

INLEIDING van DE PROFESSOR ALS PROEFKONIJN Irene van Staveren, 2020, Ten Have (320 blz.)

Een professor met migraine

Ik ben hoogleraar economie. Maar vraag me niet naar de beurskoersen of hoe hoog de economische groei volgend jaar wordt. Het ene interesseert me niet zo en het andere vind ik meer koffiedik-kijkerij dan wetenschap. Ik ben daarentegen wel geboeid door vragen over ongelijkheid, armoede, discriminatie en economische instabiliteit. Ik ben een buiten-de-gebaande-paden econoom en werk al twintig jaar met heel veel plezier aan het Institute of Social Studies van de Erasmus Universiteit Rotterdam.ⁱ Maar ik ben wel een professor met migraine. Ik heb het al meer dan mijn halve leven. Migraine was sinds mijn studententijd een trouwe metgezel geworden, die zelf bepaalt wanneer zij van zich laat horen en hoe lang ze blijft. Een paar jaar geleden begon ze me te stalken en liet ze me soms langer dan een week niet meer los. Als de aanvallen niet zo waren toegenomen, was dit boek er niet gekomen. Maar toen ik eenmaal de diagnose chronische migraine had gekregen, en de weinige medicatie die bij sommigen deels aanslaat mij niet hielp, besloot ik zelf op onderzoek uit te gaan. Ik wilde de ziekte begrijpen en snappen waarom mijn dokters me niet konden genezen.

Ik ben dan wel geen arts maar een wetenschappelijke analyse kan ik volgen, statistiek is een universele taal, en de veelgebruikte evaluatiemethode van RCT's (*Randomized Controlled Trials*, oftewel een vergelijking tussen twee willekeurig verdeelde groepen waarvan er eentje een middel krijgt en de ander een placebo) wordt tegenwoordig ook in de economische wetenschap toegepast. Ik moest me wel flink inlezen in de anatomie van het brein, het zenuwstelsel en hormonale processen en natuurlijk ook in medische terminologie, maar daar worstelde ik me zo goed en kwaad als het ging doorheen.

Ik merkte al snel dat het een voordeel was dat ik geen standaard-econoom ben. Als student al slikte ik de theorie die toen, en nog steeds, de leerboeken domineerde niet voor zoete koek. Inmiddels is er een internationale beweging van economiestudenten die realistischer economie-onderwijs eist. Ik ben met veel plezier adviserend lid van het bestuur van de Nederlandse tak van *Rethinking Economics*.ⁱⁱ En ik heb in 2015 een leerboek gepubliceerd dat in gelijke mate aandacht geeft aan vier economische theorieën in plaats van vrijwel uitsluitend aan maar één theorie.ⁱⁱⁱ De gratis onlinecursus die ik een jaar later heb gemaakt op basis van dat boek heeft inmiddels meer dan 12.500 deelnemers.^{iv} Het was wel zwaar. Ik heb 75 video's opgenomen in de studio van de universiteit en de vermoeidheid en migrainesporen zijn op sommige filmpjes goed zichtbaar. Maar ik wilde studenten van nu de mogelijkheid geven om kennis te nemen van de diversiteit aan economische inzichten op standaardvraagstukken, met name meer realistische perspectieven dan die van de dominante theorie.

Toen ik zelf student was vond ik de colleges micro-economie, waarin we theoretische problemen moesten oplossen vanuit de veronderstelling dat iedereen in de economie alleen zijn eigen nut wil maximaliseren, absurd. En de verdediging daarvan door mijn docenten met een cirkelredenering nog absurder. Ze zeiden namelijk dat je inderdaad geen onderscheid kan maken tussen egoïstische en sociale motieven, maar dat dat ook niet hoeft want de uiteindelijke keuze die iemand maakt is het bewijs dat diegene zijn nut maximaliseert – anders zou hij niet rationeel zijn en dan red je het in de economie niet.^v Tja, zo kun je elke keuze wel rationeel noemen. Gelukkig deed ik ook alle keuzevakken ontwikkelingseconomie en daar kwam de econoom, filosoof en latere Nobelprijswinnaar Amartya Sen aan bod. Deze Indiase econoom, die ik later een paar keer zou ontmoeten, bleek er net zo over te denken. Hij

zei eens gekscherend dat mainstream economen het nog volstrekt rationeel zouden vinden als iemand zijn tenen in plakjes zou snijden. Zijn alternatieve theorie, die van de menselijke capaciteiten in plaats van nutsmaximalisatie, sprak mij aan en ik heb veel van hem geleerd. En ook van het werk van andere dwarse economen, zoals bijvoorbeeld John Maynard Keynes, Karl Marx, Joan Robinson en Elinor Ostrom.^{vi} Met die brede theoretische bagage heb ik mijn wetenschappelijk onderzoek opgebouwd. Zo heb ik mijn proefschrift geschreven over een derde economisch domein naast markt en staat – dat van de zorgeconomie – en hoe dit zich verhoudt tot de andere twee domeinen.^{vii} En ik heb een paar jaar geleden een econometrisch weerwoord gegeven aan populistische stemmen die met een ondeugdelijk economisch model trachtten aan te tonen dat landen met meer etnische diversiteit economisch zwakker zouden zijn. Mijn analyse toonde aan dat dat helemaal niet waar is zodra je in je analyse discriminatie van minderheden meeneemt: die variabele blijkt wél een negatief economisch effect te hebben, maar diversiteit op zich niet.^{viii} Toen ik al geplaagd werd door chronische migraine gaf ik nog een TedX-Talk over de *Lehman Sisters Hypothese* waarin ik de giftige bankcultuur besprak die mede verantwoordelijk was voor de financiële crisis van 2008.^{ix} Kortom, ik ben bedreven in het tot vervelens toe stellen van waaromvragen en in het steeds weer uitzoeken, met behulp van harde data, hoe iets in elkaar steekt. Dat doe ik deels door inzichten te betrekken vanuit de politicologie, sociologie en psychologie. Die interdisciplinaire skills kwamen mij goed van pas bij mijn zoektocht door de migraineliteratuur. Want er bleek veel breder onderzoek plaats te vinden dan op de gebaande paden van de neurologische literatuur over migraine.

Deze inleiding legt dat uit. Ik verken eerst de stand van zaken in het migraineonderzoek volgens de experts. Vervolgens ga ik in op de medicatie en het medicijnonderzoek en laat ik een parallel zien met de populariteit van RCT's in de economische wetenschap. Daarna bespreek ik alternatieve onderzoeksmethoden, die geschikt zijn om oorzakelijke verbanden op te sporen. En ook daarvan is er een parallel in de economische wetenschap, waardoor de financiële crisis als een migraineaanval van de economie beschouwd kan worden. Tot slot ga ik in op theorieën die zich richten op oorzakelijke verbanden. Want daar ben ik in geïnteresseerd, niet alleen als econoom maar ook als migrainepatiënt. Dit boek is een verslag van mijn bevindingen vanuit die vraagstelling. Tot mijn eigen verrassing heb ik verschillende antwoorden op die vraag gevonden – al zijn ze nog slechts gedeeltelijk en voorlopig, want er moet nog veel meer klinisch onderzoek naar gedaan worden. Maar niet alleen op de gebaande paden, want die hebben tot nu bijzonder weinig opgeleverd voor de patiënt.

De stand van zaken van het migraineonderzoek

Neurologen weten nog steeds weinig over migraine, geeft de bekende Nederlandse hoogleraar neurologie en migraine-expert Michel Ferrari van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) toe. In het boek dat hij onlangs schreef met collega Joost Haan over de stand van zaken van het migraineonderzoek anno 2018 geeft hij aan dat zijn vakgebied nog steeds de oorzaak niet achterhaald heeft en ook nog steeds geen doeltreffend medicijn heeft kunnen ontwikkelen.^x Opvallend is dat het boek deels voortbouwt op de rol van prikkeling van het zenuwstelsel, zoals eerdere neurologen dat hebben beschreven, maar ook dat het boek de rol van stress en stressoren bagatelliseert. Zo gaat het boek wel in op menstruele migraine en erkent het de rol van hormonen daarin, maar ziet het geen oorzakelijk verband. Evenmin zien de auteurs een oorzakelijk verband met stress door oververmoeidheid, uitputting en overmatige inspanning. In een onderzoekje onder slechts 17 migrainepatiënten heeft Ferrari met enkele collega's de relatie tussen een stressvolle gebeurtenis en een aanval bekeken en

geconcludeerd dat stress geen trigger van een aanval is.^{xi} Maar stress als langetermijnoorzaak – via chronische stress – hebben ze niet onderzocht. En juist dat bleek in mijn zoektocht een cruciale factor.

De prikkeldrempeltheorie stelt dat, bij een erfelijke aanleg voor migraine, prikkels kunnen leiden tot een aanval indien de prikkeldrempel laag is. Deze theorie stelt dus dat migraine het gevolg is van een combinatie van twee factoren: prikkels en de prikkeldrempel. Dat betekent dat veel prikkels tot een aanval kunnen leiden, maar ook dat een tijdelijke verlaging van de prikkeldrempel ertoe kan leiden dat prikkels die onder normale omstandigheden niet in een aanval resulteren dat bij zo'n lage drempel wel doen. Maar dit is een beschrijvende theorie en nog geen verklarende theorie: want om welke prikkels gaat het en wat is die drempel?

Ferrari en Haan noemen enkele factoren waardoor de prikkeldrempel tijdelijk verlaagd kan zijn: daling van de oestrogenspiegel, extreme vermoeidheid, ontspanning na stress, cafeïne, en te veel pijnstillers en migrainemedicijnen. Stress wordt hooguit als oorzaak gezien van spanningshoofdpijn, maar niet van migraine: “Stress verergert elke klacht”^{xii} zeggen ze stellig. Iets anders dat opvalt is dat zij voeding niet noemen als mogelijke prikkel. Sterker nog, ze vinden het idee dat voeding migraine zou kunnen veroorzaken een vooroordeel. “Aangezien nog nooit in deugdelijk wetenschappelijk onderzoek aangetoond is dat bepaald voedsel aanleiding geeft tot migraineaanvallen en dat een bepaald dieet het optreden van migraineaanvallen kan voorkomen, is dieet houden dus voor bijna alle migrainepatiënten zinloos en uit oogpunt van levensplezier ook doodzonde.”^{xiii} Toen ik later mijn behandelend arts in het LUMC – collega van Ferrari en Haan – ernaar vroeg zei ze dat ze een onderzoek naar migraine en wijn hadden gedaan maar dat daar geen duidelijk verband uit naar voren kwam. Toen ik vroeg of ze wel hadden gekeken naar het sulfietgehalte in de wijn antwoordde ze ontkennend: ze bleek niet te weten dat dat nu juist het stofje is dat weleens de boosdoener kan zijn.^{xiv}

Ferrari en Haan erkennen wel dat er bij migraine sprake is van een samenspel van factoren, van erfelijke aanleg en omgevingsfactoren tot de interactie van deels nog onbekende lichaamsfactoren met omgevingsfactoren. Maar ze zoeken genezing niet in het beperken van overprikkeling. Zij vinden het “ondoenlijk en onpraktisch om al deze overal en continu aanwezige specifieke prikkels consequent te vermijden. Beter en realistischer is het om te pogen de prikkeldrempel (met medicijnen) te verhogen, net zoals bij epilepsie gebeurt.”^{xv}

Voorlopig moeten we het doen met de medicatie die beschikbaar is en dat zijn allemaal middelen die zich beperken tot symptoombestrijding, geven ze zelf toe. Ferrari en Haan noemen pijnstillers als de beste remedie. Pas als dat niet helpt zouden patiënten een van de zeven triptanen kunnen nemen om een aanval af te kappen. Tot slot zouden preventieve medicijnen overwogen kunnen worden, zeggen beide heren, waarbij ze net als neurologen in de jaren zeventig en tachtig al wisten bètablokkers en epilepsiemedicatie noemen. Tot slot kondigen ze in hun boek een nieuw middel aan dat een paar maanden later werd goedgekeurd voor toelating op de Nederlandse markt onder de merknaam erenumab. Het betreft een maandelijks injectie die mede in Leiden werd getest. Maar, zo geven de auteurs toe, dit middel volgt net als de andere middelen tegen migraine de 50/50-regel: het helpt bij ongeveer 50% van de patiënten en vermindert dan het aantal aanvallen met zo'n 50%.

Bij chronische migraine raden ze aan om drie maanden met alle migrainemedicatie en pijnstillers te stoppen. Daar zijn ze heel stellig in: “Stoppen en afkicken is de enige remedie.”^{xvi} Maar ze noemen geen wetenschappelijke literatuur die dit onderbouwt. Wel zeggen ze dat op basis van hun ervaring ongeveer de helft van de patiënten minder vaak migraine krijgt en terugvalt van chronische naar episodische migraine (dus van meer naar minder dan 15 dagen per maand).^{xvii} En dat ze moeten voorkomen wederom verslaafd te raken door niet vaker dan viermaal per maand medicatie te nemen.^{xviii}

Sumatriptan werkt – maar waarom eigenlijk?

Sumatriptan is een van de zeven triptanen die aanvallen afkappen, naast onder andere Maxalt en Relpax. Het middel is al ruim twintig jaar op de markt – eerst onder de merknaam Imigran. Hoewel het niet voor alle patiënten werkt en het een aanval niet compleet laat verdwijnen werkt het wonderbaarlijk goed in vergelijking tot pijnstillers. Maar neurologen weten eigenlijk niet goed waarom het werkt. Dat komt natuurlijk vooral doordat de ziekte zelf nog niet goed begrepen wordt.

Wat doet sumatriptan? Een grote overzichtsstudie van het onafhankelijke Cochrane-netwerk voor gezondheidszorg op basis van bewezen effectiviteit^{xxix} vat het handig samen.^{xx} Het heeft de informatie geanalyseerd van studies met in totaal ruim 50.000 migrainepatiënten. Het gebruik van het medicijn is bedoeld voor de behandeling van een acute aanval en kapt dan die aanval af, waarbij de klachten grotendeels of geheel verdwijnen. De actieve stof in sumatriptan is serotonine, een neurotransmitter, ook wel afgekort tot 5-HT (hydroxytryptamine). Serotonine heeft invloed op het geheugen, de stemming, emoties en de verwerking van pijnprikkels. Serotonine staat ook bekend als feelgoodstofje en is in een iets andere variant te vinden in sommige harddrugs, zoals lsd en paddo's.^{xxi} Maar de bijwerkingen van de sumatriptan-variant zijn beperkt, terwijl de hallucinaties van de harddrugs niet handig zijn als je net les staat te geven of autorijdt. De overeenkomst is dat beide varianten van serotonine doorgaans een positief gevoel geven. Dat verklaart misschien waarom ik juist vlak voor een aanval merk dat mijn humeur plotseling daalt. Alsof er een grijze deken over me neervalt. Ik ben heel benieuwd of dat te maken heeft met een plotselinge serotoninedip voorafgaand aan een aanval en wat die dip veroorzaakt.

Er zijn trouwens drie mogelijke redenen voor het effect van de serotonineboost op een migraineaanval, legt hetzelfde overzichtartikel uit. Ten eerste dat het leidt tot vaatvernauwing van door een migraineaanval verwijde bloedvaten in het hersenvlies. Ten tweede dat het vaatverwijding tegengaat in de nervus trigeminus – de zenuw die naar het voorhoofd loopt. Die vertakt zich in drieën: naar het midden van het voorhoofd en naar elke slaap. Dat zou ook verklaren waarom migraine meestal eenzijdig is. Ten derde een vermindering van het pijnsignaal in dezelfde zenuw. Maar de studie zegt niets over de werking van sumatriptan op de drie mechanismen. Er gaapt dus nog een groot gat tussen de theorie van een migraineaanval enerzijds en de praktijk van medicatie anderzijds.

De geschiedenis van de ontdekking van sumatriptan en verwante triptanen gaat terug tot de jaren zestig van de vorige eeuw, en wordt samengevat in een artikel van het tijdschrift *Headache* van de Amerikaanse Hoofdpijnvereniging.^{xxii} De start was de ontdekking van serotoninetekort in het bloed van migrainepatiënten tijdens een aanval. Omdat men al wist dat serotonine vaatvernauwend werkt bedachten de onderzoekers dat serotonine zou moeten helpen om de vaatverwijding in het hersenvlies tegen te gaan. En dat daardoor de voorhoofdszenuw geen prikkel meer krijgt. Probleem was echter dat het weliswaar leek te helpen maar dat een algemene serotoninetoediening voor allerlei andere klachten zorgde. Een onderzoeksteam van het farmaceutische bedrijf Glaxo ontdekte vervolgens dat de activatie van twee specifieke serotoninereceptoren alleen werken op de bloedvaten in de schedel en niet daarbuiten. Dat scheelt een hoop bijeffecten. Vervolgens werden twee nieuwe serotonineagonisten ontwikkeld die precies op die receptoren pasten (5-HT_{1B} en 5-HT_{1D}).^{xxiii} Dat werd het middel sumatriptan, dat de serotonine precies liet werken waar dat moest, namelijk op de bloedvaten in het hersenvlies.

Interessant is dat veel later door een team van het LUMC is aangetoond dat de eerste hypothese over het mechanisme van sumatriptan niet klopt. Zo'n 25 jaar na de introductie

van sumatriptan blijkt dat er helemaal geen sprake is van vaatverwijding in het hersenvlies bij een migraineaanval. En dus dat de vaatvernauwende werking van serotonine niet de reden is dat het tegen migraine werkt.^{xxiv} Maar het helpt wel. Dus blijven de twee andere verklaringen over: het vermindert vaatvernauwing in de voorhoofdszenuw of het vermindert de pijn prikkel in die zenuw.

Intussen is het middel erenumab ontwikkeld, dat eveneens vaatverwijding in het hoofd tegengaat en, net als sumatriptan, een ontstekingsremmer is voor de voorhoofdszenuw. Het werkt door een antagonist van een receptor: het activeert niet, zoals sumatriptan, maar blokkeert juist. De website van het onafhankelijke orgaan Pharma Selecta, dat apothekers adviseert over geneesmiddelen, legt het goed uit.^{xxv} Het werkzame middel is een neuropeptide die het eiwit genaamd CGRP (*Calcitonin-gene related peptide*) blokkeert. Dat eiwit is betrokken bij vaatverwijding en een ontstekingsreactie in de hersenvliezen en de voorhoofdszenuw. En net als bij sumatriptan is dit middel ontdekt na vaststelling van een afwijking in het bloed van patiënten tijdens een migraineaanval: in dit geval een toename van de CGRP-spiegel in het bloed. Erenumab grijpt dus net als sumatriptan pas laat in op het migraineproces, als de aanval al lang en breed begonnen is. Het grote voordeel van erenumab is dat het eiwit steeds voor een maand lang geblokkeerd kan worden door middel van een injectie. Daarom is dit middel niet alleen gericht op het stoppen van een aanval maar ook op het voorkomen ervan. Het werkt zoals de onderzoekers naar het middel – onder wie de Leidse hoogleraar Michel Ferrari – zelf zeggen voor ongeveer de helft van de patiënten en dan voor ongeveer de helft van de aanvallen. Kortom, deze eiwitremmer kan voor veel patiënten een hele verbetering betekenen, maar het neemt de oorzaak van migraine niet weg. Bovendien is het duur en wordt het vooralsnog niet door ziektekostenverzekeraars vergoed.^{xxvi}

Medisch onderzoek naar medicijnen

Wat duidelijk werd bij de bespreking van de ontwikkeling van sumatriptan en erenumab, is dat het medicijnonderzoek niet begon vanuit een theorie maar vanuit een waarneembare afwijking in het bloed van patiënten tijdens een migraineaanval. Er werd dus gezocht naar een aanknopingspunt in concreet waarneembare en meetbare symptomen tijdens een aanval en niet geredeneerd vanuit mogelijke oorzaken. Het is dus niet zo gek dat er medicijnen op de markt komen die vooral symptomen bestrijden.

Klinisch onderzoek: medicijntesten op mensen

Sumatriptan en erenumab zijn, net als elk medicijn, uitvoerig getest. Eerst op dieren, daarna op mensen in de klinische fase van medicijnonderzoek. In fase I van het klinisch onderzoek gaat het om een klein aantal vrijwilligers en meestal alleen in academische ziekenhuizen en worden zowel de werking als bijwerkingen onderzocht. In fase II wordt een iets grotere groep onderzocht, in dit geval patiënten, en vaak in een samenwerking tussen academische ziekenhuizen en de farmaceutische industrie. Pas als daaruit blijkt dat het middel potentieel effectief is en weinig directe bijwerkingen heeft start fase III. Daarin worden grote groepen patiënten betrokken, vaak in meerdere landen. Dat is kostbaar en wordt daarom voor een belangrijk deel gefinancierd door de farmaceutische industrie. In deze fase zijn de deelnemers zo homogeen mogelijk, want dat maakt de werking, effectiviteit en bijwerkingen makkelijk te interpreteren. Nadeel is natuurlijk dat het middel dan niet getest wordt voor de variëteit die onder de werkelijke patiëntenpopulatie kan heersen: jong en oud, vrouw en man, en met of zonder andere ziektes en overige medicatie. Er wordt dus eigenlijk getest op een ideale patiëntengroep. Dick Bijl, oud-huisarts en oprichter van de kritische online nieuwsbrief *Het Geneesmiddelenbulletin*^{xxvii} zegt daarom in zijn boek *Het pillenprobleem*: “De

onderzoeksresultaten zijn hierdoor meestal niet representatief voor de bevolking als geheel en hebben slechts een beperkte geldigheid. Als regel geven ze een vertekend en te positief beeld.”^{xxviii}

Pas in Fase IV van het klinisch onderzoek wordt een brede groep patiënten betrokken, met name door de fabrikant van het middel. En pas in die fase komen langetermijneffecten aan het licht, mits die fase lang genoeg duurt. Voor sumatriptan is bij artsen bekend dat frequent gebruik tot meer aanvallen leidt. Ikzelf hoorde dat pas in 2016. Mijn huisarts heeft het me nooit verteld. Toch blijkt het bij onderzoekers al veel langer bekend te zijn.^{xxix} Waarom migraine een bijwerking van een migrainemedicijn is, dat is nog volstrekt onduidelijk. Beetje onhandig is het wel. Want het leidt natuurlijk tot een vicieuze cirkel, zoals ikzelf heb ondervonden. Frappant is dat op de website van Rxisk.org, een onafhankelijk netwerk van wetenschappers die onderzoek doen naar schadelijke bijwerkingen van medicijnen, bij sumatriptan door patiënten zelf migraine ruim 1500 keer genoemd is als bijwerking.^{xxx}

Volgens Dick Bijl is fase IV van het klinische onderzoek eigenlijk al de start van de marketingcampagne van een medicijn. Huisartsen en specialisten krijgen trouwens vaak een financiële vergoeding van producenten als ze hun patiënten voor deze fase aanmelden, en zo zijn ze meteen vertrouwd met het voorschrijven van het middel, weet Bijl uit ervaring. Ik heb zelf eens, zonder dat ik wist van het verschil tussen de fases van klinisch onderzoek, als patiënt meegedaan aan zo’n test van een medicijn. Ik vermoed nu dat het om fase IV ging want er werd niet gesproken over een placebo of een bestaand werkzaam alternatief en ik hoefde evenmin vragenlijsten in te vullen. De vraag kwam van mijn huisarts, die me een glanzend foldertje van een farmaceutisch bedrijf meegaf. Ik deed mee – want als je zelf onderzoeker bent weet je hoe lastig het soms is om voldoende respondenten te vinden. Het ging om een anticonceptiepil die tevens zou beschermen tegen kanker. Dat leek me een nobele uitvinding en hoewel ik geen groot fan van de pil ben was het toch wel handig zo pas na de geboorte van mijn eerste kind. Maar ik werd toch zwanger. Een goede vriendin van mij ook. En een vriendin van haar ook ... De proef werd al snel gestopt en we kregen allemaal een gratis abortus aangeboden door de gynaecoloog die het onderzoek begeleidde. Dat begeleiden deed hij trouwens niet in het ziekenhuis maar vanuit een mooi pand aan de chique Parklaan in Rotterdam. Ik bedankte voor het aanbod en kreeg een prachtige dochter. Voor mij bleek het achteraf de ideale manier om niet eindeloos te wikken en wegen wat het beste moment zou zijn om een tweede kind te krijgen.

Randomized Controlled Trials (RCT’s)

Het medicijnonderzoek in fase III vindt doorgaans plaats via de methode van gerandomiseerd dubbelblind onderzoek, oftewel RCT’s. Daarin wordt gebruikgemaakt van een aselecte steekproef van patiënten. Dat wil zeggen dat de deelnemers geheel willekeurig over twee groepen worden verdeeld en dat zowel de onderzoekers als de deelnemers niet weten wie het echte middel krijgt en wie een placebo. Dat weet alleen degene die de administratie bijhoudt. De ene groep krijgt dus het werkzame middel en de andere groep een placebo of het tot dan toe gebruikte standaardmiddel (dat laatste is bijvoorbeeld handig bij onderzoek naar een nieuw anticonceptiemiddel). Het grote voordeel van deze methode is dat niemand, bewust of onbewust, de werking van het middel kan beïnvloeden. En dat is natuurlijk cruciaal voor de betrouwbaarheid van de uitkomsten van geneesmiddelenonderzoek. Het voordeel van RCT’s is duidelijk: ze geven een zo zuiver mogelijke meting van de effectiviteit van een middel. Of iets wetenschappelijker geformuleerd: met RCT’s kan een oorzakelijk verband gelegd worden tussen middel en effect.

Maar er zijn ook nadelen. Daar wordt steeds meer onderzoek naar gedaan en dan blijken alternatieve methoden soms even goed of zelfs beter te zijn om een goedwerkende

behandeling te vinden. Ik kom later uitgebreid op de nadelen van RCT's terug. Ik zal eerst samenvatten hoe erenumab getest is – de fase III-onderzoeken zijn namelijk pas in 2018 afgerond dus het gaat hier om zeer recent onderzoek. Het is representatief voor de *state of the art* in medische RCT's. Fase IV is net bezig terwijl het medicijn inmiddels al is goedgekeurd door de autoriteiten in de VS en Europa.

Er zijn drie uitgebreide fase III klinische onderzoeken naar erenumab gedaan en alle drie hebben ze de RCT-methode gevolgd.^{xxxii} Deze studies vonden plaats in verschillende landen en allemaal door teams van zowel wetenschappers als onderzoekers van de farmaceutische industrie. Het onderzoek is ook gefinancierd door die bedrijven: Novartis en Amgen.^{xxxiii} Dit zijn de bedrijven die erenumab (of varianten ervan) produceren en verkopen. De drie grote fase III-onderzoeken zijn volgens de regels van RCT's uitgevoerd bij in totaal 1808 migrainepatiënten gedurende 3 maanden. De patiënten zijn dus willekeurig over twee groepen verdeeld, waarvan een groep maandelijks erenumab-injecties kreeg en de andere groep nepinjecties. Niet iedereen die wilde meedoen mocht dat. Er waren leeftijdsgrenzen en men moest verder gezond zijn (er is een hele lijst met klachten, medicijngebruik en medische ingrepen waarmee je niet mag meedoen). Alle drie de onderzoeken hebben een grote meerderheid aan vrouwelijke deelnemers (81-85%), hetgeen valt te verklaren uit de patiëntenpopulatie waaruit de deelnemers geselecteerd zijn. De RCT's zijn dus representatief voor de oververtegenwoordiging van vrouwen onder migrainepatiënten.

Maar er is niet geselecteerd op de factor waarvan bekend is dat die de zwaarste migraines veroorzaakt, namelijk menstruatie. Oftewel, de steekproef voor het testen van erenumab is niet opgedeeld naar vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare periode. Zo weten we niet of het middel ook helpt bij een van de ernstigste vormen van migraine. Bovendien kan de keuze voor een willekeurige steekproef onder verder gezonde migrainepatiënten betekenen dat erenumab vooral of uitsluitend werkt bij lichtere vormen van migraine. Of bij mensen die doorgaans een korte aanval hebben in plaats van aanvallen van twee of drie dagen. De resultaten van de RCT's zeggen hier niets over, want alleen het verschil tussen de gemiddelde effecten in de twee groepen telt. Hoe de resultaten per groep verdeeld zijn, dat analyseren RCT's niet. Dus het is ook niet bekend of er misschien maar een paar patiënten zijn die veel baat hebben bij het middel terwijl de grote meerderheid vrijwel geen enkel effect merkt. Tot slot erkennen de onderzoekers van de drie *trials* dat de langetermijneffecten van het gebruik van erenumab niet bekend zijn.^{xxxiii}

RCT's in de economie

Ondanks de bekende beperkingen van RCT's bij geneesmiddelenonderzoek zijn ze de afgelopen tien jaar razend populair geworden in heel andere vakgebieden. Al een eeuw geleden werd de methode gebruikt bij landbouwstudies om uit te vinden welk type zaad, bemesting of bestrijdingsmiddel tot de hoogste opbrengsten per hectare leidt. Land werd daarvoor in willekeurige stukken verdeeld, waarbij sommige velden wel de nieuwe behandeling kregen en andere velden niet. Maar wat vandaag de dag vaak vergeten wordt is dat de onderzoeker – die zichzelf consequent “student” noemt – die deze methode al in 1926 uitvoerig toepaste en beschreef, er al gauw achter kwam dat de onderzoeksresultaten betrouwbaarder waren als hij de grond niet willekeurig verdeelde in twee groepen maar juist verdeelde op basis van bodemvruchtbaarheid.^{xxxiv} Want, zo vond hij, het is te verwachten dat de vruchtbaarste gronden de hoogste opbrengsten zullen hebben. Dus moest je daar rekening mee houden. Hij werkte trouwens voor bierbrouwerij Guinness, die hem betaalde om de gerst te vinden die de hoogste bieropbrengst zou leveren. En dat lukte ook, juist door de proefvelden niet willekeurig te verdelen maar beide groepen evenveel vruchtbare grond te geven. Hij bewees dus al in 1926 dat het gebruik van zulke gestratificeerde steekproeven, in

plaats van aselechte steekproeven, tot betrouwbaardere resultaten leidde over het verschil tussen standaardzaad en nieuw gerstzaad. En inderdaad, de brouwerij was er erg blij mee want zo werd het beste gerst gevonden voor het beroemde Ierse bier.

Desondanks worden tegenwoordig steeds vaker RCT's uitgevoerd. Sinds een jaar of tien zijn RCT's zelfs uitermate populair in de economische wetenschap en is de Nobelprijs voor de Economie in 2019 door de Zweedse centrale bank uitgereikt aan drie economen voor hun RCT-onderzoek.^{xxxv} Maar er is inmiddels een debat gaande onder economen over de wenselijkheid van RCT's, vooral in ontwikkelingslanden. Een bekende Wereldbankeconoom stelt daarom dat RCT's ongeschikt zijn voor armoedebestrijding omdat ze maar één concreet en heel beperkt beleidsinstrument per keer kunnen onderzoeken, en daarmee uit het oog verliezen dat armoede een complex en dynamisch probleem is waarbij verschillende factoren met elkaar samenhangen.^{xxxvi}

Angus Deaton, een eerdere winnaar van dezelfde prijs, heeft de nadelen van RCT's eens goed op een rijtje gezet.^{xxxvii} Het grootste probleem is dat er geen theorie gebruikt wordt om een hypothese van af te leiden. En zonder theorie kom je niet achter relaties tussen variabelen en het mechanisme dat een bepaald effect veroorzaakt, behalve als dat al erg voor de hand ligt. Maar dan is een grootschalige en dure RCT overbodig. Wat RCT's in de economie doen is meten of een simpel afgebakend kortetermijnbeleidsinstrument effect heeft op een gewenste concrete uitkomstvariabele. Zo heeft een onderzoek onder 19.000 schoolkinderen op het Chinese platteland uitgewezen dat kinderen die bijziend zijn betere onderwijsresultaten behalen als ze een bril krijgen in vergelijking tot bijziende kinderen die geen bril krijgen.^{xxxviii} Behalve dat je je kunt afvragen of daar zo'n duur onderzoek in diverse uithoeken van China voor nodig is kun je ook de vraag stellen of het wel ethisch verantwoord is om bijna tienduizend bijziende schoolkinderen een heel schooljaar lang een bril te onthouden terwijl klasgenootjes wel een bril krijgen. Van het geld dat in het onderzoek werd gestoken hadden alle andere kinderen ook een lowbudgetbrilletje kunnen krijgen.

Een ander probleem met RCT's is dat alleen het gemiddelde verschil tussen twee groepen wordt gemeten maar niet de verdeling van de resultaten binnen elke groep. Het kan dus best zo zijn dat er bij de groep met het beleidsinstrument slechts een paar mensen zijn bij wie dat goed aanslaat terwijl dat bij de meerderheid van die groep niet zo is. En dan heb je nog het statistische probleem van de standaardfout die meet of de twee groepen wel hetzelfde zijn. RCT's gaan er simpelweg van uit dat de standaardfout nul is en de twee groepen dus evenwichtig verdeeld zijn. Maar dat weet je eigenlijk niet zeker. Dan zijn de uitkomsten van de proef onbetrouwbaar. Zoals "student" al ondervond: je kunt maar beter rekening houden met zulke factoren in de verdeling van de twee groepen.

De veronderstelling van een standaardfout van nul gaat pas op als je een RCT vele malen herhaalt en vervolgens het gemiddelde berekent van alle gemiddelde resultaten per RCT. Maar dat wordt zelden gedaan (de Chinese brillenstudie is een uitzondering) en zou ook erg kostbaar en tijdrovend zijn. Het is dus wetenschappelijk gezien verstandiger om geen aselechte steekproef te doen, maar daarmee ondergraaf je het hele idee van gerandomiseerd dubbelblind onderzoek. Dan is de steekproef niet meer willekeurig en heb je toch echt een theorie nodig. Want je moet een idee hebben van wat de relevante kenmerken zijn die de resultaten zouden kunnen beïnvloeden. Alles bij elkaar is ontwikkelingseconoom Angus Deaton sceptisch over het nut van RCT's voor de analyse van complexe problemen als armoede en economische ontwikkeling. Maar net zo goed over de veelal kritiekloze toepassing van RCT's in de geneeskunde. Wetenschap beoefenen zonder theorie wordt dan zoiets als door de woestijn trekken zonder navigatie. En soms leidt dat tot serieuze ethische problemen, zo heeft een collega van mij onlangs aangetoond in een studie naar het verband tussen de prikpil en hiv-besmettingen in Afrika.^{xxxix} Een laatste probleem bij RCT's in de economie is dat zowel de uitvoerders als de testpersonen wel degelijk weten of het om een

placebo gaat (wel of geen beleidsmaatregel). Je kunt tenslotte niet net doen alsof je de kinderen met bril geen bril hebt gegeven. Maar dan wordt niet meer aan de vereiste voldaan dat RCT-onderzoek dubbelblind moet zijn ...

Het gevolg van al deze tekortkomingen van RCT's is dat ze niet doen wat wetenschappers beloven, namelijk een betrouwbaar oorzakelijk verband aantonen van de werking van een interventie en dat ook nog zonder enige ethische tekortkomingen. Voor geneeskunde, waar RCT's vandaan komen, heeft John Ioannidis, een vooraanstaande hoogleraar van Stanford University, ze onlangs zelfs bestempeld als een enorme verspilling van tijd en menskracht. Hij concludeert dat er sterk bewijs is dat niet alle uitkomsten gerapporteerd worden, dat veel uitkomsten gemanipuleerd worden, dat ze vaak rooskleurig worden voorgesteld en dat de nadelige gevolgen van het geteste medicijn veel minder aandacht krijgen dan de voordelen.^{x1}

Zijn er dan alternatieve methoden voor RCT's? Jazeker, zowel in de economie als in de geneeskunde. Want hoewel de problemen met deze methode het grootst zijn buiten het geneesmiddelenonderzoek zijn ze ook daar aanwezig, zoals mijn bespreking van het klinisch onderzoek naar erenumab heeft laten zien.

Alternatieven voor RCT's

De meeste alternatieven voor RCT's gaan uit van een theorie. Een theorie kun je zien als een verklaring van *hoe* iets in elkaar zit en *waarom* dat zo is. Vervolgens kun je een model maken om een theorie te toetsen aan de werkelijkheid, waarvoor je variabelen moet gaan definiëren en data verzamelen en analyseren. Zo'n empirische analyse kan kwantitatief, met behulp van statistiek, of kwalitatief, bijvoorbeeld met interviews of casestudies. In de economische wetenschap domineert het kwantitatieve onderzoek en hebben we sinds jaar en dag de econometrie. Dat is een uitwerking van statistiek specifiek voor economische vraagstukken, waarin we hypothesen toetsen vanuit een economische theorie. Die theorie bevat een idee over causaliteit, een oorzakelijk verband tussen variabelen.

Kortom, in de econometrie toetsen we een hypothese die afgeleid wordt van een theorie en die kan een eenvoudige causaliteit (oorzaak) betreffen of een complexe. En dan vinden we hetzij steun voor een hypothese of niet – in dat laatste geval verwerpen we de hypothese. En daarmee is er minder steun voor de onderliggende theorie. Bewijs is een groot woord want we beseffen allemaal dat geen enkele toets waterdicht is, daar is de economische werkelijkheid veel te complex voor.

Het toetsen van hypothesen doen we meestal met regressieanalyses. Die meten een statistisch verband tussen een uitkomstvariabele en een aantal verklarende variabelen. Maar we voegen andere variabelen toe die de uitkomsten ook kunnen beïnvloeden – die noemen we controlevariabelen. Je kunt dit vergelijken met het stratificeren van steekproeven zoals “student” dat deed voor Guinness. Tegenwoordig gebruiken we daarnaast steeds meer geavanceerde technieken om de uitkomst zo betrouwbaar mogelijk te laten zijn. Je wilt namelijk weten of er wel een echt verband bestaat of dat er alleen een toevallige samenhang optreedt.

In de brillen-RCT in China werd geen rekening gehouden met controlevariabelen.^{xli} Dat was onverstandig, want achteraf bleek dat goedopgeleide ouders vaker wilden dat hun kind een bril kreeg nadat vastgesteld was dat het bijziend was dan minder goed opgeleide ouders, en vooral als het om een jongen ging. Arme kinderen en meisjes kregen daardoor minder vaak een bril. En een deel van de goedopgeleide ouders besloot om zelf een bril aan te schaffen voor hun kind als het in de “onbehandelde” groep terechtkwam. Of ze eisten een bril

van de scholen (die allemaal een som geld hadden gekregen als beloning voor deelname aan de RCT) en sommige scholen gaven die brillen dan. Kortom, een RCT uitvoeren over brillen en schoolprestaties zonder enige theoretische kennis van onderliggende mechanismen over onderwijscontext, de rol van ouders en opleiding van ouders, de achterstelling van meisjes bij jongens en het effect van wel of geen kennis hebben van het feit dat je kind bijziend is, is niet alleen kortzichtig maar ook onwetenschappelijk.

We hebben een theorie nodig om de werkelijkheid te kunnen begrijpen en om deze effectief te kunnen beïnvloeden. En daar waar we nog geen volledige theorie hebben, zouden we moeten proberen om de bestaande stukjes theorie tot een groter geheel samen te voegen met behulp van intuïtieve hypothesen. Ook daarvoor kunnen we econometrie gebruiken, maar dan noemen we het exploratief onderzoek. In feite reizen we dan door de woestijn met een gebrekkige kaart. Alleen waar we helemaal geen theorie hebben, als we echt geen flauw benul hebben van hoe iets in elkaar steekt, zou een RCT geschikt kunnen zijn. Gewoon door maar iets te proberen op basis van een klein beetje informatie, bijvoorbeeld uit het bloed van een klein aantal migrainepatiënten tijdens een aanval. Maar de uitkomsten van zo'n RCT zijn dan niet meer dan een aanduiding van een richting voor nader onderzoek en zeggen niets over oorzaken en mechanismen.

Ook in de geneeskunde bestaan goede alternatieven voor RCT's en die leveren vaak veel meer informatie op en over een langere periode, waardoor er kennis ontstaat over de mechanismen achter meetbare variabelen. Zo is er in ons land de beroemde ERGO-studie, die sinds 1990 ruim 9.000 inwoners van 45 jaar en ouder van de Rotterdamse wijk Ommoord volgt.^{xliii} Daar komen steeds weer nieuwe inzichten uit voort, met name over de relatie tussen leefstijl (denk aan roken en overgewicht) en ernstige ziekten zoals kanker en hart- en vaatziekten. Onlangs rapporteerde het ERGO-team dat de Rotterdammers die gezond leefden zes jaar langer leefden en twee jaar korter te lijden hadden onder een ernstige ziekte dan hun medewijkbewoners met een ongezonde leefstijl.^{xliiii} De methode van een volgstudie is natuurlijk kostbaar maar levert, in tegenstelling tot RCT's, veel meer informatie op, voor een grote groep mensen, en voor heel veel factoren, over een lange periode. Juist door die tijdsdimensie en controlevariabelen, die in een RCT afwezig zijn, kan causaliteit aannemelijk gemaakt worden.

Ondanks de goede alternatieven voor *Randomized Controlled Trials* in de geneeskunde en economie worden RCT's de gouden standaard genoemd voor empirisch onderzoek. Maar laten we alsjeblieft niet doen alsof dat veel meer zegt dan dat ze nuttig kunnen zijn onder zeer strikte voorwaarden en in situaties waarin elke kennis over een ziekte of maatschappelijk probleem ontbreekt. Daarbuiten verdienen meestal andere onderzoeksmethoden de voorkeur. En toch is de trend in de richting van meer en niet minder RCT's. De verklaring daarvoor ligt in de tijdgeest van meten is weten. RCT's zijn daarmee eigenlijk een symptoom van een groter probleem dat de wetenschap plaagt, namelijk een verschuiving van verklaren naar meten en van nieuwsgierigheid over oorzaken en onderliggende mechanismen (de *waaromvraag*) naar meten van wat direct waarneembaar is (de *wat-vraag*). De financiële crisis van 2008 was de *wake-up call* voor het gevaar van deze trend in de economische wetenschap. Voor de grote meerderheid van economen, zowel aan universiteiten als in beleidsfuncties en bij financiële instellingen, kwam die crisis als een volslagen verrassing. Ze hadden de signalen van de groeiende bubbels in de financiële markten en de huizenmarkt niet gezien. Ze hadden zich blindgestaard op de makkelijk meetbare variabelen van lage rentestand, grote omzet in de derivatenhandel en hoge consumptieve uitgaven. Die cijfers stonden er allemaal goed voor. Een crisis was ondenkbaar. Economen die er anders over dachten – zoals ik – werden uitgelachen of zwartkijkers genoemd.

De financiële crisis als migraineaanval van de economie

Hoe meer ik me verdiepte in migraineonderzoek, des te meer ik overeenkomsten begon te zien tussen de dominante stroming in mijn eigen vakgebied en die in de geneeskunde. Beide vakgebieden worden gedomineerd door het weten-is-metensyndroom. De empirie – de observeerbare werkelijkheid – is leidraad in het onderzoek, niet de theorie. En als er al een theorie is, dan is die niet goed toetsbaar. Bij migraineonderzoek komt dat doordat de prikkeldrempeltheorie de prikkels niet definieert. En in de financiële economie doordat de efficiënte markttheorie ervan uitgaat dat er op vrije financiële markten helemaal geen crises kunnen ontstaan.

De theorie van efficiënte markten

De efficiënte markttheorie gaat ervan uit dat prijsschommelingen op financiële markten – zoals de aandelenbeurs maar ook de huizenmarkt – louter veroorzaakt worden door kleine vergissingen en onduidelijkheden in de informatie van degenen die op die markten handelen – oftewel ruis. De ruis zorgt voor een kortstondige overwaardering of onderwaardering van assets. Er is altijd wel een handelaar die dat doorheeft en gebruikmaakt van de tijdelijke prijsafwijking van de echte marktwaarde. Als bijvoorbeeld het aandeel van een bedrijf ondergewaardeerd is, dan kopen slimme handelaren die dat opmerken grote hoeveelheden aandelen van dat bedrijf waardoor de prijs ervan gaat stijgen. Na een tijdje heeft iedereen door dat de lage prijs een vergissing was en gaan ze ook beleggen in dat bedrijf. Het aandeel stijgt verder en vervolgens verkopen de slimme handelaren, die als eerste doorhadden dat het aandeel ondergewaardeerd was, de aandelen weer. Ze strijken de winst op en tegelijk is de onderwaardering verdwenen: het aandeel staat weer genoteerd tegen de echte waarde van het bedrijf. Dus, zo stelt de theorie, ruis wordt snel weer uit de markt gehaald omdat handelaren rationeel handelen, dat wil zeggen, vanuit hun eigenbelang om winst te maken uit kleine prijsafwijkingen. Arbitrage heet dat.

Als we de ruis in de prijsvorming op financiële markten negeren hou je de echte marktwaarde over, zo zegt de theorie. Die varieert alleen op basis van fundamentele factoren die vraag en aanbod bepalen, zo zegt de theorie. Want dat is rationeel. Dat pensioenfondsen beleggen in aandelen van bedrijven die op lange termijn het meest winstgevend beloven te zijn. En dat mensen huizen kopen om erin te wonen, ze te verbeteren en hopen dat ze ze later met winst kunnen verkopen. Economische groei maakt dit allemaal mogelijk. De efficiënte markttheorie voorspelt dus een gestage groei van de marktwaarde van allerlei assets terwijl arbitrage ervoor zorgt dat de ruis wordt geminimaliseerd en de prijs zo dicht mogelijk bij de echte waarde ligt. Een theorie die te mooi is om waar te zijn.

In 2008 ging het flink mis. Verschillende financiële markten doken pijlsnel naar beneden en de arbitrage kwam tot stilstand. Maar dat kon helemaal niet volgens de efficiënte markttheorie. Natuurlijk ontkenden de aanhangers van die theorie niet dat er een crisis was. Maar ze hielden vol dat er niks mis was met hun theorie. “Hoe kan het toch dat jullie die crisis niet hebben zien aankomen?” vroeg koningin Elizabeth daarom aan economen van de London School of Economics.^{xliv} Het antwoord was kenmerkend voor een theorie die geen oorzaken erkent. “De crisis komt niet vanuit het economisch systeem maar van daarbuiten.” En daar moest Hare Majesteit het mee doen. De crisis was een schok van buiten het systeem, zeiden de meeste economen, met name door de politiek. De overheid had zich misschien nog te veel bemoeid met de markt, zo was een reactie. Of er waren een paar rotte appels onder de bankiers, die frauduleus bezig waren geweest, was een ander antwoord. Wat de schok ook heeft veroorzaakt, de economen van de efficiënte markttheorie bleven vasthouden aan hun

theorie. Dus wat een migraineaanval is voor neurologen is een financiële crisis voor deze economen: ze komen beide onverwacht en schijnbaar uit het niets, doen flink pijn, kunnen lang aanhouden en er is niet veel aan te doen.

En dat is problematisch. Want de maatschappelijke kosten zijn in beide gevallen groot. De financiële crisis van 2008 heeft wereldwijd zoveel schade berokkend dat het de wereldeconomie en het welzijn van miljoenen mensen blijvend heeft aangetast. Miljoenen mensen in de Verenigde Staten zijn hun huis kwijtgeraakt en daarmee ook het beetje vermogen dat ze hadden opgebouwd. Bij ons zijn de schulden van huishoudens alleen maar toegenomen.^{xlv} En de fikse bezuinigingen op de overheidsuitgaven na de redding van de banken hebben vooral de meest kwetsbare sectoren getroffen, zoals de gezondheids- en ouderenzorg en het onderwijs.

Het feit dat de efficiënte markttheorie zo dominant was heeft ervoor gezorgd dat er al jaren geen maatregelen waren genomen om de ernst en impact van zo'n crisis te beperken. Dit wordt geïllustreerd door het verhoor van de toenmalige voorzitter van de Federal Reserve (Fed) – de Amerikaanse centrale bank – door het Amerikaanse Congres in oktober 2008. Alan Greenspan gaf daarin toe dat hij stellig geloofde in die theorie en dat hij daarom de financiële sector zo vrij mogelijk liet. Hij was tegen regulering van de derivatenmarkt, tegen regulering van de enorme hypotheekgroei en vond ook dat banken niets in de weg gelegd mocht worden om steeds groter en machtiger te worden. Greenspan zei tegen het Congres: “Ja, ik heb een tekortkoming ontdekt in het model waarvan ik dacht dat het juist de belangrijke structuur was die beschreef hoe de wereld in elkaar steekt.”^{xlvi} Theorieën zijn dus niet alleen maar leuke denkmodellen op papier, spelerei voor wetenschappers. Verkeerde theorieën kunnen schade toebrengen aan de welvaart en het welzijn van miljoenen mensen. Dat betekent ook dat goede theorieën hard nodig zijn. Ook voor migraine.

Een eenzijdige theorie

De financiële crisis is in drie opzichten illustratief voor de eenzijdigheid van de efficiënte markttheorie en de algemene economische theorie die daaraan ten grondslag ligt. Ten eerste hebben mainstream economen de crisis niet zien aankomen maar werden ook klokkenluiders genegeerd. Zo werd het hoofd risicomanagement van zakenbank Lehman Brothers, Madelyn Antoncic, ontslagen toen ze het bestuur van de bank een jaar voor het faillissement waarschuwde dat de risico's te groot werden. En Robert Schiller, die later een Nobelprijs kreeg, werd weggehoond toen hij de onrustbarende cijfers van de Amerikaanse woningmarkt gebruikte als argument dat een crisis aanstaande was.

Ten tweede hebben de financiële modellen op basis van de efficiënte markttheorie juist de crisis versterkt. Want die modellen gaven automatische aan- en verkoopopdrachten aan handelaren waardoor prijsschommelingen versterkt werden. Opmerkelijk is dat de eerder genoemde Robert Schiller de Nobelprijs deelde met Eugene Fama, die de architect van deze destructieve modellen was. Het is dan ook niet zo gek dat de familie van Alfred Nobel niets met deze pseudo-Nobelprijs, die gefinancierd en uitgereikt wordt door de Zweedse centrale bank, te maken wil hebben.

Ten derde geeft de mainstream economische theorie voorrang aan vrije markten en wordt de overheid vooral gezien als marktverstoring. Daarom kreeg ook in ons land de financiële sector alle ruimte om te groeien totdat het een waterhoofd op onze economie was geworden. Het balanstotaal van de vier grootste banken in ons land is bijna viermaal ons bruto nationaal product. En toen de crisis eenmaal een feit was, en tientallen miljarden uitgegeven waren aan de redding van banken, deed de overheid veel te weinig om de financiële sector te hervormen. Bovendien werd na een aanvankelijke verhoging van de overheidsuitgaven te snel en te lang bezuinigd. Daardoor kwam de economie maar heel langzaam uit het slop.

Een financiële markttheorie die geen crisis kan verklaren en een migrainetheorie die geen migraine kan verklaren – wat zegt dat eigenlijk over de wetenschap? Bestaan er geen andere soorten theorieën die dieper gaan? Of een andere manier van wetenschap bedrijven waar we in de praktijk meer aan hebben? Daar ga ik hieronder op in.

Theorie en causaliteit

In de wetenschapsfilosofie wordt het weten-is-meten syndroom geschaard onder het empirisme.^{xlvii} Dat is de opvatting van wetenschap als de studie van het observeerbare, van feiten die je kunt waarnemen en meten. Het doel van wetenschap in die opvatting is een adequate beschrijving geven van de observeerbare kenmerken van een fenomeen. Het gaat daarbij dus om het *wat* en *hoe*. Daartegenover staat de stroming van het wetenschappelijk realisme. Het doel van wetenschap voor realisten is een adequate verklaring van een fenomeen, niet alleen het *wat* en *hoe* maar vooral ook het *waarom*. Het grote verschil tussen beide benaderingen is dat empiristen niets moeten hebben van niet-waarneembare concepten in wetenschappelijke verklaringen. Ze vinden dat al gauw metafysisch worden en voor je het weet hoor je bij kwakzalvers, ideologen en sterrenwichelaars. Daar hebben ze een punt natuurlijk. Hoe wetenschappelijk verantwoord is het om te beweren naar waarheid te streven en ondertussen begrippen te gebruiken in je theorie waarvan je het bestaan helemaal niet kunt observeren of meten?

De realisten zijn echter niet onder de indruk van deze kritiek. Zij wijzen erop dat er heel wat solide en breed erkende wetenschappelijke verklaringen bestaan die gebruikmaken van niet-observeerbare concepten. Denk aan protonen en het Higgs-deeltje in de natuurkunde. Of simpelweg de zwaartekracht. Of in de psychiatrie het bewustzijn en het onderbewuste. Steeds weer blijken er zulke onzichtbare elementen nodig in een theorie om tot een aannemelijke verklaring van een fenomeen te komen. Denk bijvoorbeeld aan de verklaring van eb en vloed: het heeft een tijd geduurd voordat wetenschappers het erover eens waren dat eb en vloed veroorzaakt worden door de aantrekkingskracht van de maan op de zee. Het klinkt nog steeds een beetje sterrenwichelarij moet ik toegeven – alsof er buitenaardse krachten ons leven hier op aarde bepalen.

Vandaag de dag bestaan beide stromingen – empirisme en realisme – nog steeds in de wetenschap en betwisten ze elkaar. Daarbij zijn de empiristen mateloos populair in de geneeskunde en economie, zoals ik al eerder besprak. Ik ben voorstander van het realisme, dat zal u inmiddels niet verbazen. Niet omdat ik niet geloof in het nut van observaties en beschrijvingen, maar omdat ik die niet ver genoeg vind gaan. Ik verwacht van de wetenschap dat zij niet alleen met een beschrijving komt van de werkelijkheid, maar ook met verklaringen. Natuurlijk ben ik ontzettend blij met de uitvindingen van sumatriptan en erenumab. Hoera voor het empirisme. Maar ik wil ook weten waar migraine door veroorzaakt wordt. Ten eerste om het weten zelf, het inzicht, het begrip. Ten tweede omdat zulk begrip de voorwaarde is om een behandeling te ontwikkelen om de ziekte te genezen.

Causaliteit: oorzakelijke verbanden

Het moet dus ook gaan om causaliteit. In de wetenschapsfilosofie spreken we dan van een efficiënte oorzaak. Dat is een primaire bron van waaruit iets ontstaat. Of preciezer: bij een efficiënte oorzaak is de oorzaak (op zijn minst gedeeltelijk) verantwoordelijk voor het effect en is het effect (op zijn minst gedeeltelijk) afhankelijk van de oorzaak. Bij causaliteit maken we onderscheid tussen lineaire causaliteit en niet-lineaire causaliteit. Bij lineaire causaliteit ligt de bron in het verleden en het gevolg in de toekomst en is de richting van de causaliteit

dus één kant op. Het is een deterministische causaliteit – het verband waar RCT's op gebaseerd zijn. Daar zijn drie varianten van.

Enkelvoudig lineair verband: $A \rightarrow B$

Domino-effect: $A \rightarrow B \rightarrow C$

Relationele oorzaak: $(A + B) \rightarrow C$

Niet-lineaire causaliteit is ingewikkelder. Want daarbij wordt de factor tijd niet meer lineair gevolgd. Er zijn twee varianten van.

Cyclische causaliteit: $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow A$

Wederkerige causaliteit: $A \leftrightarrow B$

En soms is causaliteit nog ingewikkelder. Dan treden een of beide niet-lineaire verbanden, eventueel samen met een relationeel verband of domino-effect, in veelvoud op in een heel netwerk van verbanden. Daarmee betreden we het terrein van de systeemtheorie of complexiteit-theorie.^{xlviii} Er is geen eenduidig tijdspad meer te herkennen van verleden naar toekomst. Met name in sociale systemen kan een toekomst, bijvoorbeeld door de formulering van een gewenst doel, zelfs het heden bepalen. Bijvoorbeeld door de uitvoering van een plan om het doel te halen, zoals een maaltijd bereiden. Natuurlijk veroorzaakt de bereiding de maaltijd in fysieke zin. Maar evenzeer geldt dat het doel van het willen eten van een maaltijd het koken heeft veroorzaakt in termen van bewustzijn, besluitvorming, informatie en coördinatie.

Een ander verschil met lineaire causaliteit is dat er vele oorzaken en gevolgen in een systeem kunnen zijn via onderlinge interactie. Dat kan resulteren in emergentie. Dat wil zeggen dat de interactie tussen onderdelen op een lager niveau van een systeem resulteert in een patroon op een hoger niveau van het systeem, terwijl het hogere niveau op zijn beurt weer effecten heeft op de individuele onderdelen van het systeem. Denk bijvoorbeeld aan het weersysteem met waterdruppels in de lucht op het microniveau en een lagedrukgebied op macroniveau. De interacties in een systeem noemen we feedbackeffecten. Deze kunnen de uitwerking van een oorzaak op een uitkomst versterken (positieve feedback) of dempen (negatieve feedback). Een versterkend effect kan bovendien gevoelig zijn voor kleine veranderingen in de aard of sterkte van de oorzaak, het zogenoemde vlindereffect van complexe systemen.^{xlix} De onderlinge interactie in een complex systeem betekent ook dat een bepaalde uitkomst langs verschillende wegen bereikt kan worden. Een open systeem is niet deterministisch: het kan tot verschillende uitkomsten leiden, en een uitkomst kan langs verschillende routes bereikt worden. Terwijl een gesloten systeem wel deterministisch is, want een lineair verband leidt er nu eenmaal toe dat als je vanuit A vertrekt altijd in B aankomt.

Ik heb het vermoeden dat de oorzaak van migraine wel eens een complex systeem kan zijn. Daarbij vormen de prikkels, hun mogelijke domino-effecten en onderlinge relaties het lagere niveau, en vormt het brein als geheel, of zelfs het hele lichaam, het hogere niveau, en vinden bij een aanval allerlei positieve feedbackeffecten plaats. Dit idee van een zichzelf versterkende causaliteit past goed bij de prikkeldrempeltheorie over migraine. Want in de systeemtheorie wordt ook over een drempel gesproken – het omslagpunt van een systeem, van stabiel naar instabiel. Dit vermoeden lijkt te worden gedeeld door systeemtheoreticus Marten Scheffer, die er samen met natuurkundige Albert van den Berg en migrainearts

Michel Ferrari een voorzichtig exploratief artikel over heeft gepubliceerd.¹ Daarin veronderstelt hij dat een complex systeem goed de plotselinge hoge activiteit van neuronen tijdens een aanval kan beschrijven met behulp van lokale feedbackeffecten – en ook een aanval als een overschrijding van een kritische grens van die neurale activiteit. Tot slot wijzen ze op het kenmerk van een systeem dat het waarschuwingssignalen uitzendt voor het het omslagpunt bereikt heeft – bij migraine zijn dat de aankondigingssignalen die patiënten vaak ervaren.^{li}

De systeemtheorie is trouwens ook toegepast voor de verklaring van financiële crises. De Nederlandse econoom Cars Hommes heeft laten zien dat de crisis van 2008 al drie jaar tevoren waarschuwingssignalen gaf.^{lii} De cijfers van Hommes en zijn medeauteurs geven de klokkenluiders van destijds gelijk. Want de onderlinge schuldrelaties tussen banken vertoonden al vanaf 2005 een steeds grotere afwijking van wat normaal was. En dat reflecteerde de uit de hand gelopen derivatenhandel van pakketjes Amerikaanse hypotheek waar geen handelaar meer wijs uit werd. Als de toezichhouders voortaan zulke cijfers zouden analyseren, zo betogen Hommes en zijn medeauteurs, dan zou wellicht op tijd ingegrepen kunnen worden.^{liii} Zo belangrijk kan dus een theorie zijn: hij kan een crisis mede veroorzaken of juist voorkomen.

Theorieën en wetenschappelijke theorieën

Terug naar de wetenschapsfilosofie. Want lang niet elke theorie die een causaliteit bevat is een wetenschappelijke theorie. Wat dacht u van complottheorieën? Of theorieën over het bestaan van elfjes en kabouters? De filosoof Karl Popper heeft een criterium ontwikkeld waarmee een theorie als wetenschappelijk beschouwd kan worden. Dat criterium heet falsificatie. Dat betekent dat het mogelijk moet zijn om te bewijzen dat een theorie onwaar is. Daarom zijn complottheorieën onwetenschappelijk, want als je ze weerlegt met concrete feiten vinden de complotdenkers wel weer een ander complot achter die feiten. Het is onmogelijk om zo'n theorie te ontcrachten.

Met Poppers criterium in de hand hebben wetenschapsfilosofen al lang en breed de mainstream economische theorie gefileerd, inclusief de daarop gebaseerde efficiënte markttheorie. Er zit namelijk een enorm zwakke plek in die theorie – precies het punt waar ik als student al tegenaan liep.^{liv} Hij kan in feite elk gedrag verklaren, elke keuze beschouwen als het gevolg van nutsmaximalisatie van gegeven voorkeuren. Dus zowel het vergaren van enorme rijkdom uit eigenbelang – uit egoïstische voorkeuren – als het uitdelen van rijkdom aan de armen – uit het nut ontleend aan het warme of zelfvoldane gevoel van goeddoen, of de sociale status die je met Robin Hood-gedrag kunt bereiken, of een plaatsje in de hemel dat je ermee hoopt te verdienen. Kortom, een theorie waarmee je elke uitkomst kunt verklaren is helemaal geen wetenschappelijke theorie, want die is niet falsificeerbaar. Hij voldoet niet aan Poppers criterium van wetenschappelijkheid. Mainstream economen trekken zich hier echter niks van aan en komen met steeds meer gedetailleerde modellen en steeds ingewikkelder empirische analyses over de meest uiteenlopende onderwerpen. Maar een financiële crisis kunnen ze er niet mee verklaren.

Realistische theorieën

Een economische crisistheorie

De eerste die erin slaagde om een financiële crisis te verklaren was de Britse econoom John Maynard Keynes. Hij onderzocht de oorzaken van de crisis die in 1929 losbarstte en in de Verenigde Staten leidde tot miljoenen werklozen, vele faillissementen van banken en bedrijven en daarna nog een heel decennium van economische malaise – de Grote Depressie.

De gevolgen drongen ook door tot Europa. Keynes verklaarde de beurskrach van 1929 uit twee psychologische fenomenen die economisch gedrag beïnvloeden: optimisme/pessimisme en kuddegedrag. Terwijl optimisme beurskoersen opstuwt omdat iedereen aandelen koopt in de hoop op goed rendement, zorgt de omslag naar pessimisme ervoor dat iedereen gaat verkopen, waardoor de prijzen kelderen. En dat doen ze omdat we nu eenmaal te weinig feitelijke informatie hebben om beslissingen op te baseren. Want financiële transacties zijn niet met het heden verbonden – zoals de aankoop van fruit of een fiets – maar met de toekomst. En die is nu eenmaal ongewis. Daarom spreekt Keynes niet alleen over risico maar ook over onzekerheid.

En dat is een ander cruciaal begrip in de theorie van Keynes. Risico is een voorkeur die je baseert op een waarschijnlijkheidsverdeling. Sommigen nemen graag veel risico met de kans op hoge winst, anderen nemen liever weinig risico, waarbij de winst weliswaar niet zo hoog is maar het verlies beperkt blijft. Maar bij onzekerheid is er helemaal geen kansverdeling bekend. Sterker nog – je weet niet eens wat de mogelijke uitkomsten zijn. En dat is de context van financiële markten, met name wanneer ze instabiel zijn, zag Keynes in. En die instabiliteit wordt alleen maar groter door kuddegedrag. Toch is dit niet geheel willekeurig, zag Keynes. Een crisis komt niet uit het niets en zeker niet van buiten de economie zoals de Londense economen tegen de koningin beweerden. De crisis van 1929 was een bubbel die barstte. Een bubbel van veel te sterk overgewaardeerde aandelen. De econoom Hyman Minsky vervolmaakte Keynes' theorie door erop te wijzen dat financiële markten eigenlijk nogal fragiele markten zijn die telkens weer van bubbel naar crisis gaan. En dat die bubbels zo groot kunnen worden omdat de handel in goede tijden steeds meer met leningen wordt gefinancierd: kopen op de pof dus. Totdat het pessimisme toeslaat en de schulden niet meer afbetaald kunnen worden.

De les voor economisch beleid is dan ook dat we grote schulden moeten voorkomen door regels te stellen aan kredieten, dat banken voldoende buffers moeten aanhouden om zelf verliezen te kunnen dragen en dat banken niet mogen gokken met spaargeld. Kortom, als we de oorzaak aanpakken door de financiële cyclus te temmen kunnen we de economie en de samenleving een hoop leed besparen. Voor economen die verder kijken dan de mainstreamtheorie leveren crises dan nog wel hoofdpijn op en zijn ze niet helemaal te vermijden, maar hoeven ze niet zo diep te zijn, kunnen we de samenleving er deels tegen beschermen, en kan verstandig overheidsbeleid de ergste schade beperken. Terwijl juist de veroorzakers in financiële markten op de blaren moeten zitten in plaats van gered te worden met belastinggeld. Dat is wetenschappelijk realisme in de economie. En zo zijn er ook goede voorbeelden van wetenschappelijk realisme in andere wetenschapsgebieden.

Verrassende theorieën

Soms is een theorie er eerder dan enig empirisch bewijs. Andere keren zijn het juist onverwachte feiten die aanleiding geven tot exploratieve hypothesen waaruit vervolgens een theorie wordt ontwikkeld. Een van de meest aansprekende vakgebieden waarop zulke ontdekkingen worden gedaan is dat van de kwantumbiologie. Dat bouwt voort op de door Albert Einstein ontwikkelde theorie van de kwantummechanica, een theorie in de kleindeeltjesfysica waarin onzichtbare elementen een rol spelen en waarin het meten van locatie en snelheid van een deeltje tegelijkertijd niet mogelijk is.

Zo stellen kwantumbiologen dat als alle energie vibratie is, dat ook alle organismen en dus ook mensen, en onze organen en cellen, vibreren op een bepaalde frequentie. Ik vind zo iets al gauw zweverig klinken. Het doet me meteen weer denken aan die mevrouw die op mijn moeders kosten mijn energieveld schoonveegde door met haar handen om mij heen te wapperen. Maar zo gek is het idee van vibratie helemaal niet. Het bekende kwartshorloge loopt precies op tijd omdat de trilling van het stukje kwartssteen dat erin zit zo keurig stabiel

is, dat het seintje dat het daarmee geeft aan het batterijtje om de wijzer een seconde te verplaatsen heel constant is.

Ook in de geneeskunde zijn er dwarsdenkers. Wat dacht u van de recente ontdekking dat er een causaal verband blijkt te zijn tussen darmbacteriën en depressies?^{lv} Dat verband wordt gelegd omdat er een theorie ontwikkeld is waarin de darmen een extensie van het brein zijn, als een extra zenuwstelsel naast het centrale zenuwstelsel in het ruggenmerg dat net als het centrale zenuwstelsel met het brein verbonden is.^{lvi} Die theorie helpt om nieuwe hypothesen te onderzoeken over ziekten waar we nog weinig van weten. Zoals depressie of migraine. Daaraan gerelateerd is de ontdekking dat serotonine, waarvan men dacht dat die net als andere neurotransmitters alleen in het brein werd gemaakt, ook in de darmen wordt geproduceerd. En niet zo weinig. De schatting is dat 90 procent van de serotonine die ons lichaam aanmaakt wordt geproduceerd in de darmen.^{lvii} Zo bezien zou je migraine misschien ook als een darmziekte kunnen beschouwen!

Zulk innovatief onderzoek is baanbrekend maar niet geheel toevallig. Verrassende studies komen vaak niet uit het niets aanzetten maar ontstaan in een onderzoekcontext waarin ruimte is voor creativiteit en waarin het kijken over de schotten van de vertrouwde theorieën en de eigen discipline heen gewaardeerd en gestimuleerd wordt. Een onderzoekcontext waarin dwarsdenken gedijt en waarin waaromvragers de ruimte krijgen. Gelukkig ontstaat er ook in de geneeskunde langzaam weer meer van die ruimte. Ook al voelt het soms ongemakkelijk om merkwaardige therapieën waarvan patiënten zeggen dat ze hen helpen serieus te onderzoeken. Maar als ze echt blijken te helpen kun je als serieuze onderzoeker niet wegstappen, beseffen de moedigen onder de medische wetenschappers.^{lviii} Want er zou zomaar een relevant verband gevonden kunnen worden waar de gevestigde theorieën niets mee kunnen. Ik pleit daarom voor meer gedurfd onderzoek in de geneeskunde. En dat vereist, zoals de Amerikaanse academie van wetenschappen onlangs heeft bepleit, meer interdisciplinariteit.^{lix} Dat wil zeggen, samenwerking tussen wetenschappers van verschillende vakgebieden en leren van elkaars theorieën en methoden. Het vereist ook individuen die buiten de gebaande paden onderzoek doen. En het vereist moed om tegen de stroom in te gaan. Het goede nieuws is dat zulk onderzoek tegenwoordig ook plaatsvindt voor migraine. Er zijn intussen veel meer onderzoekers betrokken bij migraine dan alleen neurologen. Ik ben studies tegengekomen van biologen, chemici, voedingsdeskundigen, endocrinologen en psychologen. Het migraineonderzoek lijkt weer in beweging te zijn vanuit de waaromvraag, en dat werd hoog tijd.

Verslag van een zoektocht door wetenschap en praktijk

Experiment met n=1

Dit boek is een verslag van mijn zoektocht naar de stand van zaken in de wetenschap en de praktijk van migraine. Ik ben vrij systematisch door de wetenschappelijke literatuur gegaan. Ik heb veel gebruikgemaakt van het zoekstelsel Scopus, waarmee digitaal de wetenschappelijke literatuur in universiteitsbibliotheken doorzocht kan worden. Daarnaast heb ik belangrijke bronnen opgezocht die in verschillende artikelen genoemd werden en heb ik soms ook de websites van betreffende auteurs bezocht om meer te weten te komen over hun onderzoeksprogramma's. Ik heb me verre gehouden van alle onzin die buiten de wetenschap op internet te vinden is over migraine. Natuurlijk is er ook een grijs gebied waarin behandelmethoden worden ontwikkeld en toegepast die enig effect lijken te hebben maar die niet wetenschappelijk getoetst zijn. Daar heb ik met kritische blik naar gekeken en een enkele keer uitgeprobeerd, om meestal tot de conclusie te komen dat de methode niet werkt – althans niet bij mij.

Ik heb me in mijn zoektocht dus vrijwel uitsluitend beperkt tot de wetenschappelijke literatuur, dwars door verschillende disciplines heen – binnen en buiten de geneeskunde. Vervolgens heb ik, daar waar mogelijk, de opgedane inzichten uit de wetenschappelijke literatuur op mezelf toegepast. Maar alleen als de literatuur aangaf dat er een statistisch significant effect gevonden was – ook al was de steekproef klein en hadden nog maar weinig wetenschappers het betreffende middel onderzocht.^{lx} En omdat ik verschillende behandelingen en middelen tegelijk probeerde was ik dus zelf proefkonijn in een ruim twee jaar durende exploratieve studie naar de oorzaken van migraine en hoe deze ziekte bij de kern aangepakt zou kunnen worden. Ik gebruikte mezelf dus als een steekproef met maar één deelnemer, oftewel $n=1$. In de psychologie worden trouwens onderzoekstechnieken ontwikkeld om de metingen over een langere tijdsperiode van een $n=1$ -onderzoek te analyseren.^{lxi} Dus zo gek is mijn benadering met een databestand van inmiddels tweeduizend rijen en twaalf kolommen niet eens.

In mijn zoektocht en experiment heb ik geweldige steun ervaren van mensen om me heen. Ten eerste natuurlijk van mijn man, Eric, en kinderen, Sam en Paula, die intens met me meeleeften al was het af en toe met een opgetrokken wenkbrauw over wat ik nu weer op mezelf had uitgeprobeerd. En natuurlijk ook mijn ouders, zusje Petra en vrienden, vriendinnen en collega's die respecteerden dat dit was wat ik moest doen en dat ik ook niet anders kon als wetenschapper met migraine. Verder ben ik erg blij met het enthousiasme van mijn uitgever, Niels Cornelissen, en de onophoudelijke steun van mijn leidinggevende Inge Hutter en werkgever de Erasmus Universiteit Rotterdam. En ik ben ontzettend dankbaar voor het begrip en de empathische aanpak van de derde bedrijfsarts, Leo Elders, die ik in de afgelopen twee en een half jaar kreeg toegewezen – ik hoop van harte dat hij nog heel wat jaren aan onze universiteit verbonden zal blijven.

Natuurlijk ben ik ook erg dankbaar voor alle goede zorgen en het meedenken van de behandelaars tijdens mijn migraine-experiment: de arbeidspsycholoog om me te helpen van de burn-out te herstellen, de kaakfysiotherapeut die me hielp om van de ergste kaakspanning af te komen, de neuropsycholoog voor de emdr-therapie die mij hielp om van mijn gegeneraliseerde angststoornis af te komen, de neurofeedback-psycholoog die mijn *brainmap* maakte, de huisarts die steeds weer met me meedacht, de autisme-psycholoog die mijn alexithymie ontdekte, de slaapoefentherapeut die me hielp om wat ik al grotendeels wist ook consequent toe te passen, de slaapneuroloog die erachter kwam dat ik te weinig slaaphormoon aanmaakte, de hoofdpijn-neuroloog van de lokale hoofdpijnpoli die verschillende medicijnen uitprobeerde en de arts-onderzoeker van het LUMC die me adviseerde om van mijn medicijnverslaving af te komen.

Tot slot wil ik ook mijn meelezers hartelijk bedanken voor hun commentaar op de teksten die ik rijp en groen naar hen toe stuurde. Ik heb veel gehad aan de kritische blik van medepatiënt Lia Trentelman en aan de geneeskundige blik van huisarts in ruste Taeke de Jonge, terwijl anderen nuttige feedback gaven op een enkel hoofdstuk of op de structuur van het boek. Natuurlijk blijf ikzelf geheel verantwoordelijk voor de tekst en eventuele misvattingen die daarin staan. Ik besef heel goed dat ik met dit boek ver buiten mijn eigen vakgebied ben getreden – daarom past mij niets dan bescheidenheid. Ik ben geen arts of therapeut en doe dan ook geen therapeutische aanbeveling aan patiënten – ik beperk mij tot het samenvatten van bevindingen en aanbevelingen die ik in de wetenschappelijke literatuur heb aangetroffen en mijn eigen ervaringen daarmee. Ik raad medepatiënten met klem aan om altijd met hun behandelaar te overleggen als ze iets uit de hier naar voren gebrachte inzichten willen proberen naast hun gebruikelijke behandeling. En ik hoop van harte dat behandelaars en onderzoekers enige inspiratie zullen vinden in de buiten-de-gebaande-paden-inzichten die ik in dit boek bespreek.

Leeswijzer

Dit boek heeft drie doelgroepen: migrainepatiënten, behandelaars en onderzoekers. Voor de laatsten zijn de veelvuldige voetnoten met literatuurverwijzingen bedoeld. De patiënten kunnen die rustig overslaan. Enkele voetnoten zijn misschien wel handig voor behandelaars (en soms ook voor patiënten) – naar gelang er interesse is voor verdieping.

Het eerste hoofdstuk schetst mijn geschiedenis als migrainepatiënt, inclusief de nodige diagrammen over de aanvalsfrequentie, want ik blijf tenslotte econoom, dus een cijfermatige illustratie krijgt u erbij. Het is een persoonlijk verslag van jarenlang migraine en hoe ik ermee om ben gegaan en welke behandelingen en huis-tuin-en-keukentips werkten en vooral wat allemaal niet werkte. Het tweede hoofdstuk is het meest wetenschappelijke hoofdstuk. Ik beantwoord hierin een aantal waaromvragen over migraine. Dat doe ik door migraine te bespreken als systeemziekte en te focussen op het migrainebrein als instabiel systeem. Dat hoofdstuk komt tot de conclusie dat er een sterk verband bestaat tussen migraine en chronische stress maar ook met enkele andere ziekten en aandoeningen die stressgerelateerd zijn.

De hoofdstukken drie en vier zijn het meest interessant voor patiënten. Daarin leg ik uit dat de oorzaak van migraine een samenhang is van psychologische en lichamelijke processen waarbij de stress-as de verbindende factor is. Hoofdstuk drie gaat in op de psychologische dimensies van migraine en daarin ontdek ik onder andere dat er een samenhang bestaat met angst en depressie. Het hoofdstuk gaat ook uitgebreid in op methoden om van chronische stress af te komen en overprikkeling van de hersenen tegen te gaan. In hoofdstuk vier ga ik in op lichamelijke processen, zoals hormonen en het metabolisme, en ook daarin blijken er relaties met andere ziekten, zoals het prikkelbaredarmsyndroom. Er blijkt zelfs een darm-brein-as te zijn waardoor er een relatie is tussen de darmen, voeding en stress. Ook in hoofdstuk vier sta ik uitgebreid stil bij behandelingen, vooral met voeding en supplementen – allemaal toe te passen zonder medicatie. Hoofdstukken drie en vier zijn ook nuttig voor behandelaars en laten zien dat de behandeling van migraine eigenlijk wel multidimensionaal moet zijn.

Hoofdstuk vijf is ook vooral voor patiënten bedoeld. Het beantwoordt de vraag die mij meerdere malen gesteld werd, namelijk hoe ik toch hoop hield en mijn leven zo veel mogelijk bleef leven met alles wat ik daarin waardevol vind ondanks de vele aanvallen. Ik ga in op bronnen van hoop en zingeving in een bestaan met een steeds sterker beperkende chronische ziekte.

Het zesde en laatste hoofdstuk sluit af met hoopvolle conclusies en een samenvatting van de bevindingen uit de wetenschappelijke literatuur voor de drie doelgroepen van dit boek: migrainepatiënten, behandelaars en onderzoekers.

Noten bij de Inleiding

ⁱ Ik ben benoemd als Professor of Pluralist Development Economics; die leerstoel bekleed ik aan het International Institute of Social Studies van de Erasmus Universiteit Rotterdam (campus Den Haag).

ⁱⁱ Zie voor de website van de Nederlandse beweging: www.rethinkingeconomics.nl.

ⁱⁱⁱ Irene van Staveren, *Economics after the Crisis. Introduction to Economics from a pluralist and global perspective* (Londen: Routledge, 2015).

^{iv} De cursus heet Introduction to Economic Theories en kan gratis online gevolgd worden op het platform Coursera: <https://www.coursera.org/learn/intro-economic-theories>.

- ^v Dit wordt wel de theorie van “revealed preferences” genoemd: van de onthulde keuzes via het gedrag van consumenten, producenten, en investeerders.
- ^{vi} Om deze dwarse denkers voor het voetlicht te brengen heb ik een paar jaar geleden een boek gepubliceerd over tien van mijn helden en heldinnen: Irene van Staveren, *Wat wij kunnen leren van economen die (bijna) niemand meer leest* (Amsterdam: Boom, 2016).
- ^{vii} Irene van Staveren, *The Values of Economics. An Aristotelian Perspective* (Londen: Routledge, 2001).
- ^{viii} Zahid Pervaiz & Irene van Staveren, ‘Is it Ethnic Fractionalization or Social Exclusion, Which Affects Social Cohesion?’, *Social Indicators Research*, 130 (2), 2017, pp. 711-731. Open Access <http://link.springer.com/article/10.1007/s11205-015-1205-1>.
- ^{ix} <https://youtu.be/pcl0kEeN4mk>.
- ^x Michel Ferrari & Joost Haan, *Alles over hoofdpijn en aangezichtspijn* (Amsterdam: Prometheus, 2018).
- ^{xi} G. Schoonman, D. Evers, B. Ballieux, E. De Geus, E. De Kloet, G. Terwindt, J. Van Dijk & M. Ferrari, “Is stress a trigger factor for migraine?”, *Psychoneuroendocrinology* 32 (2007): 532-538.
- ^{xii} Ferrari & Haan, *Alles*, blz. 246.
- ^{xiii} Ferrari & Haan, *Alles*, blz. 120.
- ^{xiv} Het bewuste onderzoek noemt nergens het verschil in de verhouding sulfiet in de wijnen die de patiënten dronken: G. Onderwater, W. Van Oosterhout, G. Schoonman, M. Ferrari & G. Terwindt, “Alcoholic Beverages as Trigger Factor and the Effect on Alcohol Consumption Behavior in Patients with Migraine,” *European Journal of Neurology* 26, 4 (2019): 588-595.
- ^{xv} Ferrari & Haan, *Alles*, blz. 118.
- ^{xvi} Ferrari & Haan, *Alles*, blz. 157.
- ^{xvii} Een recent artikel hierover van een team van het LUMC wijst er terecht op dat er geen onderzoek gedaan kan worden met de standaardmethode waarbij de ene helft de behandeling krijgt (stoppen in dit geval) en de andere helft een placebo (wel medicatie, cafeïne, en pijnstillers). Maar er zijn natuurlijk andere methoden om het effect van stoppen te meten. Ik heb nauwkeurig mijn aanvallen plus allerlei factoren bijgehouden. Toen ik stopte en ook daarna, ben ik niet gevraagd om mijn ervaringen te documenteren en is er ook geen vervolgesprek geweest een jaar na het stoppen. Dat is jammer want als dat wel systematisch gedaan was zouden er inmiddels gegevens van honderden, zo niet duizenden, patiënten beschikbaar zijn geweest. Het bewuste artikel is: Judith Pijpers, Natalie Wiendels, Hille Koppen, Michel Ferrari, Joost Haan & Gisela Terwindt, “Hoofdpijn door overgebruik van medicatie,” *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 162, D1749 (2018): 1-7.
- ^{xviii} Er is hier een boek met ervaringsverhalen over geschreven: Noortje Russel, *Mijn hoofd en ik: omgaan met migraine* (Amsterdam: Sijthoff, 2006).
- ^{xix} <https://www.cochrane.org>.
- ^{xx} C.J. Derry, S. Derry & R.A. Moore, “Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews,” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5, CD009108 (2014).
- ^{xxi} Neurologische informatie over drugs is te vinden op de website van Neurowikipedia: <http://neurowiki.nl>.
- ^{xxii} Patrick Humphrey, “The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough,” *Headache* 48 (2008): 685-687.
- ^{xxiii} Een agonist activeert een receptor van een cel, terwijl een antagonist een receptor juist blokkeert.
- ^{xxiv} G.G. Schoonman, J. Van Der Grond, C. Kortmann, R.J. Van Der Geest, G.M. Terwindt & M.D. Ferrari, “Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation A 3T magnetic resonance angiography study,” *Brain* 131, 8 (2008): 2192-2200.
- ^{xxv} <http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2018/914-nr-8-erenumab-de-eerste-cgrp-antagonist-bij-migraine>.
- ^{xxvi} Volgens het Zorginstituut Nederland gaat het tussen de vijf- en tienduizend euro per patiënt per jaar kosten: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/erenumab-neurologische-aandoeningen-hoofdpijn/versie1>.
- ^{xxvii} <https://www.ge-bu.nl>.
- ^{xxviii} Dick Bijl, *Het pillenprobleem. Waarom we zoveel medicijnen gebruiken die niet werken en niet helpen* (Amsterdam: Amsterdam University Press, 2018), blz. 31.
- ^{xxix} Hoewel ik pas in 2016 voor het eerst hoorde over deze perverse bijwerking van aanvalsmedicatie is het fenomeen al heel lang bekend, zo blijkt uit een recent artikel dat de geschiedenis even in herinnering brengt bij auteurs die onlangs hadden beweerd dat hun onderzoek daarnaar nieuw zou zijn: Alan Rapoport, Chelsea Meskunas & Marcelo Bigal, “Commentary on Westergaard’s ‘definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review’,” *Cephalalgia* 35, 7 (2015): 637-638.
- ^{xxx} Zie voor de website: <https://rxisk.org>. De oprichter ervan is David Healy, psychiater en hoogleraar aan de Universiteit van Cardiff in het Verenigd Koninkrijk. Zie ook zijn blog op davidhealy.org en zijn boek *Pharmageddon*, waarin hij zeer kritisch is op de farmaceutische industrie omdat die commerciële belangen vermengen met wetenschappelijk onderzoek naar medicijnen: David Healy, *Pharmageddon* (Berkeley: University of California Press, 2012).

^{xxx} Het betreft de volgende drie RCT-studies met een grote overlap aan auteurs: LIBERTY, STRIVE en ARISE en allen met financiële steun en mede-auteurschap van de farmaceutische bedrijven die Erenumab hebben ontwikkeld.

- LIBERTY: Uwe Reuter, Peter Goadsby, Michel Lanteri-Minet, Shihua Wen, Peggy Hours-Zesiger, Michel D. Ferrari & Jan Klatt, “Efficacy and Tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study,” *The Lancet* 392 (2018): 2280-2287.

- STRIVE: Peter Goadsby, Uwe Reuter, Yngve Hallström, Gregor Broessner, Jo Bonner, Feng Zhang, Dandhya Sapra, Hernan Picard, Daniel Mikol & Robert Lenz, “A controlled trial of Erenumab for episodic migraine,” *The New England Journal of Medicine* 377 (2017): 2123-2132.

- ARISE: David Dodick, Messoud Ashina, Jan Lewis Brandes, David Kudrow, Michel Lanteri-Minet, Vera Osipova, Kerry Palmer, Hernan Picard, Daniel Mikol & Robert Lenz. “ARISE: A phase 3 randomized trial of Erenumab for episodic migraine.” *Cephalalgia* 38, 6 (2018): 1026-1037.

^{xxxii} De drie artikelen die in bovenstaande voetnoot genoemd worden vermelden de namen van een van deze twee bedrijven of beide als financier van het onderzoek en soms ook als inhoudelijk betrokken bij het onderzoek via een of meer medewerkers van het bedrijf die mede-auteur van het artikel is.

^{xxxiii} Dit rapport geeft productinformatie over Erenumab: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_nl.pdf.

^{xxxiv} Student, “Mathematics and agronomy,” *Journal of the American Society of Agronomy* 18 (1926). Het is terug te vinden, samen met andere artikelen van zijn hand, in een bundel die na zijn dood verscheen: Student, *Student's Collected Papers*. Geredigeerd door E.S. Pearson & J. Wishart (Londen: University College London, 1942).

^{xxxv} Het gaat om Michael Kremer, Abhijit Banerjee en Esther Duflo. De laatste twee zijn vooral bekend geworden door hun boek *Poor Economics: a radical rethinking of the way to fight global poverty* (New York: Public Affairs, 2011).

^{xxxvi} Martin Ravallion, “Fighting poverty one experiment at a time: a review of Abhijit Banerjee and Esther Duflo's *Poor Economics: A Radical Rethinking of the Way to Fight Global Poverty*,” *Journal of Economic Literature* 50, 1 (2012): 103-114.

^{xxxvii} Angus Deaton, “Instruments, randomization, and learning about development,” *Journal of Economic Literature* 48, 2 (2010): 424-455. Angus Deaton & Nancy Cartwright, “Understanding and misunderstanding the randomized controlled trials,” *Social Science & Medicine* 210 (2018): 2-21.

^{xxxviii} Paul Glewwe, Albert Park & Meng Zhao, “A Better Vision for Development: Eyeglasses and Academic Performance in Rural Primary Schools in China,” *Journal of Development Economics* 122 (C) (2016): 170-182. Dit onderzoek wordt kritisch besproken in een artikel dat uitgebreid de kritiek op RCT's in de economie en de geneeskunde bespreekt: Stephen Ziliak & Edward Teather-Posadas, “The unprincipled randomization principle in economics and medicine,” George DeMartino & Deirdre McCloskey (eds.), *The Oxford Handbook of Professional Economic Ethics* (Oxford: Oxford University Press, 2016).

^{xxxix} Christina Sathyamala, “In the name of science: ethical violations in the ECHO randomized trial”, *Global Public Health* (2019). DOI: 10.1080/17441692.2019.1634118.

^{xl} John Ioannidis, “Clinical trials: what a waste,” *British Medical Journal* 349:g7089 (2014).

^{xli} Ziliak & Teather-Posadas, *The unprincipled randomization principle*.

^{xlii} ERGO staat voor Erasmus Rotterdam Gezondheids Onderzoek. Zie voor de website van de studie: <http://www.ergo-onderzoek.nl/wp>.

^{xliiii} Silvan Licher, Alis Heshmatollah, Kimberly van der Willik, Bruno Stricker, Rikje Ruiters, Emmely de Roos, Lies Lahousse, Peter Koudstaal, Albert Hofman, Lana Fani, Guy Brusselle, Daniel Bos, Banafsheh Arshi & Arfan Ikram, “Lifetime risk and multimorbidity of non-communicable diseases and disease-free life expectancy in the general population: a population-based cohort study,” *PLOS Medicine* 4 February (2019). DOI: 10.1371/journal.pmed.1002741.

^{xliv} <https://www.telegraph.co.uk/news/uknews/theroyalfamily/3386353/The-Queen-asks-why-no-one-saw-the-credit-crunch-coming.html>.

^{xlv} Divosa laat zien dat een op de vijf huishoudens risicovolle schulden heeft: <https://www.divosa.nl/armoede-en-schulden-nederland>. De cijfers van het CBS maken duidelijk hoe erg de hypotheekschuld na de crisis is gestegen: <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2018/52/hogere-hypotheekschuld-bij-huishoudens>.

^{xlvi} Transcript van de opname van PBS News Hour, 23 oktober (2008). URL:

http://www.pbs.org/newshour/bb/business-july-dec08-crisishearing_10-23.

^{xlvii} Voor wie meer wil lezen over wetenschapsfilosofie noem ik hier een korte inleiding in het Nederlands. Herman Koningsveld, *Kleine inleiding wetenschapsfilosofie* (Amsterdam: VU University Press, 2011).

^{xlviii} Een van de eerste boeken die in het Nederlands verschenen over systeemtheorie, en in het bijzonder de variant van de chaostheorie, was van de Belgische natuurkundige die er de Nobelprijs voor heeft ontvangen met

zijn co-auteurs: Ilya Prigogine, Isabelle Stengers & Maarten Franssen, *Orde uit chaos - de nieuwe dialoog tussen de mens en de natuur* (Amsterdam: Prometheus, 1985).

^{xlix} Dit wordt zo genoemd omdat het – theoretisch – kan zijn dat de vleugelslag van een vlinder een orkaan kan veroorzaken.

^l Marten Scheffer, Albert van den Berg & Michel Ferrari, “Migraine strikes as neuronal excitability reaches a tipping point,” *PLOS one* 19 August (2013). DOI: 10.1371/journal.pone.0072514.

^{li} Hier wordt iets meer op ingegaan in een vervolgartikel: Markus Dahlem, Jürgen Kurths, Michel Ferrari, Kazuyuki Aihara, Marten Scheffer & Arne May, “Understanding migraine using dynamic network biomarkers,” *Cephalalgia* 35, 7 (2015): 627-630.

^{lii} Stefano Battiston, Doyne Farmer, Andreas Flache, Diego Garlaschelli, Andrew Haldane, Hans Heesterbeek, Cars Hommes, Carlo Jaeger, Robert May & Marten Scheffer, “Complexity theory and financial regulation,” *Science* 351, 6275 (2016): 818-819.

^{liii} Een van de medeauteurs is Marten Scheffer, die veel over systeemtheorie in de ecologie schrijft en ook het artikel over systeemtheorie en migraine meeschreef.

^{liv} Hier zijn talloze boeken over geschreven door filosofen die de economische wetenschap bestuderen. Zie voor een toegankelijke inleiding: Marcel Boumans & John Davis, *Economic Methodology – Understanding economics as a science* (Basingstoke: Palgrave MacMillan, 2010).

^{lv} Mireia Valles-Colomer, Gwen Falony, Youssef Darzi, Ettje Tigchelaar, Jun Wang, Raul Tito, Carmen Schiweck, Alexander Kurilshikov, Marie Joossens, Cisca Wijmenga, Stephan Claes, Lukas van Oudenhove, Alexandra Zhernakova, Sara Vieira-Silva & Jeroen Raes, “The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression,” *Nature Microbiology* 4 februari (2019).

^{lvi} Een van deze theoretici is Timothy Dinan, van het University College in Cork. Hij is zo overtuigd van zijn theorie dat hij patiënten aanraadt een dieet te volgen dat een gezonde darmflora bevordert, met veel vezels en visolie. Timothy Dinan, Catherine Stanton, Caitriona Long-Smith, Paul Kennedy, John Cryan, Catlin Cowan, Maria Carmen Cenit, Jan-Willem van der Kamp & Yolanda Sanz, “Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and food,” *Clinical Nutrition*, 17 november (2018).

^{lvii} Jessica Yano, Kristie Yu, Gregory Donaldson, Gauri Shastri, Phoebe Ann, Liang Ma, Cathryn Nagler, Rustem Ismagilo, Sarkis Mazmanian & Elaine Hsiao, “Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis,” *Cell* 161, 2 (2015): 264–276.

^{lviii} Zie bijvoorbeeld een overleg in 2016 tussen de NWO (de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek) en de Vereniging tegen de Kwakzalverij over hoe onderzoek te doen naar vormen van alternatieve geneeskunst waarbij op zijn minst enig werkingsmechanisme toetsbaar is:

<https://www.medicalfacts.nl/2016/07/27/zonmw-en-vtdk-gesprek-onderzoek-naar-complementaire-zorg>.

^{lix} Zie voor dit pleidooi uit 2018: <https://www.nap.edu/read/24988/chapter/1#xxiii>.

^{lx} Met statistisch significant wordt meestal $p < 0.05$ bedoeld. Dus een kans kleiner dan vijf procent dat het gevonden verband op toeval berust.

^{lxi} Rute Vieira, Suzanne McDonald, Vera Araújo-Soares, Falko Sniehotta & Robin Henderson, “Dynamic modelling of n-of-1 data: powerful and flexible data analytics applied to individualised studies,” *Health Psychology Review* 11, 13 (2017): 222-234.