

(not) for your eyes only

(NOT) FOR YOUR EYES ONLY

Oplage 750
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Océ-Nederland B.V., Rotterdam

ISBN 978-94-914-6211-5

© Caroline C.W. Klaver, oratiereeks Erasmus MC
30 november 2012

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

(NOT) FOR YOUR EYES ONLY

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht epidemiologie
en genetica van oogziekten aan
het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 30 november 2012

door

CAROLINE C.W. KLAVER

Geachte Rector Magnificus, Leden van de Raad van Bestuur, bestuurders van het Trustfonds, hoogleraren, vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen en fondsen, collegae, patiënten, familie, vrienden, vriendinnen, Dames, mijne heren,

‘For your eyes only’.



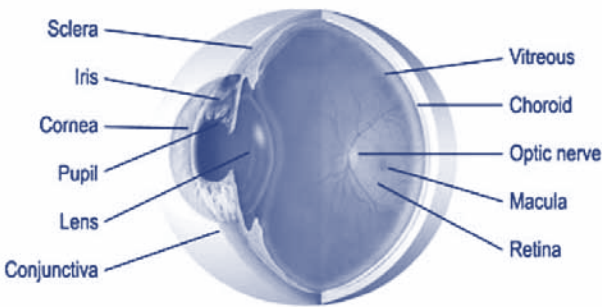
Dat is de titel van een spectaculaire James Bond film uitgebracht in 1981. Roger Moore, die de rol van Bond speelt, krijgt de opdracht uit te zoeken wie een Brits schip tot zinken heeft gebracht in de wateren nabij het Griekse eiland Korfoe. De film springt nog altijd in het oog en niet alleen door de titel. De stunts waren kunstig en nog weinig gewelddadig; de Bond-girl mooi maar ongenaakbaar en Bond zelf was nog echt Bond: charmant met ingetogen humor. U weet natuurlijk dat de oorspronkelijke Bond-verhalen geschreven zijn door Ian Fleming. Wat u misschien niet weet, is dat deze

bewuste film deels berust op zijn boek 'Risico'. En 'Risico's, die gebaseerd zijn op grote groepen mensen, 'NOT For Your Eyes Only' die vertaald worden naar het persoonlijke risico van een individu, 'For YOUR Eyes Only' is waar ik het met u vandaag over wil hebben.

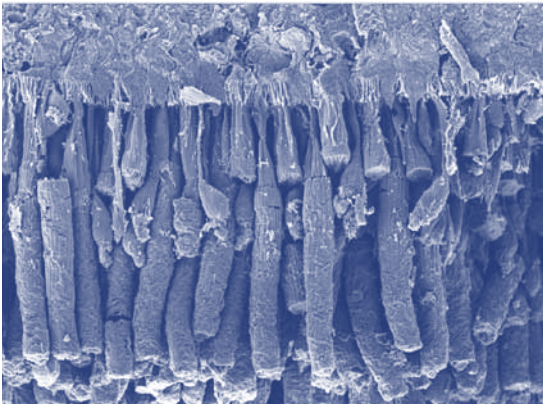
'Epidemiologie en genetica van oogziekten' is de titel van de leerstoel die aan mij is toegekend. Ik wil allereerst iets vertellen over deze vakgebieden; daarna bespreek ik de huidige stand van onze wetenschap in Rotterdam. Tot slot wil ik met u mijn visie delen op academische oogheelkunde en u mijn plannen voor de toekomst vertellen.

For your EYES only: het oog

Het oog is het meest fascinerende orgaan van het lichaam. Dat vond ik al op de eerste dag van mijn coschap oogheelkunde. Het oog heeft het vermogen om met een volume van slechts 6,5 ml een beeld te creëren dat wij kunnen zien. Het oog heeft de volgende onderdelen: het hoornvlies (cornea) met de iris en de lens aan de voorkant; en een grote oogkamer, oogzenuw en netvlies (retina) aan de achterkant. Het laatste is natuurlijk het belangrijkste onderdeel van het oog en het midden daarvan, de gele vlek (macula), het allerbelangrijkste (Figuur 1). Als we in dit gebied inzoomen kunnen we alle lagen van de retina met in het midden de fovea identificeren. Indien we met een electronenmicroscop een kijkje nemen zien we de lichtgevoelige cellen, de zogenaamde fotoreceptoren (Figuur 2).



Figuur 1: Schematische weergave van het oog.



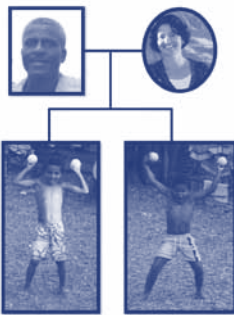
Figuur 2: Fotoreceptoren, gezien met een electronenmicroscop.

In de retina zitten ~125 miljoen fotoreceptoren; deze cellen zijn in staat licht om te zetten in een elektrisch signaal. Fotoreceptoren functioneren dus als zonnecellen. We hebben twee soorten: staafjes en kegeltjes. Staafjes gebruiken we in de schemering en hebben we nodig om het blikveld uit onze ooghoeken waar te nemen. Kegeltjes gebruiken we in het licht, hebben we nodig om kleuren te zien en om een scherp beeld in het midden van het blikveld te verkrijgen. Wat gebeurt er nu in de cel als er licht op een fotoreceptor valt? Dit licht zwingelt een enorme cascade van chemische omzettingen aan, te vergelijken met omvallende dominostenen. Aan het eind van dit proces vormt zich een actiepotentiaal, een elektrisch signaal. Dit elektrische signaal wordt doorgegeven aan de andere cellen in het netvlies en verlaat via de oogzenuw het oog al waar het in het brein aan de achterkant naar een beeld wordt terugvertaald. U heeft nu wellicht een indruk van de complexiteit van dit proces en kunt zich voorstellen dat hier veel stofjes bij betrokken zijn. Deze stofjes zijn eiwitten die allen gemaakt worden door een gen.

Not for your EYES only: Genen

Mijn liefde voor de genetica ontstond tijdens de biologielessen op de middelbare school. Ik had er lol in om uit te rekenen hoeveel verschillende tinten erwten zouden ontstaan uit een kruising van een groene met een gele erwt. Deze fascinatie is nooit meer weggegaan. Ons DNA bestaat uit ~20.000 genen. Hiervan zijn er ~3300 betrokken bij de vorming van het netvlies. Dat betekent dat 1 op de 6 genen een rol speelt bij het zien. In Nederland kennen we een lange traditie van genetisch onderzoek naar oogaandoeningen. Dit begon al in 1913 toen de vermaarde arts Waardenburg een boek schreef over de erfelijkheid van het oog. Hij beschreef puur erfelijke oogaandoeningen in Nederlandse families, zoals oculair albinisme, retinitis pigmentosa, en pseudoxanthoma elasticum. Opmerkelijk voor die tijd is dat hij ook belangstelling had voor complexe oogziekten met ook een omgevingscomponent. Waardenburg is de stamhouder van generaties Nederlandse onderzoekers naar erfelijkheid van het oog en ik ben er trots op in zijn voetsporen te mogen treden.

Terug naar het DNA. Ons DNA zit in iedere celkern opgerold in 46 chromosomen. Als je het uit zou rollen, is zo'n DNA streng per cel 3 meter. Als je al het lichaams-DNA op zou tellen is de totale lengte van hier naar de maan. Het DNA bestaat uit 2 strengen, de zogenaamde dubbele helix. Die bestaat weer uit kleine bouwsteentjes die we basenparen noemen. En om die basenparen draait het allemaal. We hebben per cel zo'n 6,4 biljoen basenparen. Alles in 2-voud want de helft krijgen we van onze vader, de andere helft van onze moeder. Een groepje basenparen is de basis voor een gen en een gen is op zijn beurt de basis voor een eiwit. Zo'n groepje basenparen verschilt vaak van mens tot mens en dit zorgt voor genetische variatie. Daarom is de één klein en de ander groot, of heeft de één een blanke huidskleur en de andere een bruine. De genetische variatie wordt doorgegeven aan het nageslacht en levert dan vaak mengvormen op. Thuis heb ik dit experiment ook gedaan: mijn genencombinatie met Terseli heeft een lichtbruine Julian en een donkerbruine Frédéric opgeleverd (Figuur 3). De combinatie van basenparen

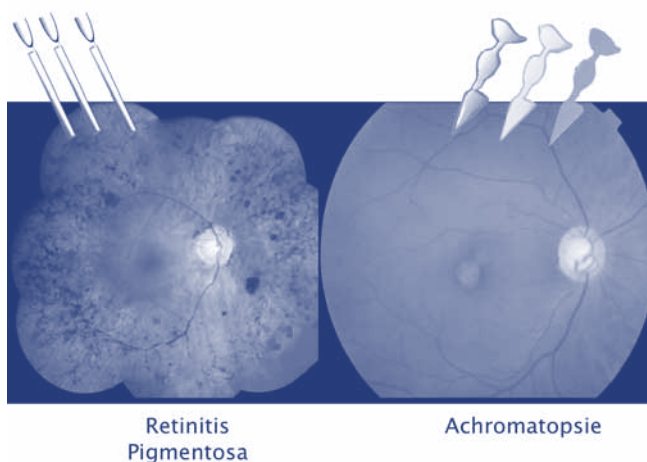


Figuur 3: Genetische variatie.

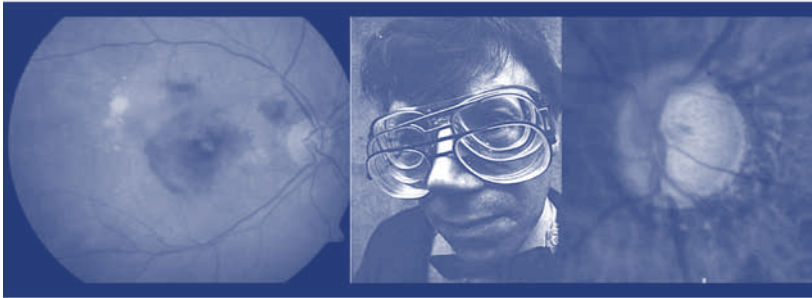
is iedere keer anders van samenstelling en daarmee ook de uiting van het gen. Soms sluipt er een foutje in de basenparen en ontstaat er een verkeerd eiwit, of nog erger, helemaal geen eiwit. Dit kan tot erfelijke ziekten leiden. In Nederland zijn er naar schatting 150.000 mensen met een erfelijke netvliesaanandoening. Deze aandoeningen tonen een groot verschil in mate van erfelijkheid.

Er zijn ziekten waarbij een genetische fout bijna altijd tot de ziekte leidt, zoals bijvoorbeeld bij retinitis pigmentosa, een aandoening van de staafjes; of achromatopsie, een ziekte van de kegeltjes (Figuur 4). We noemen dit Mendeliaanse overerving.

Bij andere aandoeningen is er een bepaalde omgeving nodig alvorens de genetische veranderingen tot ziekte leiden. Voorbeelden hiervan zijn leeftijdsgebonden maculadegeneratie, een ziekte van de gele vlek, hoge bijziendheid, en glaucoom, een ziekte van de oogzenuw (Figuur 5). Deze ziekten hebben allen een complexe overerving. U heeft op deze plaatjes de aandoeningen gezien waar ik mij specifiek op richt in mijn onderzoek. Alvorens u hier meer over te vertellen, wil ik u eerst inwijden in een derde discipline.



Figuur 4: Voorbeelden van Mendeliaanse oogziekten.



Leeftijdgebonden
maculadegeneratie

Bijziendheid

Glaucoom

Figuur 5: Voorbeelden van complexe oogziekten.

NOT for your eyes only: Epidemiologie

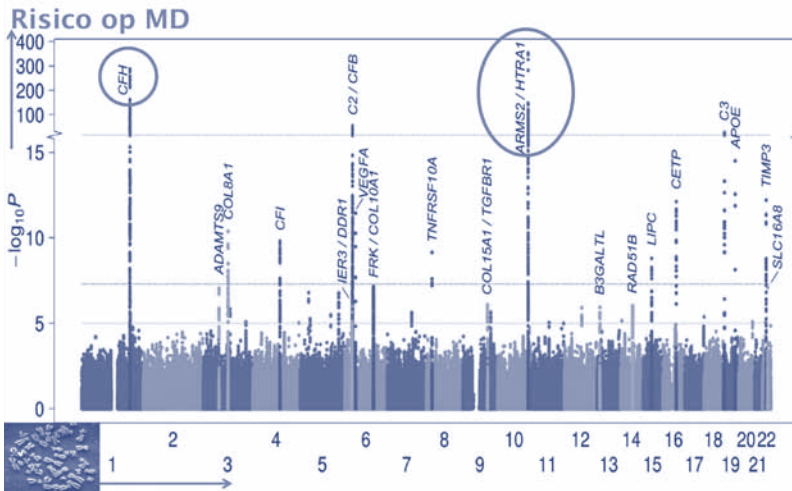
Als je het woord epidemiologie opzoekt op Wikipedia vind je de volgende tekst: 'Epidemiologie is de wetenschappelijke studie naar het vóórkomen en de verspreiding van ziekten onder de bevolking. Epidemiologie probeert uit te zoeken wie er door een ziekte getroffen worden en welke factoren dat in de hand werken of juist niet (leeftijd, geslacht, voeding, intoxicaties etc.). Statistische analyses van vaak grote databestanden zijn daarbij een belangrijk hulpmiddel.' Deze tekst dekt goed de lading. Mijn eerste schreden in de epidemiologie zette ik als 25-jarige student ten tijde van mijn promotie-onderzoek naar de epidemiologie en erfelijkheid van leeftijdgebonden maculadegeneratie. De grote onderzoeken waarin ik participeerde waren het ERGO-bevolkingsonderzoek (in het Engels the Rotterdam Study) en het ERF-onderzoek, een studie gebaseerd op families. Deze epidemiologische studies waren zeer goed opgezet door Professoren Bert Hofman, Paulus de Jong, Cock van Duijn en Ben Oostra en functioneerden voor mij als een prototype. Ik leerde het goed selecteren van de onderzoekspopulatie, de juiste manier van afnemen van vragenlijsten, het efficiënt verrichten van het lichamelijk onderzoek en het opslaan en analyseren van gegevens. Inmiddels heeft mijn onderzoeksgroep een flink aantal databestanden tot hun beschikking voor epidemiologisch oogheeskundig onderzoek. We hebben gegevens van in totaal ~27.000 mensen. Voor het beantwoorden van sommige onderzoeksvragen is dit echter nog steeds niet genoeg. Daarom hebben we samenwerkingsverbanden gevormd met andere onderzoeksgroepen, afkomstig uit diverse plekken op de wereld. Nu hebben we data van meer dan 300.000 personen tot onze beschikking. Deze consortia maken het mogelijk associaties te vinden met factoren die weinig voorkomen.

For your eyes only: state of the art van ons huidige onderzoek

Ik laat u nu onze meest recente resultaten van ons onderzoek zien. Sommige van die resultaten zijn nog niet gepubliceerd. Mondje dicht dus.

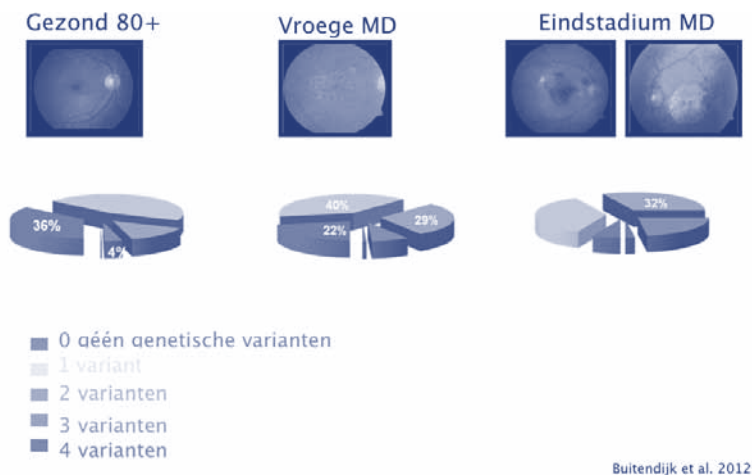
Allereerst laat ik u onze vorderingen bij *maculadegeneratie* zien, afgekort MD. Deze aandoening tast de gele vlek van het netvlies aan. Hierbij kan een bloeding optreden, de natte vorm; of er verdwijnen juist cellen, de droge vorm. MD is, ondanks alle nieuwe behandelingen, nog steeds de belangrijkste oorzaak van ernstige slechthziendheid bij ouderen. Een op de 9 mensen krijgt in zijn leven een ernstige vorm. Gelukkig treedt deze vorm pas op latere leeftijd op: de gemiddelde leeftijd van patiënten ligt rond de 75 jaar. Patiënten met een eindstadium zien een zwarte vlek in het centrum van het blikveld. Men kan niet meer lezen, gezichten herkennen of autorijden.

In het AMDGene consortium hebben we een goed beeld gekregen van de belangrijkste genetische risicofactoren voor MD. U ziet hier een zogenaamde Manhattan Plot waarbij op de X-as alle chromosomen staan en op de Y-as het risico op MD. Wij vonden 19 pieken; we concluderen dus dat 19 genen het risico op MD verhogen (Figuur 6). Twee daarvan zijn het belangrijkste: CFH en ARMS2/HTRA1. Wat betekent het nu voor iemand als die deze genen bij zich draagt? Dat onderzochten we in het ERGO-bevolkingsonderzoek.



Figuur 6: Het AMDGene Consortium (18 Studies; 17.100 MD patiënten en 60.000 controles): 19 genen voor MD.

U ziet hier de verdeling van genetische risicovarianten bij ouderen zonder MD, bij personen met de vroege vorm en bij personen met het ernstige eindstadium (Figuur 7). Opvallend is dat 64% van de gezonde ouderen tenminste één variant van deze twee genen bij zich draagt: de genetische belasting voor MD in de algemene bevolking is dus heel hoog! Als we deze verdeling vergelijken met de groep patiënten met een eindstadium zien we dat 94% van deze personen een risicovariant heeft. Het lijkt er dus op dat de kans op de ziekte wel hoger is bij een genetische belasting, maar dat die kans niet 100% is. Waarom krijgt niet iedereen met genetische risicofactoren MD? Kun je het risico beïnvloeden? Voor het beantwoorden van deze vragen keken wij in ons onderzoek naar bekende omgevingsfactoren: roken en obesitas verhogen de kans op MD; gezond eten verlaagt die kans juist. In het ERGO-bevolkingsonderzoek vonden we dat personen met een hoge genetische belasting die ook nog roken eerder en vaker MD krijgen dan personen die niet roken. Bij personen met een lage genetische belasting had roken minder effect. Roken zorgt er dus voor dat MD genen de mogelijkheid krijgen om de ziekte te veroorzaken. Is er ook positieve beïnvloeding mogelijk, bijvoorbeeld met een goed dieet? Ook dat bleek het geval. Wij vonden dat een dieet rijk aan anti-oxidanten het risico verlaagt, bijna tot aan het niveau van personen zonder genetische belasting. Je kunt als het ware je genetisch risico weg-eten. Hoe verklaren wij deze effecten? Genen voor MD blijken een belangrijke rol te spelen bij ontstekingsprocessen en bij de stofwisseling, met name bij oxidatieve stress. Roken geeft veel oxidatieve stress en werkt ontsteking in de hand. Anti-oxidanten in goede voeding verminderen juist



Figuur 7: Hoeveel mensen zijn drager van CFH en ARMS2? Het ERGO bevolkingsonderzoek.

oxidatieve stress. We zien dat je met je gedrag genetische factoren kunt triggeren of juist onderdrukken. Advies aan mensen met een familiale belasting is dus om niet te roken en gezond te eten. Dat laatste past goed in de nieuwe discipline 'nutrigenomics'; we zullen daar in de toekomst meer en meer over horen.

Een ander hot topic waar ik in deze rede op aanstuur is '*personalized medicine*', op maat gesneden geneeskunde. Vertaald naar ons vak: 'For YOUR eyes only'. Het idee is de behandeling van ziekten af te stemmen op het risicoprofiel van een patiënt. Iemand met genetisch profiel A kan misschien beter behandeld worden met pillen, terwijl een ander met genetisch profiel B meer baat heeft bij een operatieve ingreep. Als we op maat gesneden behandeling willen aanbieden voor leeftijdsgebonden maculadegeneratie moeten we eerst duidelijk hebben wat de risicoprofielen zijn. Hoe kom je daar nu achter? Laten we ons eens verdiepen in mijn persoonlijk risicoprofiel.

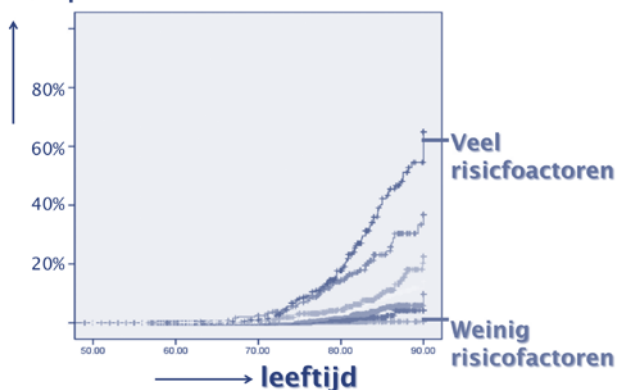
In principe heb ik het basisrisico op MD dat het vóórkomen van deze aandoening in de bevolking weerspiegelt, dat wil zeggen: ik heb 13% kans dat ik deze ziekte in de loop van mijn leven ontwikkel. We noemen dit de a priori kans. Om in te schatten of dit nu ook mijn persoonlijke kans is, moet ik u eerst het volgende vertellen:

Mijn oma had één van de meest uitgebreide maculadegeneraties die ik ooit gezien heb. Ze was de laatste 10 jaar van haar leven functioneel blind en woonde in een verzorgingstehuis. Twee van haar zusters hadden ook maculadegeneratie gekregen op relatief jonge leeftijd. Je zou dus kunnen zeggen dat mijn familie genetisch belast is. Betreffende omgevingsfactoren: mijn oma was een robuuste Noord-Hollandse vrouw met een fors postuur die hield van lekker eten. Heel hoogwaardig voedsel zal het niet altijd geweest zijn. Roken heeft ze echter nooit gedaan. Wat zal het risico op MD voor mij als kleinkind nu zijn? Om die vraag te beantwoorden heb ik eerst mijn vader onderzocht. Die blijkt met zijn 79 jaren een prachtig netvlies te hebben. Mijn vader is heel slank, golft en krijgt iedere dag de schijf van vijf voorgeschoteld door mijn moeder. Hij heeft echter wel een aantal jaar gerookt, maar dat is lang geleden. De bevindingen bij mijn vader doen vermoeden dat het met het familiäre risico voor mij wel mee valt. Om duidelijkheid te verkrijgen stuurde ik mijn bloed, onder pseudoniem, naar een aantal bedrijfjes in genetische testen. Deze bedrijfjes schieten nu als paddenstoelen uit de grond. Het gaat heel gemakkelijk: je stuurt een buisje bloed of bakje met spuug op en vult een vragenlijst in over je gezondheid, familieziekten en omgevingsfactoren. In het laboratorium wordt DNA geïsoleerd en dit wordt getest met heel veel genetische markers tegelijk. Daarna krijg je via internet een lijstje terug met ziekten waar je veel kans op maakt en ziekten waarop je weinig kans hebt. Zoals een goed onderzoeker betaamt, evalueerde ik eerst de positieve controle: de genen voor oogkleur. Ik bleek een genetisch profiel te hebben voor bruine ogen. Dat klopte tenminste. Nu naar de kans op MD: tot mijn opluchting was die verminderd!

Omdat één test niet zaligmakend is, hebben we mijn bloed naar meerdere bedrijfjes gestuurd. Frappant was dat ieder bedrijfje mij een ander risico gaf en de spreiding was enorm: tussen de 4 en 40%. Geen van de bedrijfjes was openhartig over de wijze waarop ze dit risico berekenden. Welke methode gebruikten ze en belangrijker, wat was hun referentiekader? Commerciële genetische predictie testen zijn nog een mer à boire. De rekenmodellen zijn doorgaans gebaseerd op kleine studies van ernstige patiënten en juist heel gezonde controle personen; deze houden geen rekening met het risico van mensen die noch patiënt noch controle zijn. Veel mensen vallen in een tussencategorie en het is dus beter om risicomodellen te baseren op de algemene bevolking waar iedereen toe behoort. Onze eigen studie behelsde 3 bevolkingsonderzoeken waarin de algemene bevolking goed vertegenwoordigd is; alle drie de onderzoeken toonden een goede scheiding tussen personen met een hoogrisico en met een laagrisico (Figuur 8).

Mijn risico volgens dit model blijkt 10% te zijn. Wij denken dat wij middels dit model op betrouwbare manier het risico op MD kunnen voorspellen. Nu nog het bedrijfje oprichten.....

Risico op MD



Buitendijk et al. 2012

Figuur 8: Predictie van Maculadegeneratie ná testen. Resultaat van 3 bevolkingsonderzoeken.

W e gaan door met een andere oogaandoening: *bijziendheid*. Refractieveranderingen (of brilsterkten) zijn een volkskwaal: slechts een kwart van de bevolking heeft geen bril voor veraf nodig. Er zijn in Nederland meer opticiens dan groenteboeren. Het probleem van brilsterkten is dat de invallende lichtstralen in het oog niet netjes op het netvlies geprojecteerd worden maar ervoor, erachter, of in een brede bundel. Dit is met een bril, contactlenzen of refractiechirurgie doorgaans goed te verhelpen en daarom beschouwde men dit jarenlang niet als een ziekte. Een beroemd voorbeeld van het tegendeel is Johann Sebastian Bach (Figuur 9). In zijn biografie wordt melding gemaakt van achteruitgang van zijn gezichtsvermogen door nachtenlange studie tijdens zijn jeugd.



Figuur 9: J.S. Bach (1685-1750)

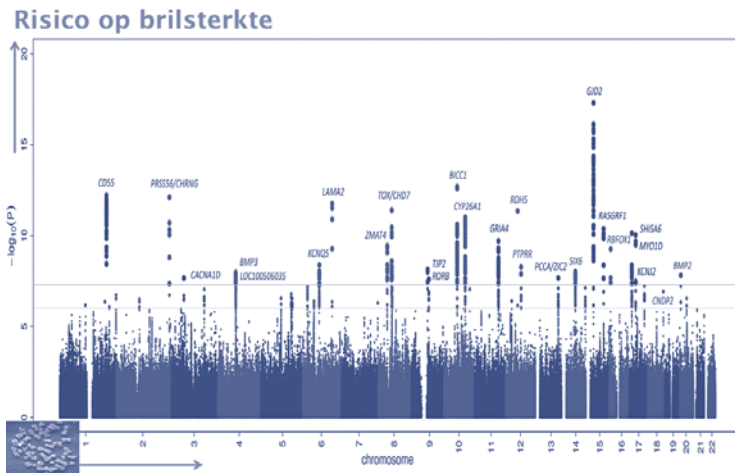
In dit schilderij van Haussman ziet u een verticale rimpel tussen de ogen en toegeknepen ogen passend bij bijziendheid, ofwel myopie. Het woord myopie is afkomstig uit het Grieks en betekent 'knijpen'. Het liep met Bach droevig af want rond zijn 60e werd hij slechtziend en liet hij zich 2 keer opereren door een rondreizende oogchirurg. Het is niet precies duidelijk wat deze chirurg deed, maar Bach werd blind en 4 maanden later was hij dood. Voor deze musicus waren zijn oren niet genoeg.

Veel epidemiologisch onderzoek wijst uit dat bijziendheid steeds vaker voorkomt en dat dit veel oogheekundige problemen met zich meebrengt. Personen met een brilsterkte boven de -6 hebben kans op staar, glaucoom en netvliesloslatingen. Dit zijn nare complicaties maar wel aandoeningen die vaak nog behandeld kunnen worden. Wat de ziekte echt een probleem maakt is myope maculadegeneratie. Hier is niets aan te doen en het veroorzaakt net als bij leeftijdgebonden MD een zwarte vlek in het midden van het blikveld. ~20% van de sterk bijzienden wordt ernstig slechtziend in zijn leven. Bijziendheid wordt veroorzaakt door een versterkte groei van het oog, de ogen van bijzienden zijn dus langer dan normaal. Normale ogen groeien gestaag in de

eerste levensjaren tot een jaar of 13. Sterk bijzienden ogen groeien sneller en groeien door tot een jaar of 25. In het kindercohort Generation R hebben we de ogen onderzocht van 7000 kinderen van 5 jaar oud. Het blijkt dat 1,2% van de kinderen dan al bijziend is en het is de verwachting dat dit oploopt tot 30% op volwassen leeftijd.

Het was al lang bekend dat bijziendheid in families voorkomt, maar welke factoren erbij betrokken waren niet. Mijn onderzoeksgroep heeft de kans gekregen om in een groot consortium deze factoren te onderzoeken.

Voor brilsterkten blijken nog meer genetische factoren te bestaan dan voor leeftijdsgebonden MD (Figuur 10). Afzonderlijk doen deze factoren niet zoveel. Opgeteld wel, als je drager bent van veel risicogenen is de kans dat je bijziend wordt 10x zo groot. Ook hier vroegen we ons af of het effect van genen beïnvloed kan worden door de omgeving. Bekende risicofactoren voor myopie zijn lezen en buitenspelen. Lezen verhoogt de kans; buitenspelen verkleint de kans. Wij onderzochten of een hogere opleiding invloed heeft op het genetisch effect- en vonden een grote interactie tussen opleiding en genen. Als je alleen maar de basisschool afgerond hebt, doen de genen vrijwel niets; er is nagenoeg geen hogere kans op myopie. Maar als je HBO of de universiteit afgerond hebt en je hebt een grote erfelijke belasting, dan is de kans op myopie buitengewoon hoog. Van studeren word je dus niet alleen slimmer, ook een stuk slechterziender. Hoe verklaren we nu deze relatie? De genen die we onlangs gevonden hebben, hebben veelal een functie in de overdracht van het elektrisch signaal in het netvlies. Ook hebben we een aantal genen gevonden die juist in het bindweefsel



Figuur 10: Het CREAM Consortium; 32 studies, N=47329 personen: 26 genen voor brilsterkte.

aan de achterkant van het oog een rol spelen. Wij denken nu dat personen die in hun vroege jeugd veel lezen langdurig een onscherp beeld op het netvlies hebben. Dit zorgt bij mensen met een grote genetische belasting voor een signaal dat van de voorkant van het netvlies naar de achterkant van het oog loopt en het bindweefsel triggert om het oog te laten groeien. Dat brengt mij naar mijn volgende onderzoek dat nog in de opstartfase zit.

Hoe bewijzen we dat kinderen die bijziend aan het worden zijn langdurig een onscherp beeld op het netvlies hebben? Misschien kunnen deze kinderen niet goed scherp stellen als zij aan het lezen zijn. Dit scherp stellen voor dichtbij noemen we accommodatie. Accommodatie verandert de brilsterkte kortdurend en dat kun je meten. Voor die meting heb je wel wat technisch vernuft nodig. Daar ontbreekt het mij volledig aan en daarom togen wij naar onze buurstad Delft om enkele technenuten te werven. We kwamen uit op een klein bedrijfje opgericht door bevlogene jongens van de TU Delft. Zij bouwen momenteel een accommodatie-apparaat, waarbij kinderen op verschillende afstanden moeten focussen en intussen, realtime, de brilsterkte gemeten wordt. Wij gaan dit tezamen met enkele orthoptie-studenten van de Hogeschool Utrecht testen bij schoolkinderen. Hiermee slaan we 2 vliegen in een klap. We verkrijgen inzicht in het ziekteproces bij myopie én we starten een hopelijk langdurige samenwerking met onze buursteden. Zie hier onze eigen Medical Delta.

Doordat ons myopieonderzoek in Rotterdam bekendheid kreeg, kregen wij ook steeds meer verwijzingen van jonge bijziende patiënten op de poli. In eerste instantie stuurden we die allemaal naar buiten; buitenspelen vermindert immers de kans op myopie. Maar in ons kille kikkerlandje is dat geen sinecure. Daarom keken we naar de Aziaten. Die zijn veel verder op het gebied van myopie want 50-80% van de Aziatische kinderen heeft hier last van; in Japan bestaat zelfs een myopie-universiteit. Jonge bijziende kinderen worden in Azië behandeld met atropine oogdruppels. Het werkingsmechanisme is grotendeels onbekend maar dat atropine werkt om de groei van het oog af te remmen, staat vast. Het nadeel van deze druppel is dat de pupil wijd wordt en de accommodatie stopt. Theoretisch verwachtten we dus dat deze patiëntjes veel last van het licht hebben en moeite hebben met lezen. Hoewel vrijwel niemand in Nederland ervaring met deze behandeling had, waren deze bijwerkingen voor veel oogartsen onaanvaardbaar. 'Kindermishandeling' vond men. Wij wilden dit eerst wel eens onderzoeken, want de goede resultaten bij de Aziaten logen er niet om. We probeerden de druppel op onszelf uit en vonden dat inderdaad pittig: last van het licht en voor het eerst van ons leven een multifocale bril op. Toch probeerden we het ook uit bij 50 kinderen en vroegen hen naar hun ervaringen in een zgn implementatie-studie. De kinderen blijken de druppel best goed te verdragen. Ze zetten buiten een zonnebril op tegen het licht en ze zetten hun eigen bril af of een multifocale bril op om te lezen. Het is nu aan ons om de andere oogartsen te overtuigen.

For your eyes only: erfelijke retina dystrofieën

In mijn klinisch werk richt ik mij speciaal op *erfelijke netvliesandoeningen*. Zij hebben allen een genetische basis met een Mendeliaanse overerving, de genen veroorzaken de ziekte nagenoeg altijd. De consequenties van deze aandoeningen zijn groot: de staafjes en kegeltjes gaan al op relatief jonge leeftijd te gronde en de kans op ernstige slechtziendheid of blindheid voor het 30e jaar is groot. Veel kun je als oogarts voor deze patiënten niet betekenen: genterapie staat wereldwijd nog in de kinderschoenen om van andere innovatieve behandelingen zoals stamceltherapie maar te zwijgen. Toch kun je als arts bevrediging vinden in deze patiëntenzorg door mensen te begeleiden en goed voor te lichten over erfelijkheid en prognose. In dat laatste zit precies het kennishiaat. Vaak is de diagnose wel te stellen, maar is het onduidelijk wat de oorzaken en de consequenties zijn van de ziekte. Als voorbeeld noem ik een jongeman met een kegelaandoening. Hij kwam voor het eerst bij mij op het spreekuur toen ik nog assistent was; wij waren ongeveer even oud. Hij begon moeite te krijgen met lezen, kleuren zien en mocht niet meer autorijden. Inmiddels is hij blind. Ieder jaar keek mij hoopvol aan en vroeg of ik nog nieuws had voor zijn ziekte. Ieder jaar moest ik schoorvoetend nee zeggen. Deze frustratie was aanleiding om een onderzoek naar kegelaandoeningen te starten. In een nationaal consortium verzamelden we patiënten met deze kegelaandoening uit meerdere klinieken; we vergaarden zowel alle genetische data als alle oogartsgegevens. In de laboratoria van Nijmegen en Amsterdam werden de genetische analyses verricht; in Rotterdam deden we de epidemiologische analyses. Wij identificeerden nieuwe genen voor dit ziektebeeld en vonden dat de kans op blindheid verschilt van gen tot gen. Eerder bestudeerden we het risico op blindheid ook al voor een andere erfelijke netvliesandoening: vitelliforme dystrofie. Voor deze ziekte vonden we zelfs dat de kans op blindheid verschilt van mutatie tot mutatie binnen hetzelfde gen. Waarom deze kansen zo verschillen weten we niet goed; dit vergt meer onderzoek en daar hebben we plannen voor. Daarover later meer.

For your eyes only: integratie van academische pijlers en toekomstperspectief

Ik heb u een beeld geschetst van mijn speerpunten in het wetenschappelijk onderzoek. Een academisch ziekenhuis heeft echter ook patiëntenzorg en onderwijs als belangrijke pijlers. Net als de wetenschap hebben deze mijn aandacht en passie. Het is beslist mijn visie en altijd mijn streven geweest om de drie pijlers zoveel mogelijk voor elkaar te laten werken. Het onderzoek is voor de patiënten; de patiënten zijn de aanleiding en deelnemers voor wetenschappelijk onderzoek; het onderwijs op zijn beurt richt zich op de ziekten van ons onderzoek en klinische zorg en studenten worden hierin geïntegreerd. Het is niet alleen bijzonder bevredigend als dit lukt, maar het is de enige manier om echt een expertisecentrum te worden. Immers, zonder wetenschap op het gebied van je klinische zorg zijn er geen vernieuwingen: je loopt nooit voor de troepen uit, waarom zal een andere arts naar je verwijzen? Wetenschap zonder een focus op patiëntenzorg is ook kunstmatig: waar haal je je ideeën vandaan en hoe toets je de implementatie van de nieuwe bevindingen in de praktijk? Onderwijs geven op gebieden waarin je niet uitblinkt in kennis blijft middelmatig: een beetje student of assistent zaagt onmiddellijk de poten onder je stoel vandaan. Het is dus voor de individuele pijlers belangrijk dat zij geïntegreerd worden: de pijlers worden er allen beter van. Maar dat is het niet alleen. Het is ook bijzonder efficiënt. Als dokter zie je patiënten, zij hebben de ziekten die opgelost moeten worden. Klinische wetenschap heeft studiedeelnemers nodig en je eigen patiënten willen zich vaak hiervoor inzetten. En studenten willen graag frontier science doen, juist op gebieden waarin ze ervaren hebben dat de klinische zorg ontoereikend is. Zo inspireren de pijlers elkaar. Werkt dit nu zo in het Erasmus MC? *Ja en nee.*

Waar werkt het wel? Ik beantwoord deze vraag vanuit mijn eigen situatie. Voor de bijziendheid en de retinale dystrofieën gaat het goed. Het onderzoek vloeit voort uit vragen van de kliniek en is deels gebaseerd op onze eigen patiënten. Door het onderzoek krijgen we nieuwe inzichten die we implementeren in onze patiëntenzorg, bijvoorbeeld het geven van adviezen aan ouders van bijziende kinderen om hen niet te lang achter elkaar te laten lezen en veel buiten te laten spelen. Voor de behandeling van bijziendheid schrijven we atropinedruppels voor en vertellen we patiënten hoe ze volgens de studie de minste bijwerkingen hebben. Bij de retinale dystrofieën kunnen we patiënten testen op genen die we door middel van ons onderzoek boven water hebben gekregen. We geven hen adviezen over erfelijkheid en family planning, of over de toediening van voedingssupplementen zoals vitamine A. Qua onderwijs zit het met deze ziekten ook wel snor. We laten onze keuzestudenten deelnemen in het onderzoek, zij zien zelf de patiënten en krijgen de mogelijkheid mee te schrijven aan onze artikelen. We organiseren referereavonden en congressen om de oogartsen buiten het ErasmusMC ook op de hoogte te stellen van de nieuwe inzichten.

Het kan echter altijd beter en dat moet ook. Het is mijn doelstelling om op deze gebieden nieuwe studies te verrichten die dichter bij de toekomstige klinische zorg staan: kansberekeningen maken voor specifieke genetische profielen, adviezen geven voor leefstijl als functie van het profiel, en nieuwe experimentele behandelingen verrichten. Voor myopie zetten we ons onderzoek voort in het kindercohort Generation R waar de nu 9-jarige kinderen myoop gaan worden en volop lezen en buitenspelen. Voor retina dystrofieën doen we dit tezamen met Ingeborgh van den Born van het Oogziekenhuis en Magda Meester in een pas opgerichte biobank. We verzamelen bloed voor DNA analyses en klinische data van onze patiënten in een nieuwe studie naar genen en risicoprofielen voor retinitis pigmentosa. We willen weten wie in de toekomst gentherapie moet krijgen en wie beter af is met stamceltherapie. Oogzorg op maat leveren is het doel: *For your eyes only*.

Voor maculadegeneratie of MD gaat de integratie van de drie pijlers nog niet zo goed. Internationaal hebben wij als Oogheelkunde Rotterdam de grootste bekendheid door onze artikelen over MD uit het ERGO-bevolkingsonderzoek. We hebben veel erkenning gekregen voor onze wetenschappelijke artikelen over roken, familiar risico en bescherming door dieet. De vertaalslag naar patiëntenzorg blijft echter achter. We kunnen in Nederland patiënten nog steeds niet testen op de meest voorkomende MD-genen en leefstijl adviezen geven gebeurt ook nog maar mondjesmaat. Een analyse van de patiëntenzorg in onze eigen kliniek leert dat slechts 10% van de MD-patiënten geïnformeerd wordt over de risico's van roken en obesitas, en het beschermende effect van anti-oxidanten. Waardoor schiet de implementatie van nieuwe bevindingen op dit vlak in de zorg te kort? In mijn optiek is dit deels gebrek aan kennisoverdracht en deels cultuur. De moleculaire diagnostiek voor oogzorg in Nederland wordt beheerst door genetici die een achtergrond hebben in Mendeliaanse ziekten, waarbij genen bijna altijd een ziekte veroorzaken. De uitslag van een genetische test is dan eenduidig. Genen bepalen voor complexe aandoeningen is lastig want wat moet er dan in de testuitslag staan? Het is nu niet zeker of een drager van een risicogen ook daadwerkelijk de ziekte zal ontwikkelen. Moleculaire diagnostiek voor oogziekten in Nederland dient in mijn ogen juist ook deze complexe aandoeningen te includeren, want diegenen die via de test als dragers van hoogrisico genen uit de bus komen kunnen immers hun lot nog veranderen. Zij kunnen door verandering van leefstijl zichzelf in een lagere risicocategorie plaatsen. Dit moet een dokter en een zorgverzekeraar toch als muziek in de oren klinken? Intensieve samenwerking van moleculaire genetici met genetisch epidemiologen en klinici is hiervoor noodzakelijk.

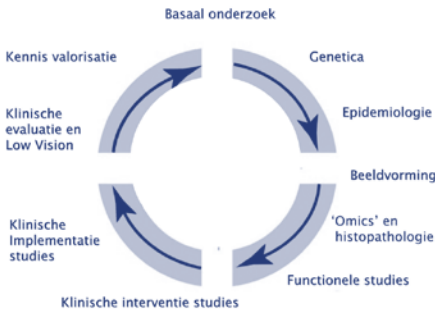
Het gebrekkig informeren over leefstijl door de oogartsen berust wellicht gedeeltelijk op gebrek aan kennis. De artikelen over roken, dieet en anti-oxidanten zijn al jaren geleden verschenen maar worden nog niet duidelijk genoemd in de leerboeken voor assistenten. Het is onze academische taak om de dokters de nieuwe kennis bij te

brengen. Anderzijds denken veel dokters nog steeds dat patiëntencontact gericht moet zijn op behandeling; zij vergeten dat het geven van de juiste voorlichting obligaat in de zorg thuis hoort. Dit vraagt om een cultuurverandering. Mijn toekomstige plannen voor MD zijn intensivering van het onderzoek naar risicoprofielen voor grote groepen maar ook voor families met zeldzame genen; verdere ontrafeling van de interactie tussen genen en omgevingsfactoren; bestudering van de ziekteontwikkeling in een vroeg stadium en het identificeren van prognostische markers zoals bijvoorbeeld aanwezig in bloed of in het netvlies zelf. Last but not least, ik wil graag deelnemen aan trials die inspelen op resultaten van ons onderzoek. Zo brengen we onze bevindingen weer terug bij de patiënten. In dit geheel zal er veel ruimte zijn om keuzestudenten in te zetten.

For your eyes only: oogonderzoek in Nederland

De wetenschappelijke output van oogheelkundig Nederland is nog nooit zo groot geweest als de afgelopen jaren. Internationaal staat Nederland goed op de kaart. Hoewel de groepen onderling nog wel met Argus-ogen naar elkaar kijken, is ook het respect voor elkaar en de gunfactor verbeterd. Een probleem waar we met z'n allen tegen aanlopen, is de financiering van onderzoek. De kosten van de gezondheidszorg zijn enorm gestegen de laatste jaren: van 53 miljard in 2001 tot 90 miljard in 2011. Lijnrecht hier tegenover staat dat de directe overheidsmiddelen voor research & development alleen maar dalen: van 4,9 miljard in 2010 naar 4,4 miljard in 2016, een bezuiniging van 530 miljoen euro. Op gelaste van het regeerakkoord zal een belangrijke overheidssponsor voor ons, NWO, fors moeten bezuinigen; het budget van ZonMW wordt zelfs gehalveerd. De particuliere oogfondsen kunnen de vraag ook niet aan: zij hebben net voldoende middelen om 1/3 van het jaarlijks aangevraagde bedrag voor oogonderzoek in Nederland te honoreren. De situatie nu is dat we ieder een steeds kleiner stukje van een steeds kleiner wordend taartje krijgen. We zijn elkaars concurrenten en azen op elkaars deel. De enige oplossing is een grotere taart. Alternatieve financieringsbronnen die we nog niet veel benutten zijn Europese of andere buitenlandse subsidies en het bedrijfsleven. Verstandig is dan wel om niet weer elkaar vliegen af te vangen.

We dienen ons zo te organiseren dat we in dezelfde thema's gaan werken en elkaar in wetenschappelijke zin het stokje doorgeven (Figuur 11). Bijvoorbeeld: de eerste doet basaal wetenschappelijk onderzoek in een bepaald thema, de tweede onderzoekt de bevindingen daarvan binnen hetzelfde thema in epidemiologisch onderzoek, weer een volgende integreert de nieuwe kennis in klinische studies en het einde van deze cirkel is dat we kennis valoriseren, d.w.z. we maken deze toegankelijk voor derden. Als we dit goed doen, kunnen we als één groep opereren in grote subsidie aanvragen in binnen- en buitenland. Ook het bedrijfsleven zal ons op deze manier aantrekkelijk vinden. De eerste stap voor deze operatie is inmiddels gezet door ons wetenschappelijk orgaan ARVONed. Ik roep gemotiveerde oogonderzoekers op zich aan te melden voor de taskforce die nu opgezet wordt om deze plannen vorm te geven.



Figuur 11: Circel van kennis: het doorgeven van nieuwe bevindingen aan andere onderzoeksgroepen.

For your eyes only, girls: girlpower

In Nederland is slechts 14% van de hoogleraren vrouw. Ook in het bedrijfsleven stagneert de opmars van vrouwen in leidinggevende functies. Persoonlijk heb ik weinig discriminatie o.b.v. sexe meegemaakt, al kan ik het niet laten om met u te delen dat ik aangeschreven werd met 'de heer professor Klaver' in de eerste brief die ik als hoogleraar van onze universiteit mocht ontvangen. Desalniettemin, ik heb veel profijt gehad van de stimuleringsprogramma's voor vrouwen die deze universiteit heeft geïnitieerd. In een recent artikel in Medisch Contact staat letterlijk dat gebrek aan ambitie de reden is waarom zo weinig vrouwen in Nederland topfuncties bekleden. Dat is m.i. te kort door de bocht, maar het raakt er wel aan. Meisjes zijn op de lagere school, middelbare school en universiteit doorgaans ijveriger dan de jongens en halen betere cijfers. Meer high potential dus. Waarom lukt het niet om dit voordeel te behouden? De oorzaak moet naar mijn mening gevonden worden in onze Nederlandse cultuur. Het 1,5 verdienmodel is hier nog steeds de norm; zorgtaken zijn voor het grote deel nog steeds voor de moeder. 'Ik kies voor mijn kinderen' is het devies van veel goed opgeleide vrouwen die voor een halve baan of minder kiezen. Impliciet gaat onze samenleving er vanuit dat carrière-vrouwen hun kinderen verwaarlozen. Het wordt tijd dat we beseffen dat dit een Nederlands standpunt is. In de landen om ons heen benutten vrouwen hun kansen naar de top veel beter en zij hebben niet meer gekke kinderen dan wij. Ook in de literatuur is niet te vinden dat kindverwaarlozing vaker voorkomt bij vrouwen in topposities. Mijn advies voor vrouwen die hun high potential willen benutten, is om op zoek te gaan naar een stimulerende omgeving. Zoek goede rolmodellen en gelijkgestemden waar je je aan kunt optrekken en waarmee je kunt sparren. Het heeft mij enorm geholpen.

For your eyes only: het Dankwoord

Hoogleraar worden lukt alleen met de hulp van veel hersenen en handen. Het zijn **H**er bij mij zó veel geweest, dat ik de namen hieronder weergeef. Een aantal namen wil ik hardop uitspreken. Professoren Bert Hofman en Paulus de Jong waren degenen die mij als eerste hebben laten warm lopen voor onderzoek in de oogheelkunde, epidemiologie en genetica. Als promovendus en later als senior onderzoeker hebben jullie mij geïnspireerd om het onderzoek zorgvuldig en kritisch uit te voeren, maar ook om een visie te ontwikkelen en zaken groots aan te pakken. Prof. Hans Vingerling is al 20 jaar mijn maatje in onderzoek. Jouw creatieve inbreng maakt het onderzoek leuk en fris. Ik bewonder je bereidwilligheid om als afdelingshoofd onze afdeling opnieuw in te richten en aan te passen aan de huidige tijd. Prof. Huib Pols is decaan van deze faculteit maar ook al jarenlang mijn mentor. Jij hebt mij de tips en tricks gegeven om mijzelf als academicus te profileren en mijn horizon te verleggen.

De Professoren Cock van Duijn, Ben Oostra, Nomdo Jansonius, Carel Hoyng, Frans Cremers, Arthur Bergen, Gre Luyten en Dr. Ingeborgh van den Born, Anneke den Hollander en Robert Kuijpers dank ik voor de samenwerking en alle inspiratie die jullie mij gegeven hebben.

Ik heb beslist de beste promovendi van Nederland. Zonder hen stond ik hier niet en zou ik hier niet willen staan. De huidige club in Rotterdam: Gabriëlle Buitendijk; Virginie Verhoeven; Henriët Springelkamp; en Jan Roelof Polling, is een hecht team dat buitengewoon goed functioneert; Susanne Roosing in Nijmegen zet met veel energie het kegelproject voort. Mijn eerdere promovendi Doktoren Alberta Thiadens, Leonieke van Koolwijk en Dominiek Despriet dank ik voor het verzorgen van een uitstekende basis. Dr. Magda Meester dank ik voor de all round postdoc activiteiten.

Riet Bernaerts, Ada Hooghart en Corina Brussee zijn mijn vaste toeverlaten. Dank voor jullie onvoorwaardelijke steun.

Tot slot wil ik mijn ouders danken voor hun liefde, zorg en medeleven in mijn activiteiten. Van jullie heb ik doorzettingsvermogen meegekregen, een belangrijke determinant van mijn leven.

‘Trouwen en kinderen krijgen’ is het beste dat ik ooit gedaan heb. Julian en Frédéric zijn de zon in mijn leven en nu kan ik Rick en Emma daar aan toevoegen. Chiel, dank voor het laten uitkomen van mijn dromen. De rest vertel ik je onder vier ogen, want dat is FOR YOUR EARS ONLY.

Ik heb gezegd.

Uitleiding

Dank voor stimulatie en kansen:

Prof. dr. Bert Hofman; Prof. dr. Hans Vingerling; Prof. dr. Paulus de Jong

Dank voor nauwe samenwerking:

Prof. dr. Cock van Duijn; Prof. dr. Ben Oostra; Prof. dr. Nomdo Jansonius;
Prof. dr. Carel Hoyng; Dr. Robert Kuijpers; Dr. Ingeborgh van den Born;
Prof. dr. Frans Cremers; Dr. Anneke den Hollander; Prof. dr. Reinier Schlingeman;
Prof. dr. Arthur Bergen; Dr. Theo Gorgels; Dr. Anneke Maat; Dr. René de Coö;
Marshall Huston; Prof. dr. Gre Luyten; Gwyneth van Rijn; Dr. Annette Geerards;
Dr. Frans Rienslag; Dr. Mies van Genderen; alle internationale consortia; RP5000
consortium

Dank voor verrichten van promotie onderzoek:

Gabriëlle Buitendijk; Virginie Verhoeven; Henriët Springelkamp; Jan Roelof Polling;
Susanne Roosing; Lintje Ho; Dr. Alberta Thiadens; Dr. Leonieke van Koolwijk;
Dr. Dominiek Despriet

Dank voor steun en toeverlaat als mijn secretaresse:

Riet Bernaerts

Dank voor trouwe dienst als onderzoeksmedewerksters:

Ada Hooghart; Corina Brussee

Dank opleider en voormalig afdelingshoofd:

Prof. dr. Gabriel van Rij

Dank collegae Oogheelkunde Erasmus MC:

Dr. Huib Simonsz; Dr. Nicole Naus; Dr. Roger Wolfs; Dr. Anniki Rothova;
Dr. Joeri de Hoog; Dr. Isabelle Bleyen; Dr. Bart van Doorn; Dr. Magda Meester;
Willy van Lier; alle arts-assistenten; alle verpleegkundigen; alle dokters assistenten;
alle TOA's; alle administratieve medewerkers; OK Dagverpleging; studententeam;
Urmie Gajadhar; Tineke Muilwijk; Nicole van Basten

Dank ERGO management team:

Dr. Jan Heeringa; Dr. Frank van Rooij; Prof. dr. Tamar Nijsten; Eric Neeleman;
Prof. dr. Henning Tiemeier; Prof. dr. André Uitterlinden; Prof. dr. Bruno Stricker;
Prof. dr. Harry Janssen; Dr. André Goedegebure; Dr. Arfan Ikram; Dr. Meike Vernooij;
Koos Lubbe; Prof. dr. Ernst Kuipers; Dr. Oscar Franco; Daan Loth

Dank voor trouwe dienst mrs. ERGO:

Anneke Korving

Dank Generation R:

Dr. Vincent Jaddoe; Romy Gaillard; Dolinda Pottuit; alle onderzoeksmedewerkers

Dank keuzestudenten:

Suzanne van der Laar; Leon Ramp; Ruben Kok; Pieter Bonnemaier; alle keuzestudenten uit het verleden

Dank adviseurs organisatie en financiën:

Marije Stoffer; Philip Backx; Judith Tielen; Corine Hollander; Ben Kuiperbak; Inge van den Breevaart

Dank alle patiënten en onderzoeksdeelnemers**Dank fondsen en sponsors:**

Erasmus MC/Erasmus Universiteit; ZonMw; RIDE; Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen; Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; NWO; Europese Commissie (DG XII); Gemeente Rotterdam; Netherlands Genomics Initiative (NGI); Lijf en Leven; MD Fonds; Henkes Stichting; Oogfonds Nederland; Stichting Nederlands Oogheelkundig Onderzoek; Swart van Essen; Bevordering van Volkskracht; Blindenhulp; Landelijke Stichting voor Blinden en Slechtzienden; Rotterdamse Vereniging voor Blindenbelangen; OOG; ANVVB; Stichting Talent; Rotterdams Oogheelkundig Onderzoeks Stichting; Rotterdam Eye Hospital Research Foundation; CORR; Erasmus Vriendenfonds; Laméris Ootech BV; Topcon Europe BV; Heidelberg Engineering; Bayer; Alcon; Novartis

Dank oppassen:

Ali, Editha, Elise, Rosalinde, Marinke, Diewertje, Margot, Jan Roelof

Dank familie, vrienden en vriendinnen:

Zussen, zwagers en schoonfamilie; Jacqueline, Frederique, Cora, Margot, Katrin, Karin, Evelien, Marja, Albertien, Annemarie, Sarit; vriendinnen kookclub; vrienden skiclub winterswijk; vrienden kerstdiner; vriendinnen FDP Hanneke, Gerjo, Agnes, Janneke, Jolien, Anja, Monique, Carla

Dank grafische ondersteuning presentatie:

Karla de Witte

Dank lieve ouders:

Piet Klaver en Hanny Klaver-Mous

FOR YOU ONLY Man en kinderen:

Chiel, Julian, Frédéric, Rick, Emma

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-94-914-6211-5

