek waaraan ik in 1989 begon heeft mijn interesse om onderzoek te doen gevormd. Ik had ik het geluk een klinisch zeer relevant onderzoek te mogen doen dat nog steeds vrij actueel is. Het betrof een KWF project geschreven door Prof Jonas Castelijns, Dr Herbert Stel en Prof Gordon Snow. Wij waren destijds een van de eersten die trachtten om middels MRI kleine metastasen in hals lymfeklieren zichtbaar te maken. Uiteindelijk bleek echter dat echografie aangevuld met gerichte aspiratie van cellen uit de lymfeklieren veel betrouwbaarder was om halskliermetastasen aan te tonen dan wel uit te sluiten. Prof. Baatenburg de Jong die nu in Rotterdam werkt had deze techniek enkele jaren daarvoor al beschreven en eigenlijk zijn mijn resultaten van 20 jaar geleden nu nog steeds geldig.

Later hebben wij getracht in een onderzoek met Ruud Brakenhoff en Eline Nieuwenhuis om met echogeleide punctie van de schildwachtklier en detectie van tumorcellen met moleculaire technieken om deze techniek verder te verbeteren. De oorzaak van de fout negatieve onderzoeken bleek echter te berusten op de hoge incidentie van uitsluitend micrometastasen en dat is ook de oorzaak dat de sensitiviteit van alle beeldvormende technieken de afgelopen jaren niet verder is verbeterd en de ruimte voor verdere verbetering ook zeer beperkt is.



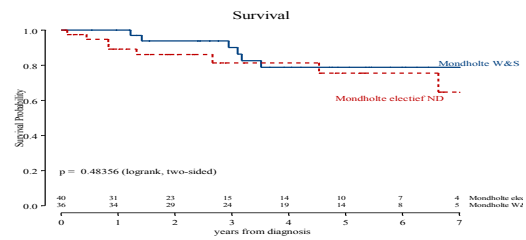
Voorbeeld micrometastase



Uit de casus van Mw B. heeft u al kunnen opmaken dat wij na al die jaren nog steeds kleine uitzaaiingen in de halsklieren missen. Op dit moment doen binnen ons instituut dr Martin Klop, dr Omgo Nieweg, dr Fijs van Leeuwen en dr Renato Valdes Olmos samen met Prof Remco de Bree uit het VUmc onderzoek om te kijken of de schildwachtklier procedure, die bij melanomen en borstkanker veel wordt gebruikt, ook bij tumoren in de mond van waarde kan zijn.

Dit imaging onderzoek heeft destijds in vele landen geleid tot een verandering ten aanzien van het beleid van de klinisch negatieve hals. En hoewel wij dus nog

steeds kleine metastasen missen met dit beleid, hebben we wel aan kunnen aantonen dat het voor de patiënten uiteindelijk geen verschil maakt in de prognose of wij nu wel of niet uit voorzorg de hals opereren.



In 2000 ben ik in het NKI-AvL gaan werken. Hier ben ik nog steeds betrokken bij verscheidene radiologische research projecten en binnenkort zal Wouter Lodder promoveren op een onderzoek dat door Prof Fons Balm, dr Frank Pameijer en mij werd geïnitieerd en begeleid.

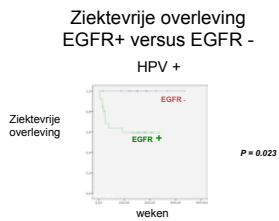
Het mooie van het werken in het NKI-AvL is dat je samen kunt werken in een groep collegae en ook verpleging en andere professionals die allemaal gefascineerd bezig zijn met zowel patiëntenzorg als onderzoek.

Markers

Tot in de jaren 90 van vorige eeuw deden wij veel zeer mutilerende ingrepen voor grotere tumoren in de mond en keel. Het gevolg hiervan was dat de meeste van onze patiënten ernstig gemutileerd werden en wanneer zij genezen waren van hun kanker slechts zelden hun oude werk en sociale leven weer konden oppakken. Eind jaren 90 werd een combinatie van chemotherapie en bestraling geïntroduceerd vanuit de Verenigde Staten. In het NKI-AvL hebben dr Bing Tan, Prof Coen Rasch en dr Jan Schornagel samen met vele anderen destijds een grote landelijke studie geïnitieerd om verschillende vormen van chemoradiatie met elkaar te vergelijken. Hiermee konden ook de ver gevorderde tumoren in circa 50% genezen worden .

Sinds 2001 heb ik samen met prof Adrian Begg, prof Fons Balm, dr Conchita Vens, dr Volkert Wreesman, prof Coen Rasch en dr Frank Hoebers in verschillende projecten uitgezocht of we konden voorspellen welke patiënten met chemoradiatie of bestraling genezen konden worden en welke patiënten een andere behandeling zouden moeten krijgen. In verschillende onderzoeken is gekeken naar mogelijk voorspellende factoren:

- Klinische factoren
- Radiologische factoren
- Eiwit expressie (IHC)
- Comparative Genomic Hybridization
- Gen expressie
- Deep sequencing
- Micro-RNA expressie
- Korte termijn kweken

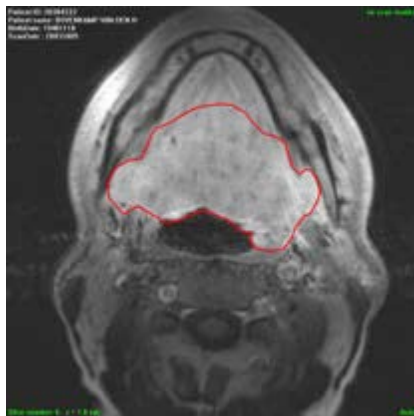


De analyses worden bij dit soort onderzoek deels gedaan door overlevingscurves te maken. In deze illustratie zie u een zogenaamde Kaplan Meier curve waarin de overleving wordt getoond van patiënten met een keeltumor die HPV gerelateerd is. Deze is afkomstig van een gezamenlijk project van Jimmy Pramana met de universiteit van Maastricht en het

VUmc. Patiënten met een HPV gerelateerde tumor hebben een betere overleving. Dat is een bekende bevinding en er wordt nu steeds meer nagedacht over een alternatieve behandeling bij deze HPV positieve tumoren. Binnenkort starten wij samen met dr Lotje Zuur, Prof. Gemma Kenter en Prof John Haanen een trial waarin wij deze patiënten ook met een therapeutisch vaccin zullen gaan behandelen.

In de grafiek ziet u dat alleen de HPV positieve patiënten die EGFR negatief zijn een goede overleving hebben. Dat is belangrijk om te weten want er wordt nagedacht om patiënten met een HPV positieve tumor minder intensief te gaan behandelen. Dat moet dan uitsluitend gedaan worden in de groep die geen EGFR overexpressie heeft uiteraard. Uiteindelijk moet dergelijk onderzoek leiden tot een meer geïndividualiseerde behandeling, maar zover is het nog niet.

In het promotie onderzoek van Guido van den Broek, hebben we uitgezocht of er klinische, radiologische of moleculaire markers te vinden waren waarmee we konden voorspellen welke patiënten met bestraling of chemoradiatie genezen konden worden.

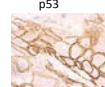
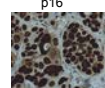
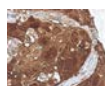
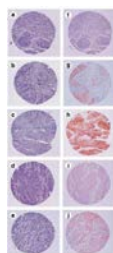


Dr Guido van den Broek heeft voornamelijk gewerkt aan radiologische technieken en immunohistochemische markers om respons te voorspellen. Zijn modellen hebben aangetoond dat vooral het volume van de tumor zeer belangrijk is om de kans op genezing te voorspellen. Hoewel wij uit verscheidene onderzoeken weten dat dit echt zo is, hebben wij onze radiologische collegae nog steeds niet kunnen overtuigen om standaard een

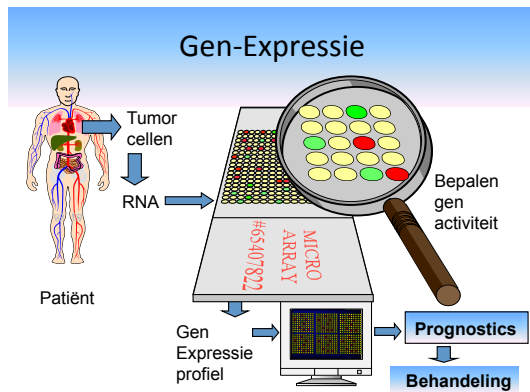
volumemeting te doen. Met het intekenen van de tumor door de radiotherapeuten is het een kleine stap om dit in de toekomst wel te gaan doen.

Immunohistochemie

bcl2, Bcl-xL, p16, p21, p27, p53, p73, cyclin D1, HIF1a, CA9, COX2, EGFR, ki-67, and pRB, cortactin, MDM2, MRP2, MDR1, XPA



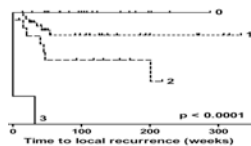
Later hebben wij geprobeerd om met immunohistochemie beter te voorspellen wie zal reageren op bestraling. Hoewel wij wel markers konden vinden, bleek de betrouwbaarheid ervan toch tegen te vallen. Ook is de interpretatie van immunohistochemie niet altijd eenduidig.



In 2004 zijn wij gestart met genexpressie onderzoek om naar een voorspellend profiel te zoeken voor radiotherapie en chemoradiatie. Hierbij wordt uit de primaire tumor RNA geïsoleerd en wordt gemeten hoeveel messenger RNA van ieder afzonderlijk gen aanwezig is. Zo kun je bepalen welke genen tot expressie komen in de tumor en dit correleren met het klinisch beloop. Inmiddels zijn er een aantal

profielen geïdentificeerd die een belangrijke rol spelen bij de gevoeligheid voor radiotherapie en chemoradiatie. Jimmy Pramana zal hier binnenkort hopelijk op promoveren.

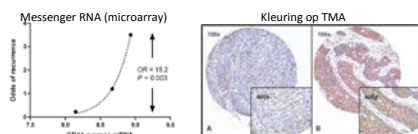
Combinatie model lokale controle
1. tumor locatie 2. Chung profiel 3. HPV status



Op deze illustratie ziet weer een Kaplan Meier curve waarop te zien is dat het genexpressie profiel, samen met klinische factoren als HPV status en locatie van de tumor goed kunnen voorspellen bij wie locoregionale controle wordt verkregen. HPV negatieve tumoren en mondholte tumoren doen het slechter en ook patiënten met een zogenaamd Chung profiel hebben een slechtere prognose.

CD44 in larynx carcinomen

- CD44 hangt samen met lokaal recidief na RT in larynx ca. patiënten
- Data van microarray gevalideerd mbv kleuring



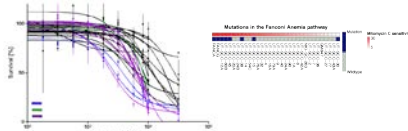
Monique de Jong heeft bij kleine larynx carcinomen in een multicenter studie ook gekeken naar genexpressieprofielen en heeft toen heel verrassend gevonden dat van de meer dan 20.000 geteste genen, vooral de expressie CD44 bepalend was voor het risico op een lokaal recidief. Zij heeft dit gevalideerd op een grotere patiëntengroep met immunohistochemie.

Op dit moment zoeken wij samen met prof Marcel Verheij, prof Adrian Begg en Monique de Jong uit wat de rol van CD44 is voor radiosensitiviteit en welke biologische processen hierbij een rol spelen. Mogelijk is dit gen een marker voor de hoeveelheid stamcellen, maar het speelt waarschijnlijk ook een rol bij epitheliale mesenchymale transitie ofwel EMT. Ook

zal Monique een micro-RNA profiel in deze tumoren gaan bepalen. Dit vervolg project zal hopelijk binnenkort starten.

DNA reparatie defecten

- Deep sequencing
- Gevoeligheid voor PARP inhibitor
- Binnenkort start clinical trial

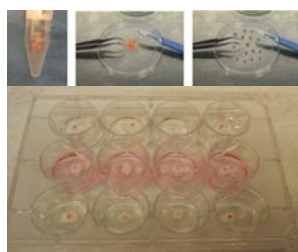


Sinds enkele jaren is het in het NKI mogelijk om het genoom van een tumor in zijn geheel of voor een groot deel helemaal in kaart te brengen. We noemen dat "deep sequencen". Prof Rene Bernards heeft net vandaag een

subsidie van circa 30 miljoen euro gekregen om hier verder onderzoek naar te gaan doen in een samenwerking met onder ander het UMCU (Hubrecht laboratorium). Samen met dr Volkert Wreesmann, Caroline Verhagen, prof Adrian Begg, David Vossen en Conchita Vens zijn wij daar 3 jaar geleden ingesprongen en hebben nu circa 500 genen bij 150 tumoren helemaal in kaart gebracht. Waar wij vooral naar op zoek zijn, zijn mutaties en andere fouten in de DNA reparatiegenen, zoals de Fanconi genen. Inmiddels is wel duidelijk dat ongeveer 15% van de patiënten deze afwijkingen hebben. Hierdoor kan deze groep beter behandeld worden met medicijnen die specifiek gebruik maken van deze DNA reparatie defecten, zoals PARP inhibitoren.

Binnenkort zullen wij een klinische trial starten met deze nieuwe middelen en het is natuurlijk een erg mooi voorbeeld van hoe een basaal onderzoek uiteindelijk ook uitmond in een klinisch onderzoek. Laten we hopen dat we een deel van de patiënten hier beter mee kunnen helpen.

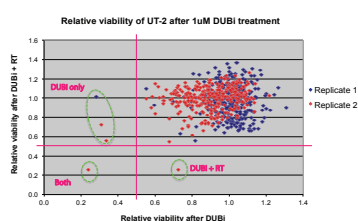
Korte termijn kweken



Hoewel er nog enkele andere research projecten lopen met het NKI is dit het laatste dat ik even kort wil bespreken. Sinds 2 jaar onderzoekt dr Lotje Zuur in het lab van prof Sjaak Neefjes en prof Huib Ovaa de mogelijkheid om tumor cellen korte tijd in kweek te brengen. Amy Dohmen is de onderzoekster en noemt dit project "vet cool". Wat wij proberen is om tumoren van patiënten enkele dagen in kweek te houden en

in die tijd te bepalen voor welke middelen de tumoren gevoelig zijn. Het is gebleken niet eenvoudig te zijn om tumoren korte tijd te laten groeien, maar het lijkt erop dat wij een redelijk functionerend systeem hebben gevonden met tissue cultures.

DUB inhibitoren library



De libraries van Huib Ovaa met duizenden nieuwe mogelijke medicijnen zijn wij momenteel aan het screenen. Op dit plaatje ziet u een library van een heel nieuwe klasse middelen, de DUB inhibitoren. U kunt zien dat enkele van deze stoffen een veelbelovend effect laten zien op deze hoofd-hals cellijn. En er ook DUB inhibitoren lijken te zijn die de bestralingsgevoeligheid van een tumor doen toenemen.

Al deze onderzoeken zijn voor de hoofd-halsoncologie erg belangrijk, want wanneer wij in de toekomst over betrouwbare voorspellers van therapierespons kunnen beschikken, dan kunnen we een patiënt een veel persoonlijker behandeladvies geven dan dat wij nu kunnen. In het geval van Mw B. hadden we dan bijvoorbeeld beter onderbouwd kunnen kiezen tussen primaire bestraling dan wel chirurgie.

ACLIC en revalidatie

Mijn leerstoel betreft een heel ander onderzoeksgebied en gaat over stem en spraak stoornissen bij patiënten met hoofd-halskanker. De leerstoel komt voort uit een samenwerking tussen het Amsterdam Center for Language and Communication, het ACLIC, een onderzoekschool binnen de faculteit der Geesteswetenschappen en het NKI-AvL. Mijn voorganger Prof. Frans Hilgers heeft de weg gebaad voor deze leerstoel waarin wij ons richten op pathologische spraak en communicatie bij hoofd-hals kanker patiënten. Als arts ben ik in het Bungehuis toch een beetje een vreemde eend in de bijt, maar het combineren van de kennis van linguïsten en communicatie experts met mijn kennis op het gebied van hoofd-halskanker biedt vele mogelijkheden.

De spraak kan op meerdere manieren nadelig worden beïnvloed bij patiënten met een tumor in mond en keelholte. De beheersing van de zeer fijne motoriek die nodig is om goed te articuleren komt in gevaar wanneer patiënten worden geopereerd of bestraald op keel en mondholte. In de volgende video wil ik u laten zien hoe wij met behulp van bewegingen van de tong, het verhemelte, de farynx en de lippen het basis geluid dat door de stembanden wordt



The University of Iowa

Erik Bersch, Department of Electrical Engineering, University of Southern California

geproduceerd omzetten in verstaanbare spraak. Een erg mooie MRI opname hiervan is te zien in de film van de Universiteit van Southern California.

Wij mensen zijn uniek is de beheersing van de fijne motoriek en de coördinatie van ademhaling en fonatie die nodig is om complexe spraak of gebarentaal te produceren. Wij kunnen zelfs sneller spreken dan wij kunnen luisteren.

Slikken en verslikken



Behalve voor de spraak, is de tong beweeglijkheid en een intacte farynx ook van belang voor een goede slikbeweging. In de animatie is te zien wat er precies gebeurt bij het slikken en hoe het ook mis kan gaan.

Helaas is het zo dat een deel van onze patiënten slechts een zeer beperkt dieet kan gebruiken of soms helemaal niet meer kunnen eten. Dat is niet alleen het geval na uitgebreide operaties, maar helaas ook frequent na behandeling met chemoradiatie. Dit heeft enerzijds te maken met verlittekening en vormveranderingen na de behandeling, anderzijds ook met gevoelsuitval en beschadiging van motorische zenuwen.

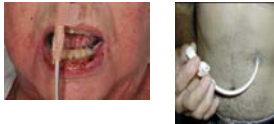
Binnen onze afdeling worden verschillende projecten uitgevoerd om het slikken na behandeling te verbeteren. Dr Lisette van der Molen is vorig jaar gepromoveerd bij prof Frans Hilgers op een project waarin zij heeft aangetoond dat het nuttig is om al voor en tijdens de behandeling intensief te trainen. Op dit moment is Sophie Kraaijenga als promovendus gestart om

Dysphagie project



ook weer te kijken of we de groep patiënten die niet of nauwelijks kunnen slikken, meer gericht kunnen trainen. Hiervoor wordt onder andere de therapyte omgebouwd in een device waarmee specifieke spiergroepen getraind kunnen worden. Ook gaan wij een aantal nieuwe chirurgische technieken uitproberen om de slikfunctie te verbeteren.

Negatieve Effecten CCRT



Stem voor en 6 Maanden na CCRT



Morbiditeit en Acceptatie
Glossectomie



Bij het slikken en spreken zijn deels dezelfde spieren en zenuwen betrokken. De bewegingen bij articulatie zijn echter veel ingewikkelder dan die bij het slikken en het geluidssignaal kan veel gedetailleerder geanalyseerd worden. Hoewel een gestoorde slikfunctie een grotere invloed heeft op de kwaliteit van leven, kan een veranderde spraak ook zeker nadelig zijn voor het zelfbeeld en de sociale interactie. Zo kan een gestoorde articulatie ook de indruk wekken dat een patiënt dronken is of leiden tot een verminderde verstaanbaarheid. Met enkele

Partiële Glossectomie



film- en geluidsfragmenten zal ik u schetsen welke impact het spreken kan hebben op een hoofd-hals kanker patiënt.

De afgelopen jaren zijn door dr Corina van As, dr Lisette van der Molen, dr Maya van Rossum, dr Petra Jongmans, dr Irene Jacobi in Rob van Son meerdere corpora van stemopnames van hoofd-hals kanker patiënten verzameld. De nadruk lag in eerste instantie op patiënten na een laryngectomie. Deze patiënten hebben geen stembanden meer, en mijn voorganger prof Frans Hilgers heeft veel onderzoek gedaan naar de stemvorming bij deze patiëntengroep. Meer recent zijn ook stemopnames verzameld van patiënten voor en na chemoradiatie en wij zijn begonnen om bij alle patiënten met mondholte, orofarynx en larynxtumoren de stem en spraak voor en na behandeling in kaart te brengen.

Omdat de articulatie en stemgeving vaak worden beschadigd door tumor en behandeling, en wij ons richten op een zo goed mogelijke revalidatie van deze patiëntengroep is het van groot belang om te kunnen meten of revalidatie oefeningen effectief zijn, en welke oefeningen voor welke patiënt het meest geschikt zijn. Helaas is in de logopedische literatuur nog maar weinig goed onderzoek hiernaar gedaan en ontbreekt het vaak aan "evidence based" trainingsprogramma's en richtlijnen. Een belangrijke oorzaak hiervoor is dat spraakverstaanbaarheid, de stem en verschillende parameters van articulatie subjectief moeilijk meetbaar zijn.

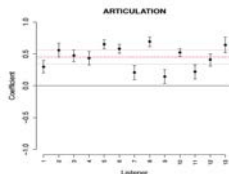
Betrouwbaarheid expert meting

- 13 logopedisten, beoordelen tekst bij 55 CCRT patiënten op 3 tijdstippen (5-7 punt likert-scale)
- Articulatie, accent, stemkwaliteit, snelheid, verstaanbaarheid, nasaliteit
- Interindividuele correlatie
 - Articulatie: 0.75
 - Stemkwaliteit: 0.66

Tot op heden wordt meestal aan een panel van ervaren luisteraars gevraagd de spraak te beoordelen. Dit is enerzijds erg subjectief en omslachtig, en bovendien is de variatie in beoordelingen groot. Recent heeft Rene Clapham 13 jonge logopedisten een tekst laten beoordelen op articulatie, accent, stemkwaliteit, snelheid,

nasaliteit en verstaanbaarheid. Bij de intra-individuele betrouwbaarheid bleek dat de articulatie in 87% gelijk werd gescoord. Voor stemkwaliteit was de score echter slechts 55%. Tussen de verschillende logopedisten was de correlatie iets minder en was 0,75 voor articulatie en 0,66 voor stemkwaliteit.

Spraakverstaanbaarheid niet altijd helder:
Invloed articulatie op verstaanbaarheid



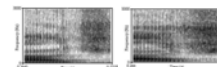
Hier ziet u een voorbeeld van hoe logopedisten het in meer of minder mate met elkaar eens zijn. Weergegeven is de bijdrage van de parameters articulatie op spraakverstaanbaarheid. U kunt zien dat deze per logopedist nogal verschilt. Sommigen vinden het een heel belangrijke parameter, terwijl het bij anderen nauwelijks meespeelt.

Akoestische analyse van stemopnames en spectrogrammen door dr Irene Jacobi heeft aangetoond dat deels afhankelijk van de bestralingsvelden er stoornissen ontstaan van tong en farynxmobiliteit. Met name fricatieven, waarbij het spraakkanaal deels wordt afgesloten om een klinker uit te kunnen spreken, zoals bijvoorbeeld de klank "s" en ook plosieven waarbij het spraakkanaal helemaal wordt afgesloten, zoals bijvoorbeeld de klank "t" worden door patiënten moeilijker uitgesproken. Dit wordt veroorzaakt door het feit dat de mobiliteit en kracht van de tong verminderd zijn door chemoradiatie. Deels compenseren patiënten dat met andere klanken, maar ook blijkt dat training en voorkomen van non-use van de spieren een gunstig effect heeft.

Akoestische analyse van articulatie



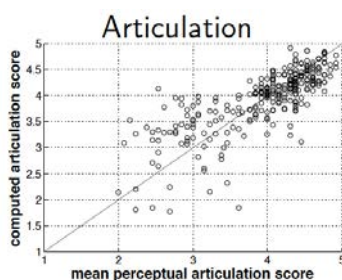
- Voor en na behandeling meten van nasaliteit, verschil i-a-u, en uitspraak van 12 medeklinkers bij verschillende tumoren
- Nasaliteit nam af na behandeling tonsil-nasopharynx kanker
- Uitspraak medeklinkers werden allen negatief beïnvloed, ook na een jaar
- Akoestische analyse geeft objectieve en gedetailleerde data over de functies die worden aangetast en kan richting geven aan gerichte training
- Toekomst: automatiseren



Het voordeel van deze akoestische analyses met spectrogrammen is dat er objectieve data worden verkregen die een leidraad bieden voor de therapie. We gaan proberen deze analyses in de toekomst verder te automatiseren.

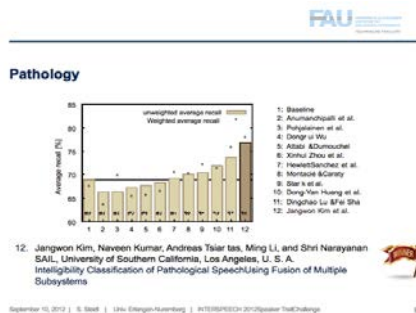
Wanneer de verschillende articulatie parameters en vooral de verstaanbaarheid objectief en zonder variatie betrouwbaar door een spraak herkenning computer gemeten zouden kunnen worden, zou dat voor de dagelijkse praktijk en voor onderzoek grote voordelen opleveren. Routine objectieve analyse van multipel stem en spraak parameters wordt dan mogelijk en betaalbaar. Sinds 3 jaar zijn

wij dan ook bezig om een dergelijk systeem te bouwen. Dr Rob van Son, als directe begeleider van Rene Clapham leidt dit onderzoek dat inmiddels heeft geleid tot enkele mogelijk bruikbare systemen. Spraak herkenning software is in Nederland niet aanwezig, en wij hebben het geluk een goede samenwerking te hebben met onder andere prof Jean Pierre Martens en dr Catherine Middag van de universiteit



van Gent (ELIS) en Joseph Keshet van de universiteit van Chicago. Met hen samen zijn wij momenteel bezig om spraakherkennings-software te trainen voor pathologische Nederlandse spraak. Op bovenstaande figuur ziet u de correlatie weergegeven van de gemiddelde score van de logopedisten met die van de computer voor wat betreft articulatie. U ziet dat er een heel redelijke correlatie lijkt te zijn. In de lagere scores zijn de voorspellingen moeilijker.

Interspeech Challenge

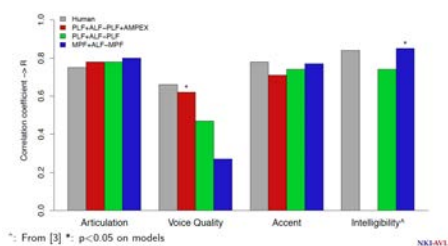


Recent is ons corpus van spraakopnames van Nederlandse teksten na chemoradiatie in een challenge van Interspeech beoordeeld door meer dan tien verschillende instituten in de wereld met hun eigen spraakherkennings-software en eigen algoritmen. Hieruit zijn enkele systemen naar voren gekomen die redelijk betrouwbaar de spraakverstaanbaarheid kunnen

scoren. Binnenkort zal hieraan een special issue van het Computer Speech and Language gewijd worden. Momenteel trachten wij de Gentse spraakherkenner toepasbaar te maken voor het beoordelen en vervolgen van de spraakverstaanbaarheid bij patiënten tijdens en na hun behandeling.

De manier waarop een computer de stem beoordeeld is uiteraard anders dan hoe een luisteraar dat doet. Zo bleek in de challenge dat de parameters zoals bv. de "aangenaamheid" tot nog toe vrijwel niet zijn te kwantificeren. De hoop bestaat echter dat wij door training een betrouwbare beoordeling door de computer kunnen verkrijgen van zeer veel articulatieparameters die dan gericht getraind kunnen worden. Ik heb goede hoop dat dit uiteindelijk zal leiden tot een bruikbaar systeem waardoor therapeuten en patiënten gerichtere revalidatietrajecten kunnen volgen.

Correlatie tussen individuele luisteraar en computer en het gemiddelde van de 13 luisteraars



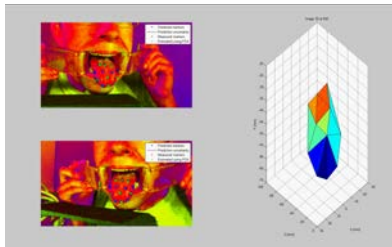
De correlatie tussen verschillende computer methoden en de logopedisten is hier in staafdiagrammen weergegeven. U ziet dat de computer het heel redelijk doet. In ieder geval vergelijkbaar met de luisteraars. Zeker voor articulatie is de computer erg goed. Voor stemkwaliteit is de computer hier veel minder omdat alleen het AMPEX systeem uit Gent naar de pitch kijkt. Voor

spraakverstaanbaarheid is er een goede score. Zoals ik al zei hopen wij de komende jaren dit systeem verder te optimaliseren en geschikt te maken voor gebruik in de routine praktijk. Hiervoor is de samenwerking met Gent en Leuven verder geïntensiveerd.

De kennis die wij nu in huis hebben op het gebied van articulatie en stemgeving bewijst ook zijn diensten bij onderzoek van prof Fons Balm, prof Ludi Smeele, en

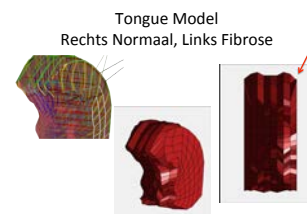
dr Rob van Son, samen met Maarten van Alphen van de Universiteit van Twente. In dit onderzoek willen wij een model maken van de mond-keelholte om uiteindelijk een operatie of bestraling modelmatig te kunnen nabootsen. In een operatie worden delen van de tong en de zenuwen verwijderd terwijl bij bestraling de beweeglijkheid verandert en dit heeft gevolgen voor de functie. Wanneer wij dit goed kunnen voorspellen en modelmatig

3D Modelling of Tongue

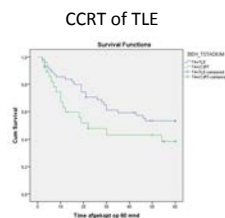


een defect, litteken en reconstructie kunnen nabootsen biedt dit mogelijkheden om een patiënt beter voor te lichten en de optimale reconstructie te plannen.

Op dit moment wordt de beweeglijkheid van de tong en lippen in kaart gebracht. De beweeglijkheid en stijfheid van de tong en ook het EMG signaal worden nu in het computermodel ingebouwd. Uiteindelijk hopen wij met dit model de gevolgen van de operatie of bestraling goed te kunnen nabootsen om zo een patiënt beter te kunnen counselen.



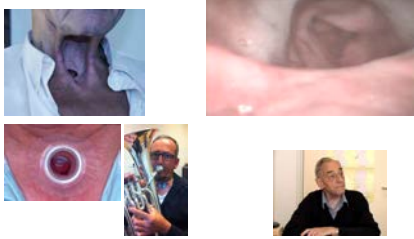
Een gerelateerd onderzoeksproject wordt door Jacqueline Timmermans, samen met dr Irene Jacobi en Liset Lansaat uitgevoerd bij patiënten met vergevorderde larynx carcinomen en laryngectomie patiënten.



Er is op dit moment een tendens om ook patiënten met vergevorderde larynx carcinomen te behandelen met orgaan-sparende behandelingen zoals bestraling en chemoradiatie. Dit heeft uiteraard grote voordelen voor de patiënt wanneer het lukt een functionerend strottenhoofd te behouden. Tot voor kort werd er eigenlijk altijd vanuit gegaan dat we deze behandeling

redelijk straffeloos konden uitvoeren omdat wanneer de tumor recidiveerde of onvoldoende in regressie ging we vrijwel altijd nog een operatie uit konden voeren. Recent is echter in een aantal publicaties gebleken dat de afgelopen 15 jaar de overleving van patiënten met larynx kanker is afgenomen, in tegenstelling tot de meeste andere tumoren. Statistische analyse van deze patiëntengroepen heeft nu geleerd dat deze afgenomen overleving vrijwel zeker te wijten is aan het toegenomen inzetten van bestraling en chemoradiatie bij vergevorderde larynx tumoren. Dit is van de ene kant natuurlijk verontrustend, maar van de andere kant is het zo dat een individuele patiënt misschien best bereid is om een verminderde kans op genezing op de koop toe te nemen wanneer hij of zij daarmee een hogere kans heeft op behoud van een functionerende larynx. Op dit moment is het van belang meer exacte getallen en percentages voor de verschillende tumor stadia te berekenen om patiënten goed uit te kunnen leggen wat de keuzes voor hem persoonlijk inhouden.

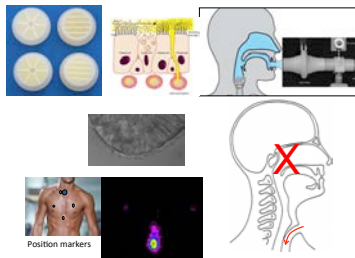
Geluidsbron van Spraak



Wanneer een laryngectomie is uitgevoerd, betekent dat zeker niet dat een patiënt niet meer kan spreken. In Nederland, waar meer dan een eeuw geleden al de slokdarm spraak voor het eerst werd beschreven door prof Burger uit Amsterdam is altijd veel onderzoek gedaan naar prothetische spraak. Bij normale spraak wordt het geluid geproduceerd door trillende stembanden,

maar na een laryngectomie zijn deze verwijderd en komt het geluid tot stand door trillingen in de nieuw gevormde farynx. Het maken van die nieuwe farynx is dan ook een vorm van phonochirurgie. Veel zaken zijn nog niet voldoende uitgezocht m.b.t. tot het optimaliseren van die nieuwe farynx als geluidsbron. De optimale omtrek en manier van sluiting berusten eigenlijk niet op echte "evidence" maar veel meer op "expert opinion". Hopelijk kunnen we daar met dit onderzoek meer inzicht in krijgen.

Er zijn de afgelopen jaren veel vorderingen gemaakt op het gebied van revalidatie na laryngectomie. De samenwerking tussen Frans Hilgers en ons hele team in het NKI-AvL en ATOS in Zweden is een goed voorbeeld van wederzijdse bevruchting tussen een klinische afdeling met veel research belangstelling en de industrie. De korte lijnen tussen industrie en onze afdeling heeft geleid tot voordelen voor beide partijen maar vooral ook tot een betere revalidatie van de patiënten.



Niet alleen op het gebied van spraakrevalidatie zijn steeds betere stemprothesen ontwikkeld, maar ook op het gebied van luchtweg revalidatie heeft het onderzoek van onze groep geleid tot de ontwikkeling van betere hulpmiddelen. Op dit moment doet Cindy van de Boer samen met dr Saar Muller, prof Klaus Zuechner, prof Frans Hilgers en prof Bert van der Baan onderzoek naar betere

meetmethodes om HME filters te kunnen graderen en kijkt ook naar het effect van deze HME's op de cilia functie in de luchtpijp.

De interesse van Frans Hilgers en onze afdeling in revalidatie heeft er sinds twee jaar toe geleid dat wij als eersten in Nederland een eigen revalidatie afdeling hebben opgezet speciaal voor hoofd-halskanker patiënten. Dit in samenwerking met de Reade revalidatiekliniek in Amsterdam.

Sinds kort is Elin Derks onderzoek bij ons komen doen en ook dat vind ik weer erg spannend. Bovendien heeft zij vanuit het ACLC haar promotievoorstel zelf geschreven, iets dat ik nog niet gezien heb bij promovendi uit de geneeskunde faculteit. Zij zal ook door prof Neil Aaronson, prof Olga Fisher en dr Anne Banning begeleid worden.

In dit onderzoek willen wij middels "conversation analysis" een aantal aspecten van de arts-patiënt communicatie verder uitzoeken. Als taalwetenschapper is zij

vooral geïnteresseerd in taalkundige aspecten die een rol spelen in de communicatie. Een van de zaken die wij gaan bekijken is of er een rol kan zijn voor het invullen van een vragenlijst door de patiënt, de lastmeter, om de communicatie met de arts te verbeteren. Patiënt en arts zullen hiervoor worden gefilmd tijdens het consult om verbale en non-verbale communicatie te bekijken.

Artsen hebben de neiging zaken die zij niet weten, onzeker over zijn of waaraan zij weinig kunnen doen te vermijden. Bovendien is er uiteraard sprake van een vrij expliciete rolverdeling die niet altijd positief is voor het oplossen van problemen.

(From Beach et al., 2005: 902-903)

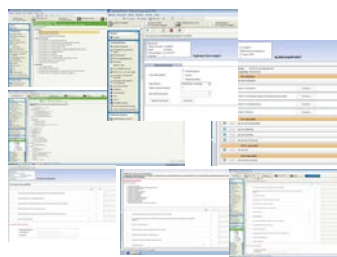
- PAT: =To your bra::in.=
- DOC: =Then- yeah. The (.) I'm sure you've done a lot of research on melanoma [and are]=
- PAT: [Mm hm.] ((Patient smiles.))
- DOC: =aware of =
- PAT: =Where it can go.=
- DOC: =Where it can go.
- PAT: ↑ Everywhere. (0.5)
- DOC: .hh Yeah.
- PAT: (Now we have)- ah a friend of mine- (.) a friend- (.) it wrapped around the stem ^{of his} bra::in.> .hhh [Like] oh my God.1 =
- DOC: [Mm hm.]

In het transcript van een gesprek tussen arts en patiënt hiernaast is te zien dat die communicatie niet altijd vlekkeloos verloopt. Het betreft een patiënt die behandeld is voor een melanoom en zoekt naar geruststelling dat ze ziektevrij is. De dokter heeft net symptomen opgenoemd om te vragen of zij daar last van heeft en noemde hierbij ook vergeetachtigheid en

hoofdpijn. Patiënte is bang voor hersenmetastasen maar wordt niet echt gerustgesteld en krijgt ook geen eerlijk antwoord.

Een aantal punten vallen op. Met name dat de patiënt vertelt over een vriend met metastasen en eigenlijk wilt horen dat zij die niet heeft. De dokter is niet heel zeker van zijn zaak en wil of kan haar niet geruststellen of begrijpt alle hints niet. Je kunt nog veel meer zaken halen uit dergelijke transcripties en de filmopnamen.

Elin gaat dus binnenkort hiermee bij ons starten en ik ben erg benieuwd naar haar resultaten. Ik hoop uiteraard dat we met bruikbare resultaten komen die voor de toekomst onze communicatie kunnen verbeteren.



In het kader van deze communicatie is het elektronisch patiënten dossier helaas wel een bedreiging. Op dit plaatje staan enkele van de vele computerschermen weergegeven die wij bij een patiënt moeten invullen. Nu zijn hierbij nog niet eens anamnese, onderzoeken en aanvragen weergegeven. Ik schat dat ik per patiënt 40-60 vinkjes moet

aanklikken om alles in te vullen. Een groot deel hiervan komt voort uit de behoefte de kwaliteit te verbeteren door de dokter te laten bevestigen dat zorgvuldig alles is gecontroleerd en uitgelegd. Ik moet mij nu echter regelmatig verontschuldigen naar de patiënt toe voor het feit dat ik continu naar mijn scherm zit te kijken. Veel non-verbale communicatie gaat langs mij heen en de patiënt durft mij niet te storen met mijn registratiewerk. Ik snap uiteraard dat het EPD grote voordelen heeft, maar ik zie ook erg veel bezwaren.

Organisatie van zorg

Onbetrouwbaarheid van Onderzoeken

	Upstaging	Technique	Echografist	Sensitiviteit (%)
Van den Brekel 1992	62 pNO 10 pNO	3% 10% additional section IHC	1	9
Nieuwenhuis 2003	23 pNO	22% E48 Q-RT-PCR	2 3 4	29 45 53

Table 3. Interobserver kappa values of 10 pathologists.

Pathologist	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	X	0.42	0.30	0.45	0.28	0.50	0.45	0.49	0.35	0.37
2	0.37	X	0.40	0.35	0.40	0.38	0.50	0.30	0.30	0.30
3	0.47	0.35	X	0.32	0.43	0.25	0.43	0.39	0.30	0.40
4	0.57	0.40	0.40	X	0.29	0.36	0.50	0.25	0.40	0.40
5	0.40	0.30	0.40	0.35	X	0.20	0.40	0.37	0.34	0.43
6	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	X	0.30	0.30	0.40	0.40
7	0.47	0.35	0.40	0.40	0.47	0.37	X	0.25	0.30	0.37
8	0.49	0.30	0.30	0.37	0.37	0.30	0.30	X	0.40	0.30
9	0.35	0.30	0.30	0.47	0.30	0.37	0.47	0.30	X	0.30
10	0.37	0.30	0.40	0.40	0.43	0.40	0.40	0.40	0.30	X

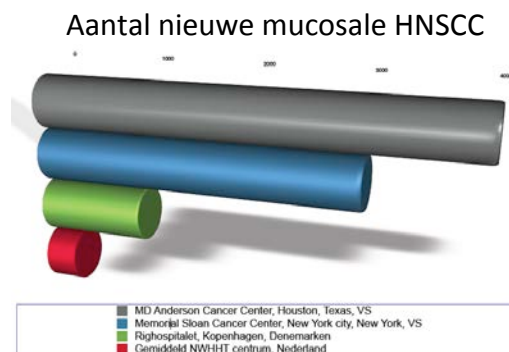
Note: Interobserver kappa values of 10 pathologists during the first reading (bold) might seem high but represent kappa values that have not been corrected for the number of categories (3).

Een belangrijk aspect dat in veel van mijn klinische onderzoeken naar voren is gekomen is dat alle onderzoeken waarop wij onze besluitvorming baseren een bepaalde mate van onbetrouwbaarheid hebben. Zo is gebleken dat bijna de helft van alle kleine metastasen in de hals niet opgespoord kan worden met radiologische technieken en belangrijker: er is een groot verschil in

betrouwbaarheid tussen de verschillende radiologen. Ook de betrouwbaarheid van het histopathologisch onderzoek valt tegen. Pathologen zien circa 10-20% van de micrometastasen in lymfeklieren over het hoofd. Belangrijke criteria als kapseldoorbraak worden verschillend geïnterpreteerd. In een onderzoek waarin ik 10 pathologen 30 coupes liet beoordelen bleek dat pathologen het regelmatig met elkaar oneens zijn over dit criterium. Dit alles is van groot belang omdat wij als klinici blind varen op het rapport van de patholoog en tegenwoordig patiënten niet alleen bestralen wanneer er sprake is van kapseldoorbraak, maar bovendien chemotherapie geven tijdens de bestraling.

Het werk van radiologen en pathologen kan veel gemakkelijker gewogen en beoordeeld worden dan dat van behandeld artsen. Er zijn eigenlijk nauwelijks publicaties die verschillen in kwaliteit tussen verschillende chirurgen of radiotherapeuten aantonen. Wel is er steeds meer literatuur waarin wordt aangetoond dat er grote verschillen zijn in de behandel resultaten van verschillende klinieken. Een rode draad in deze publicaties is dat klinieken die veel patiënten met een bepaalde aandoening behandelen het over het algemeen beter doen. Oefening baart kunst blijktbaar.

In Nederland heeft de hoofd-halsoncologie altijd voorop gelopen in het concentreren van zorg in enkele centra. Daardoor wordt het overgrote deel van de patiënten behandeld door specialisten die daar dagelijks mee bezig zijn, hetgeen uiteraard kwaliteit verhogend werkt. Toch zijn de Nederlandse hoofd-hals centra allemaal vrij klein in vergelijking tot de toonaangevende centra in de wereld en is onze voortrekkersrol zeker aan het afnemen.



Ik ben van mening dat we moeten streven naar verdere schaalvergroting

om een aantal redenen. De voornaamste reden is dat je als grote kliniek veel interessanter bent voor industriële partners en geldverstrekkers om onderzoek mee te doen. De meeste trials hebben veel patiënten nodig en die heb je nu eenmaal vooral in grote centra. Verder is het zo dat een aanzienlijk deel van

patiëntengroepen bestaan uit patiënten met erg weinig voorkomende tumoren die verder geconcentreerd zouden moeten worden in enkele grotere centra. Ik ben dan ook een groot voorstander van verdere concentratie van de hoofd-hals oncologische zorg. Op dit moment zijn wij plannen aan het maken om onze oncologische activiteiten samen te voegen met die van het UMCU in Utrecht, en ik denk dat deze fusie kansen biedt om te komen tot een centrum dat zich kan meten met de grote centra in Europa. Helaas zijn op ziekenhuis niveau de gesprekken van het NKI-AvL met het AMC en het VUmc vastgelopen. Omdat wij echter als hoofd-hals groep al jaren deel uitmaken van de KNO afdeling in het AMC en nu Prof Smeele van onze afdeling ook hoogleraar kaakchirurgie in het AMC is geworden is de kans nog steeds aanwezig dat ook de Amsterdamse hoofd-halschirurgie samen met ons tot een hechte en grotere groep samengevoegd kan worden. Het ijzer is heet, en nu bestaat de kans om een grotere speler in Europa te worden. Het is wat dat betreft dan ook een spannende tijd

Reputatiestress

Ik heb u zojuist een overzicht gegeven van wat mij wetenschappelijk vooral heeft



bezig gehouden. Hoewel prestaties uit het verleden helaas geen garanties voor de toekomst inhouden, worden hoogleraren toch benoemd op basis van die prestaties. De oude Grieken geloofden dat goede ideeën kwamen aanwaaien met de wind, waardoor degene die het idee kreeg er zelf eigenlijk niet echt verdienste voor had. Van de andere kant lag er dus ook weinig druk op die persoon om steeds

met nieuwe ideeën en inzichten te komen. Dat is tegenwoordig totaal anders. Door het jaarlijks meten van de wetenschappelijke output van hoogleraren en hieraan eer en financiële middelen te koppelen ligt er een grote druk om goed te presteren en zo hoog mogelijk in de wetenschappelijke “ranking” te komen. Dit wordt wel reputatiestress genoemd. Hoewel enige druk nooit kwaad kan, en prestaties beloond moeten worden is het probleem dat voornamelijk wordt gekeken naar eerste en laatste auteurschappen bij wetenschappelijke artikelen en aantallen afgeleverde promovendi. Dit is eigenlijk niet logisch omdat vrijwel alle medische onderzoeken gedaan worden door groepen van personen en samenwerkende klinieken. Deze druk en beloningsstructuur leidt helaas soms tot oneigenlijke praktijken. De gevallen van echte fraude zijn jullie allemaal bekend uit de recente landelijke geschiedenis. Op kleinere schaal corrupteert het echter ook de auteursvolgorde en het promoterschap. Verkeerde argumenten spelen hierin helaas een toenemende rol.

Ik ben blij dat ik in het NKI-AvL die druk om te publiceren tot nog toe niet echt voel en hoop dat ik ook in het ACLC voor mijn plezier en uit nieuwsgierigheid onderzoek kan doen en begeleiden zonder dat dit continu gemeten en beoordeeld wordt.

Dankwoord

Mijn dank gaat allereerst uit naar het College van bestuur van de Universiteit van Amsterdam, het Bestuur van de faculteit Geesteswetenschappen en dan met name de decaan. Ook het bestuur van het ACLC ben ik dankbaar.

In mijn betoog heb ik de namen genoemd van een groot deel van de mensen waarmee ik heb samengewerkt. Die ga ik dus niet allemaal nogmaals bedanken. Ik ga dit dankwoord dus niet te lang maken. Hopelijk stoot ik niet teveel mensen hierdoor tegen de borst.

Sinds mijn komst naar het AvL heeft Frans Hilgers mij steeds nauw betrokken bij het onderzoek dat hij leidde. Hij had de Provox stemprothesen ontwikkeld in de jaren 80 en vele andere producten om het leven van laryngectomie patiënten te veraangename. Hij combineert een focus op revalidatie en kwaliteit van leven met een tomeloze energie om onderzoek te doen en die kennis uit te dragen. Mijn betrokkenheid bij dit onderzoek heeft uiteindelijk geleid tot de overname van de leerstoel "oncologie gerelateerd stem en spraakstoornissen". Mijn dank daarvoor.

Met Fons Balm heb ik in vele klinische en translationele projecten samengewerkt. Helaas kon hij niet hier aanwezig zijn, maar zijn doorzettingsvermogen en inventiviteit om steeds weer nieuwe onderzoeken te bedenken en te begeleiden zijn ook medebepalend geweest voor mijn carrière.

Mijn directe collega's uit het AvL: Lotje Zuur, Bing Tan, Martin Klop, Peter Lohuis en Baris Karakullukcu ben ik erg dankbaar voor al hun inzet waardoor ik ook regelmatig tijd heb om zaken te doen buiten de patiëntenzorg. Betere collega's kan ik mij niet wensen. Met name wil ik bedanken Ludi Smeele die over een maand hier zal staan en met wie ik al bijna 25 jaar samenwerk en die ook al jaren een goede vriend is.

In het Lab wil ik noemen Adrian Begg en Conchita Vens met wie ik met veel plezier steeds heb samengewerkt. Dankzij jullie begeleiding in het lab hebben we al een heel aantal promovendi kunnen begeleiden. Ik hoop dat ook de samenwerking met Sjaak neefjes en Huib Ovaa zal uitgroeien tot een groot succes.

De directie van het NKI AVL bedank ik voor hun vertrouwen in mij en voor de kansen die ze mij gegeven hebben.

Zonder Rob van Son, Irene Jacobi en Lisette van der Molen zou ik al dat onderzoek met het ACLC niet kunnen doen. Veel dank.

Ook de andere collega's en leden van de werkgroep wil ik bedanken, met name Jan Paul de Boer, Margot Tesselaar, Olga Hamming, Arash Navran en Judi van

Diessen, veel dank voor de samenwerking, zowel voor wat betreft patiëntenzorg als op het gebied van onderzoek. Ook de overige radiotherapeuten, chirurgen, internisten, radiologen, pathologen, fysici en alle collega's uit het NKI-AvL veel dank.

Alle leden in het revalidatie team, de OK-, poli- en afdelingsmedewerkers: heel veel dank.

Alle studenten en artsen die onderzoek voor mij hebben gedaan veel dank voor al jullie werk en goede ideeën.

Marion en ook Henny, zonder jullie stent zou het runnen van de afdeling helemaal niet mogelijk zijn

Hoewel de samenwerking met het AMC onder druk staat, en ik hoop dat dit een tijdelijke zaak is, toch ook veel dank voor de collega KNO artsen, radiotherapie, plastische chirurgie en kinderoncologie voor de plezierige samenwerking in het AMORE team.

The sponsors of our department I thank a lot. ATOS medical is a long lasting sponsor. The KWF, Strating, Verwelijs, stichting de hoop, Brunel, NWO, ZonMW en vele andere gulle gevers bedank ik hartelijk.

Mijn ouders wil ik bedanken voor het alle goeds wat ze voor mij hebben gedaan. Ik ben blij dat jullie hier beiden nu aanwezig kunnen zijn.

Mijn gezin en ook mijn ex vrouw wil ik bedanken voor alle steun al die jaren. Mijn drukke baan is niet altijd gemakkelijk geweest voor het gezin.

Mijn oudste dochter Nathalie kon hier niet zijn, maar Evelien en Liselotte ik ben trots op jullie alle drie om wie jullie zijn.

Last but not least ben ik erg blij en gelukkig met Karen, mijn partner. Wat goed dat wij elkaar tegen kwamen.

Ik heb gezegd.