

Alles wat kruipt, groeit en bloeit



# Alles wat kruipt, groeit en bloeit

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Oculaire Angiogenese  
aan de Universiteit van Amsterdam  
op donderdag 12 november 2009

door

Reinier Schlingemann

 VOSSIUSPERS UVA

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.  
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Dit is oratie 356, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Crasborn BNO, Valkenburg a/d Geul  
Opmaak: JAPES, Amsterdam  
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 978 90 5629 624 7  
e-ISBN 978 90 4851 270 6

© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2010

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

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

## Inleiding

Deze rede gaat over ogen, misschien wel uw ogen waarmee u nu deze kant opkijkt. Die ogen die af en toe afdwalen om te kijken wie er nog meer gekomen zijn, die misschien naar boven zullen draaien als u in slaap mocht vallen. Het gaat ook over oude mensen, en nieuwe dingen, en dingen die voorbijgaan. Over die ogen die mij hier zien staan in dit uniform van een hoogleraar, een toga, en wel in de mooiste toga van Nederland, die van de Universiteit van Amsterdam.

Ik ben opgegroeid in een gezin met toga's: mijn overleden vader preekte als dominee in toga, mijn broer hield als advocaat in toga zijn pleidooien en mijn moeder sprak recht in een toga als raadsheer aan het Haagsche Hof. Mijn vader hield wekelijks een soort oratie, maar het was hem gegund een treetje hoger te staan dan ik nu, op de echte kansel, wat dichterbij het hogere. Hij was vrijzinnig hervormd predikant, dus voor mij geen orthodoxe jeugd. Een geloof met een aardige god, geen eeuwig brandend vagevuur of een leven lang knagende en knellende erfzonde. Mijn vader was een begaafd spreker, die met zijn woordkeus en intonatie een groot gezelschap zo kon toespreken dat het voor ieder leek alsof hij alleen maar voor die persoon sprak. Om elke week een preek te bedenken, vond hij echter wel een opgaaf, en elke zaterdag trok hij zich terug in zijn studeerkamer om dat ei te leggen. Op een gegeven zondagmorgen was de inspiratie niet gekomen en kondigde hij aan dat zijn preek zou luiden:

'Dames en Heren,  
Koeken en peren,  
Apen en noten,  
Dag idioten!'

Ondanks ons aandringen heeft hij die preek maar niet gehouden, en als invulling van de huidige rede was zij ook niet zo geschikt.

Als kind had ik een fascinatie voor beesten. En dan niet zachte, poezelige katjes of konijntjes, maar kruipende beesten. Toen ik een jaar of drie was, draaide ik al ongeveer elke steen om, om te kijken wat er allemaal onder zat. De vondst van een regenworm of beter nog een padje of salamander bracht mij dan in alle staten. Dit groeide uit tot een grote interesse in kruipend gedierte, salamanders, slangen en zo. Natuurlijk was kerkbezoek in dat opzicht een saaie bedoening. Maar een verhaal dat mij als kind wel aansprak, was dat over de zondvloed en de Ark van Noach. Alle 'beesten des velds' gingen immers twee aan twee de Ark in – schapen, leeuwen en olifanten –, maar ik stelde mij dan voor dat de groene kikkers, de vuursalamanders, de levendbarende

hagedissen en al die andere favoriete beesten van mij over de loopplank naar binnen moesten kruipen, en dat Noach daar uren en uren op had staan wachten.

En nu sta ik zelf in een kerk, voor mijn eigen preek. Het is passend dat ik als jongste van de familie ook als laatste dit gewaad heb mogen aantrekken. Maar als hoogleraar Oculaire Angiogenese is dit niet het enige uniform waarin u mij kunt zien.

Want hoe aandachtig u ook naar deze oratie mag luisteren, de intensiteit waarmee anderen mij zien als ik dit andere uniform draag (figuur 1), is aanzienlijk groter. Dat is niet verwonderlijk, omdat ik dan op het punt sta met een naald hun oog te doorboren en een medicijn in te spuiten. Het is een kleine ingreep, en we vertellen er altijd bij dat we het kleinste naaldje gebruiken dat we in het ziekenhuis hebben kunnen vinden. Maar er zijn weinig ingrepen of operaties die zo bedreigend zijn voor een mens als een injectie in het oog. Hier komt een naald op je af om je in het virtuele centrum van je ziel te raken, althans, zo wordt het door sommigen ervaren. En als het gebeurd is, als de paniek begint te verdwijnen en men zijn positieven hervindt, zien de patiënten de meest wonderlijke dingen die zich in hun eigen oog afspelen. Sommigen zien grillige paddenstoelen, anderen hersenkwabben, weer anderen vergelijken het beeld met tekstballonnetjes van een stripverhaal, of licht dat trilt boven de woestijn, siroop die oplost in water, of wat er gebeurt als een ouwe film in de projector blijft hangen en doorbrandt. Een patiënte noemde het gewoon 'Moderne kunst'.



*Figuur 1*

Tussen de 30.000 en 50.000 keer per jaar wordt deze behandeling nu in Nederland toegepast, en dat pas sinds twee jaar. Wat bezielt ons oogartsen om duizenden patiënten keer op keer te belasten met deze ingreep? Dat heeft alles te maken met oculaire angiogenese. Wat bezielde mij om mijn professionele leven aan oculaire angiogenese te wijden, en wat heeft dat te maken met kruipende beesten en de Ark van Noach? Op deze vragen wil ik u in deze rede een antwoord proberen te geven.

## Het belang van oculaire angiogenese

Oculaire angiogenese betekent vaatgroei in het oog. *Angio-genese* = ontstaan van bloedvaten. Die groei kan gewenst zijn, zoals bij de ontwikkeling van het oog of bij herstel van een operatiewond, of ongewenst zijn, op plaatsen waar dit de functie van het oog aantast en het zicht wordt bedreigd of verminderd. Deze ongewenste vaatgroei kan eigenlijk in alle compartimenten van het oog optreden, zoals hier in het hoornvlies.

Het oog is goed te vergelijken met een camera. Net als bij een camera bevindt zich aan de voorkant een lenzenstelsel, bestaande uit het hoornvlies en de ooglens. Achter in het oog ligt het netvlies dat functioneert als de film van de camera. Het belangrijkste is hierbij een klein stukje netvlies helemaal achter in het oog, de macula of gele vlek, waarmee men scherp ziet. Achter in het netvlies liggen lichtgevoelige cellen, 'fotoreceptoren' genaamd, de kegeltjes en staafjes. De lichtstralen die samen het beeld van de buitenwereld vormen, worden hierin omgezet tot elektrische signalen die in de hersenen worden 'gezien'.

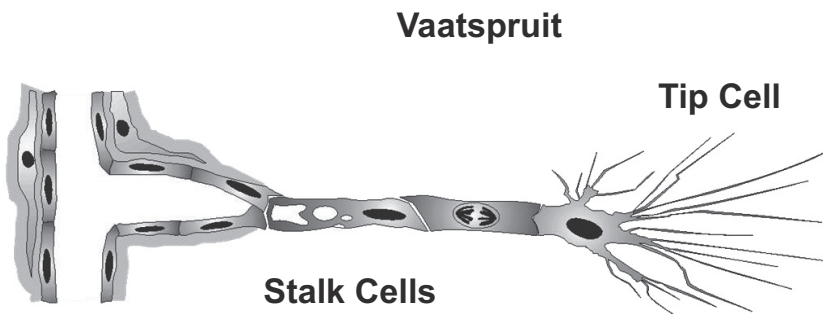
Dat oculaire angiogenese nu zo belangrijk is, heeft te maken met het feit dat, om te kunnen functioneren als een camera, de meeste onderdelen van het oog doorzichtig moeten zijn. Doorzichtigheid verdraagt geen bloedvaten die de gang van de lichtstralen verstoren. Het hoornvlies, de lens en het glasvocht zijn vaatloos en volledig doorzichtig. Het netvlies zelf is ook doorzichtig, en de vaten van het netvlies zijn zeer spaarzaam aangelegd om de gang van het licht zo min mogelijk te verstoren. Maar anders dan bij een camera bestaat het oog niet uit glas en metaal, maar uit weefsels. Die zijn samengesteld uit cellen die voedingsstoffen en zuurstof nodig hebben. Uit de aard van de functie van het oog als camera is in de evolutie een situatie ontstaan waarbij de weefsels van het oog maar net voldoende gevasculariseerd zijn.

Samenvattend is het oog dus een anatomisch compromis. Als door welke oorzaak dan ook de wel aanwezige vaten worden aangetast, is er vrijwel geen reservecapaciteit, schiet de voorziening van voedingsstoffen en zuurstof tekort, en is de basis gelegd voor het ontstaan van oculaire angiogenese en ziekte.

## Historie van het onderzoek naar angiogenese

Angiogenese is het ontstaan van nieuwe bloedvaten uit bestaande kleine bloedvaten, de haarvaten. Angiogenese is een complex proces dat in opvolgende stappen verloopt. Het begint met het uitbreken van de endotheelcellen van de bloedvaten uit hun normale omhulling. Hierna kruipen deze cellen in de richting van de prikkel voor angiogenese, vormen samen vaatspruiten, delen zich, en daarna komt de vorming van nieuwe vaten op gang.

De cellen van de haarvaten zijn onder normale omstandigheden afgeplat en gespecialiseerd om bijvoorbeeld het transport van voedingsstoffen van het bloed naar de weefsels te regelen, maar bij angiogenese verandert een deel van deze cellen qua uiterlijk en functies volledig (figuur 2). In de groeiende vaatspruiten kunnen twee soorten veranderde endotheelcellen worden herkend, de zogenaamde 'tipcellen' en 'stalkcellen'.



### Normale endotheelcellen

*Figuur 2*

De tipcellen zijn de voorlopers en leiden het proces. Ze hebben lange uitloper-tjes en lijken meer op amoeben dan op endotheelcellen. De stalkcellen liggen in de steel van de vaatspruiten en zorgen door deling voor toevoer van nieuwe endotheelcellen. Het onderzoek naar angiogenese is momenteel erg gericht op de verschillen tussen deze twee celtypen en op de regelmechanismen die bepalen of een endotheelcel een 'leider' of een 'volger' wordt.

De video toont – versneld – hoe angiogenese er in werkelijkheid uitziet. U ziet rechtsboven een tipcel zich losmaken uit een bloedvat, en een vaatspruitje ontstaan dat al snel linksonder een ander vaatspruitje treft, zodat er een lus



ontstaat waaruit een nieuw bloedvat kan groeien. Dat is pas bloed dat kruipt waar het niet gaan kan! De groeiende bloedvaten zijn altijd zeer hoog doorlaatbaar voor eiwitten uit het bloed. Ze zijn 'lek', zoals we dat in de oogheelkunde noemen. Dit lekken heeft een belangrijke functie. De gelekte eiwitten uit het bloed, waaronder fibrinogeen, stollen in het omringende weefsel tot een fibrinematrix, die door de groeiende bloedvaten weer gebruikt wordt als houvast voor verdere uitgroei. Vaatlekkage is dus een voorwaarde voor angiogenese.

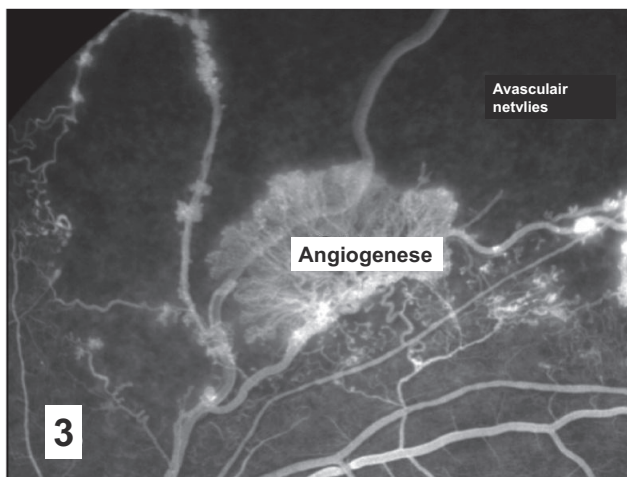
Wat zijn nu die prikkels die ervoor zorgen dat een rustend bloedvat totaal verandert en dat angiogenese op gang komt? Deze prikkels worden gevormd door groeifactoren, eiwitten die uitgescheiden worden door cellen, maar die andere cellen op afstand vertellen om gedrag te gaan vertonen dat te maken heeft met groei, vaatgroei en wondgenezing. Dat doen ze door zich op afstand te binden aan receptoren op die cellen. De belangrijkste groeifactor in het lichaam die vaten lek maakt en angiogenese veroorzaakt, is VEGF, de *vascular endothelial growth factor*. Deze angiogenese factor is op een bijzondere manier ontdekt.

We weten namelijk veel van angiogenese vanwege Judah Folkman, kinderchirurg in Harvard, die in 1971 met het idee kwam dat er een nieuwe kankertherapie ontwikkeld zou kunnen worden door medicijnen te vinden die de groei van bloedvaten afremmen. Volgens Folkman zou de groei van kankergezwellen afhankelijk moeten zijn van angiogenese. Een kankergezwel zou immers net als andere weefsels niet zonder bloedvaten kunnen functioneren. In de jaren negentig ontstond in de oncologie een werkelijke hype rond deze anti-angiogenesetherapie en werden vele medicijnen ontwikkeld die vaatgroei afremmen. Helaas zijn de beloftes van de anti-angiogenese in de oncologie tot nu toe niet bewaarheid, ondanks investeringen van minstens tien miljard dollar door de farmaceutische industrie. Door deze investeringen zijn echter wel medicijnen ontwikkeld die nu bij de behandeling van oculaire angiogenese van groot nut blijken te zijn.

Folkman meende in 1971 ook dat kankergezwellen angiogenese stimuleren met een nog niet ontdekte 'tumor angiogenesis factor', en dat die factor misschien met een antistof geremd zou kunnen worden ter behandeling van kanker. Het toeval wil dat zijn rivaal Harold Dvorak, hoogleraar pathologie in Harvard, die stof ontdekte. Dvorak geloofde juist niet in een 'tumor angiogenesis factor'. Hij dacht dat vaatgroei in tumoren ontstaat door de aanwezigheid van fibrine, als gevolg van lekkage van bloedvaten. En inderdaad, in 1983 vond hij een stofje genaamd VPF, dat paste in zijn theorie: het werd gemaakt door tumorcellen en veroorzaakte sterke vaatlekkage.

Zes jaar later werd door anderen aangetoond dat dit VPF ook een sterke directe prikkel voor het ontstaan van angiogenese is. Degene die dit aan-

toonde, was de spreekwoordelijke derde hond die heenging met het been. Hij noemde zijn ontdekking VEGF, maar al snel bleek dat het een en hetzelfde molecuul betrof als VPF. Het is gebleken dat VEGF de belangrijkste angiogenesefactor in het lichaam is, zowel bij angiogenese in normale weefsels, zoals in een groeiend embryo en bij wondgenezing, als bij ziekten als kanker en angiogenese in het oog. Een groeiend embryo kan geen vaten vormen als een gen voor VEGF ontbreekt. VEGF was Folkmans 'tumor angiogenesis factor', en in 2003 werd de door hem voorspelde antistof tegen VEGF, de VEGF-remmer bevacizumab, geregistreerd als medicijn voor de behandeling van darmkanker. Folkman overleed in januari 2008, nog voordat hij de hem toekomende Nobelprijs uitgereikt had gekregen.



*Figuur 3*

De oogheelkunde raakte geïnteresseerd toen in 1991 werd gevonden dat juist weefsels met zuurstofgebrek VEGF gaan produceren. In de oogheelkunde werd namelijk al sinds 1948 gezocht naar de profetische Factor X. De Israëli-sche oogarts Michaelson ontdekte toen dat zowel bij de ontwikkeling van embryo's, als bij bepaalde oogziekten, angiogenese op gang komt bij een tekort aan vaten in het netvlies, en hij bedacht dat er waarschijnlijk een Factor X moest zijn, die gemaakt wordt door een netvlies met te weinig vaten en daardoor zuurstofgebrek (figuur 3). We weten nu dat VEGF de voorspelde Factor X is en dat deze een rol speelt bij alle vormen van angiogenese en wondheling in het oog.

Vanaf 2006 worden de VEGF-remmers bevacizumab en ranibizumab bij deze oogziekten toegepast, en dit heeft een revolutie in de oogheelkunde ontketend. Via toediening per injectie in het oog worden ze gebruikt voor de behandeling van diabetische retinopathie, leeftijdsgebonden maculadegeneratie en vele andere ziekten. Omdat de namen ervan vrijwel onuitspreekbaar zijn, zal ik in de rest van dit verhaal hun merknamen gebruiken, Avastin en Lucentis.

Samenvattend zijn angiogenese en vaatlekkage dus essentiële processen in de embryonale ontwikkeling, bij wondgenezing, bij kanker en bij oogziekten. VEGF is daarbij de belangrijkste groeifactor gebleken en sinds kort zijn er medicijnen die de werking van VEGF kunnen stoppen.

## Wat doet een hoogleraar oculaire angiogenese?

Ik houd mij bezig met patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs op mijn vakgebied. Ik wil hierbij functioneren als Research-Clinician, dus een liaison zijn tussen basale onderzoeksvelden en de kliniek. Mijn subspecialisatie in de oogheelkunde heet medische retina, wat inhoudt dat ik patiënten met netvliesaan- doeningen behandel, zonder daarbij de chirurgische behandelingsmogelijkheden uit te voeren.

De meest algemene aandoeningen die behoren tot het vakgebied medische retina, namelijk diabetische retinopathie en leeftijdsgebonden maculadegeneratie, hebben gemeen dat angiogenese en vaatlekkage de belangrijkste mechanismen zijn waarmee deze ziekten tot slechtziendheid of blindheid leiden. Dat maakt dat deze processen een enorme impact op de volksgezondheid hebben. Graag wil ik wat langer stilstaan bij deze twee aandoeningen. Ik zal hierbij toelichten wat de komst van de VEGF-remmers voor de behandeling van patiënten met deze ziekten heeft betekend, maar ook aandacht besteden aan de grote gebieden van geneeskundig onvermogen die de medische retina nog kent.

## Medische retina

*Diabetische retinopathie* is een ziekte van het netvlies die uiteindelijk ontstaat bij circa één op de drie mensen met diabetes en bij 5-10% van hen tot slechtziendheid of blindheid zal leiden. Dat is minder dan vroeger, maar vanwege de enorme toename van het aantal personen met suikerziekte dat inmiddels in Nederland het miljoen overschreden heeft, is het de belangrijkste oorzaak van verworven blindheid bij mensen in de leeftijd van 20-65 jaar. Er bestaat geen

preventieve behandeling voor deze aandoening, en de behandelingsmogelijkheden van de oogarts beperken zich tot een destructieve laserbehandeling van het netvlies en risicovolle operaties.

Doordat de cellen van het netvlies geen insuline nodig hebben voor de opname van glucose, leiden de hoge glucosespiegels in het bloed van een patiënt met diabetes tot hoge spiegels van glucose in de netvliescellen. Hierdoor raakt de stofwisseling van deze cellen ontregeld. De endotheelcellen van de haarvaten en sommige zenuwcellen gaan hieraan ten gronde. Dit leidt in de loop van 5-10 jaar tot de klinische verschijnselen van de ziekte.

Waarom zou dit zich nu speciaal in het netvlies afspelen en veel minder in bijvoorbeeld het hersenweefsel? In de afgelopen jaren heeft mijn onderzoeksgroep geholpen een theorie te ontwikkelen om op deze vraag een antwoord te geven. Wij mensen zijn behept met een netvlies, wat het eindresultaat is van miljoenen jaren evolutie. In de tijd dat we nog als kleine knaagdieren door het struikgewas kropen, hadden we groot voordeel van een overvloed aan staafjes die zich kunnen aanpassen aan het donker. Dit bijzondere vermogen om bij het licht van de sterren te kunnen zien, heeft ook een prijs, want de volledig aan het donker aangepaste staafjes hebben onvoorstelbare hoeveelheden zuurstof en voedingsstoffen nodig. Vroeger was het nog donker 's nachts, maar in onze moderne maatschappij gebruiken wij die maximale gevoeligheid van onze staafjes vrijwel nooit meer – er is immers overal licht –, en in een stedelijke omgeving kijken wij vooral met de minder lichtgevoelige kegeltjes. Maar als wij liggen te slapen, raken onze ogen nog wel volledig aan het donker aangepast, en dit heeft tot gevolg dat de staafjes 's nachts de maximale hoeveelheid zuurstof en voedingsstoffen gebruiken. Daardoor daalt in het netvlies de zuurstofspanning 's nachts tot zeer lage waarden. Dit tekort aan zuurstof versterkt het schadelijk effect van diabetes op het netvlies, en dat gebeurt niet in andere organen, zoals de hersenen.

Het gevolg is dat na jaren van suikerziekte in delen van het netvlies een volledige uitval ontstaat van de bloedvaten, met een permanent zuurstoftekort als gevolg. Hierop reageren de cellen in deze gebieden door het overmatig produceren van groeifactoren zoals VEGF. Dat leidt tot vaatlekkage in de omliggende bloedvaten, en als de gebieden met vaatuitval groot genoeg zijn, ook tot angiogenese op het netvlies (figuur 3).

## De bloed-retina barrière

Uitval van haarvaten en vaatlekkage in het centrum van de gele vlek zijn de twee belangrijkste oorzaken van slechtziendheid bij diabetische retinopathie. De vaatlekkage ontstaat door het verloren gaan van de zogenaamde bloed-

retina barrière, die er in het normale netvlies voor zorgt dat de bloedvaten maar zeer beperkt doorlaatbaar zijn voor eiwitten en andere stoffen uit het bloed. Dat garandeert het ongestoord functioneren van de zenuwcellen. Bij diabetische retinopathie ontstaat door lekkage in de gele vlek het *diabetisch macula oedeem*. Hierdoor daalt in enkele maanden tot jaren de gezichtscherpte tot een niveau waarbij lezen, autorijden en gezichten herkennen onmogelijk zijn. De behandeling die tot nu toe werd toegepast, is een destructieve laserbehandeling van de macula, effectief voor het tot staan brengen van de ziekte op de lange termijn, maar meestal niet in staat om wat aan functie verloren is gegaan weer terug te geven.

Er is dus een grote behoefte aan betere behandelingsmogelijkheden voor dit probleem. Er is echter te weinig bekend over de mechanismen waarop de bloed-retina barrière verloren gaat. De barrière wordt in het normale netvlies gevormd doordat de cellen van de vaatwanden aan elkaar verbonden zijn met zeer hechte verbindingen, de 'tight junctions', waardoor er geen of alleen maar zeer strak gereguleerd transport van bloedeiwitten tussen de cellen door mogelijk is. Daarnaast treedt transport op van eiwitten via de cellen zelf, via kleine transportblaasjes die van de ene kant van de cel naar de andere migreren. Of bij diabetisch macula oedeem het transport vooral toeneemt tussen de cellen door of via deze blaasjes, of beide, is een nog onbeslechte controversie. Wat we wel weten is dat VEGF bij deze vaatlekkage een belangrijke rol speelt. Bovendien heeft recent onderzoek laten zien dat een combinatie van laserbehandeling met VEGF-remmers op de korte termijn het macula oedeem kan verminderen en het gezichtsvermogen verbeteren. Wat de bijdrage op de lange termijn van VEGF-remmers aan de uitkomst van het gezichtsvermogen zal zijn, is echter nog onbekend en zal in langdurige studies moeten worden onderzocht.

Wat minder vaak voorkomt maar nog ernstiger gevolgen kan hebben, is *proliferatieve retinopathie*, de situatie waarbij angiogenese ontstaat op het netvlies en in het glasvocht als de vaten in grote gebieden van het netvlies zijn uitgevallen. Hierbij treden vaak grote bloedingen op in het oog. Er is inmiddels overtuigend bewijs dat VEGF, geproduceerd in het avasculaire en zuurstofloze netvlies, deze angiogenese veroorzaakt. De angiogenese is het begin van een wondhelingsreactie, die uiteindelijk leidt tot vorming van littekenweefsel. Ook bij deze vorm van retinopathie wordt laserbehandeling gegeven, maar dan van het hele buitenste netvlies. Hierbij worden zoveel fotoreceptoren vernietigd, dat het zuurstofgebruik van het netvlies daalt, het zuurstoftekort wordt opgeheven en de productie van VEGF afneemt. Hierdoor komt de angiogenese tot stilstand. Als er echter al sprake is van een bloeding of van uitgebreide littekenvorming, dan is laseren niet meer mogelijk en ontstaat vaak blindheid doordat het littekenweefsel het netvlies lostrekt. Dat kan dan alleen worden

voorkomen door met een risicovolle operatie het gevormde bindweefsel te verwijderen.

Het is de laatste jaren gebleken dat injecties met VEGF-remmers de vaatgroei en het hele wondhelingsproces bij deze patiënten tijdelijk tot rust kunnen laten komen, wat het succes van laseren en van deze operaties aanzienlijk heeft vergroot. Het is de verwachting dat hierdoor veel minder mensen met diabetes echt blind zullen worden.

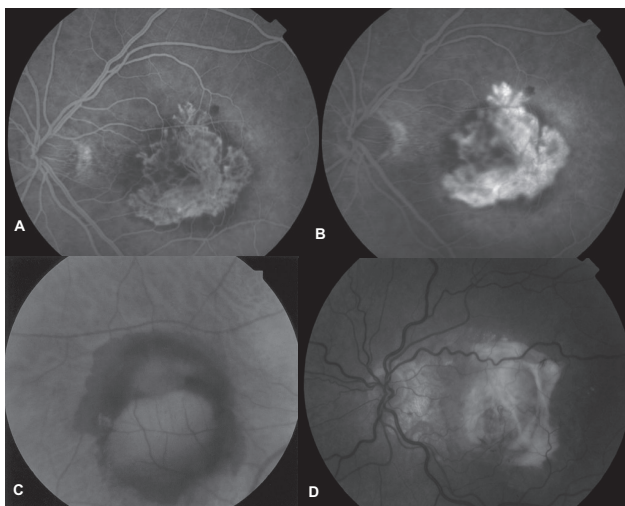
## Leeftijdsgebonden maculadegeneratie, het leven begint bij 40

Veel van de patiënten met diabetes die problemen krijgen met het gezichtsvermogen zijn ouder dan 40. Leeftijdsgebonden maculadegeneratie of MD is helemaal een aandoening van ouderen, meestal mensen boven de 75 of 80 jaar. We willen allemaal graag oud worden en we zijn blij voor anderen als zij heel oud worden. En toen ik nog geen 40 was, dacht ik dat de uitdrukking ‘het leven begint bij 40’ betekent dat er zich dan een soort tweede jeugd zou aandienen. Maar vanaf je 40ste jaar ‘krijg je allerlei makke’, zoals ze hier in Amsterdam zeggen. Dat is het werkelijke leven.

Een van die makke is MD, de belangrijkste oorzaak van blindheid en slechtziendheid in de westerse wereld, en met de oprukkende vergrijzing een steeds groter probleem. Het treft nu uiteindelijk circa één op de vier of vijf Nederlanders in hun laatste levensjaren. Het is echter een grote onbekende in Nederland, zowel bij de bevolking als onder artsen. Van de twintig coassistenten die ik maandelijks een werkcollege geef, hebben er gemiddeld slechts twee passieve kennis van deze aandoening, vaak vanwege een slechtziende grootmoeder. De rest heeft er nog nooit van gehoord, en dat tegen het einde van hun studie geneeskunde! Dit is exemplarisch voor ouderen en artsen in Nederland. Ons land presteert hierin vrijwel het slechtste van heel Europa, met als gevolg vaak uitstel van behandeling en mogelijk onnodige blindheid.

MD is een chronische aandoening van het netvlies die uiteindelijk leidt tot verlies van weefsel en slecht zicht door uitval van de functie van de macula. Dit wordt ‘droge MD’ genoemd, oneerbiedig slijtage van de gele vlek. Bij een deel van de patiënten ontstaat hierbij natte MD, een wondhelingsreactie met angiogenese, vaatlekkage, bloedingen en littekenvorming (figuur 4). In tegenstelling tot proliferatieve diabetische retinopathie vindt deze angiogenese plaats onder het netvlies. Dit leidt door het optillen van het netvlies tot een vertekend beeld, maar ook tot verminderd kleuren zien en verminderd scherp zien. Uiteindelijk ontstaat een grote vlek midden in het beeld, en daaromheen ziet men slechts wazig. Leeftijd, roken en erfelijke aanleg bepalen wie en op welke leeftijd ma-

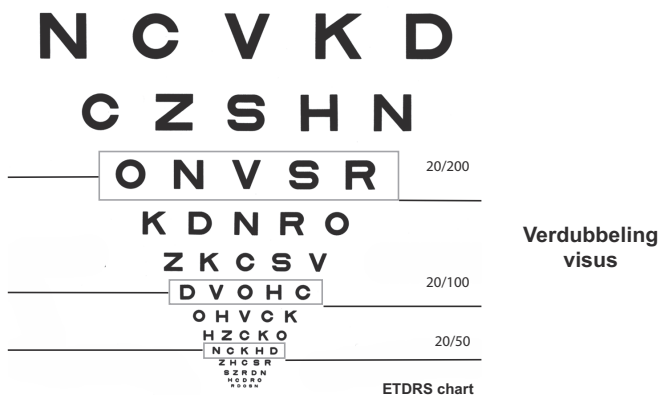
culadegeneratie zal krijgen. Tot voor kort was er geen behandeling van betekenis voor deze aandoening.



Leeftijdsgebonden maculadegeneratie

*Figuur 4*

In de afgelopen jaren is uit klinische studies met VEGF-remmers gebleken dat deze angiogenese factor bijzonder belangrijk is bij het veroorzaken van de vaatgroei bij MD. Hierbij was de bereikte gezichtsscherpte de belangrijkste maat van het effect. Voor de meting van de gezichtsscherpte werd een speciale kaart gebruikt (figuur 5). Als een patiënt op deze kaart drie regels minder kan lezen, betekent dat een halvering van de gezichtsscherpte, drie regels meer een verdubbeling van de visus. Het effect van de VEGF-remmer op de gezichtsscherpte werd gemeten met deze kaart na maandelijkse injecties in het oog gedurende een jaar. Zagen de patiënten die met een nepinjectie werden behandeld gemiddeld zo'n twee regels minder, de patiënten die met de VEGF-remmer waren behandeld, gingen er gemiddeld één à twee regels blijvend op vooruit. Dit gemiddelde van vier regels betekent een enorm verschil in de gevolgen van MD. Circa één op de drie patiënten gaat er daadwerkelijk flink op vooruit, en weinig patiënten worden meer blind, terwijl zonder behandeling circa één op de drie patiënten blind werd en één op de drie slechtziend.



Figuur 5

Deze VEGF-remmer, Lucentis, is een klein stukje van het voor darmkanker geregistreerde Avastin. Het werd ontwikkeld omdat men uit dierproeven ten onterechte had geconcludeerd dat complete antistoffen zoals Avastin te groot zijn om na inspuiten in het oog door het netvlies heen te dringen. Men had dit echter uitgetest met een bestaande antistof, Herceptin, zonder zich te realiseren dat deze antistof zich aan het netvliesweefsel zelf bindt en daarom niet door het netvlies heen kan dringen.

Toen in 2005 de eerste resultaten van Lucentis wereldkundig werden gemaakt in een persbericht, toonde een oogarts al snel aan dat injecties met Avastin ook goed werkten bij MD en dus toch de vaatgroei onder het netvlies bereikten. In afwachting van de registratie van Lucentis raakte het gebruik van Avastin in zwang, een middel dat 1000 euro per injectie goedkoper is dan Lucentis. Ook op dit moment wordt in Nederland nog ongeveer de helft van de patiënten met MD behandeld met Avastin en de andere helft met Lucentis, voornamelijk vanwege de merkwaardige financiering van dure geneesmiddelen in Nederland. Het is echter nog onduidelijk of de werkzaamheid en veiligheid van Avastin werkelijk gelijk zijn aan die van Lucentis.

Samenvattend is vooral uit studies bij patiënten gebleken dat VEGF-remmers een doorbraak betekenen bij de behandeling van de twee belangrijkste oorzaken van onbehandelbare blindheid in de westerse wereld: MD en diabetische retinopathie.

Sinds de behandeling met VEGF-remmers is ingevoerd, worden mensen met natte MD dus meestal niet meer blind. Het tijdschrift *Science* riep de resultaten met VEGF-remmers daarom uit tot de grootste medische doorbraak van 2006. Toch heeft ook deze mooie medaille zijn donkere keerzijde. Er is



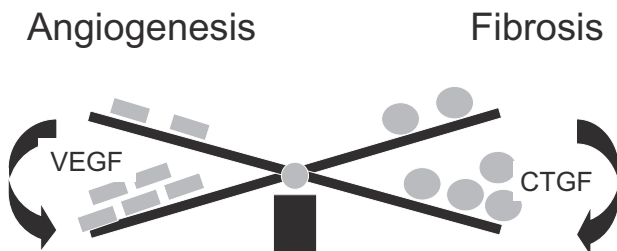
nog veel ruimte voor verbetering van de behandeling met VEGF-remmers. Zo komen de meeste patiënten in een belastend chronisch behandelingstraject terecht, waarbij jaren lang op en af injecties gegeven moeten worden. Ook kunnen veel patiënten met MD uiteindelijk toch niet meer autorijden of lezen zonder hulpmiddelen. Hiervoor zijn drie redenen: ten eerste dat de aandoening vaak te laat ontdekt wordt en veel van het gezichtsvermogen al onherroepelijk verloren is, ten tweede het voortschrijden van de achterliggende droge maculadegeneratie. Ten derde dat bij het tot rust komen van de vaatgroei door remming van VEGF er een blijvend litteken onder de gele vlek ontstaat, waardoor het oog toch slechtziend wordt.

## **Fibrose-/bindweefselvorming als gevolg van oculaire angiogenese**

Zoals eerder gesteld is oculaire angiogenese in alle gevallen onderdeel van een wondgenezingsreactie. Ook bij proliferatieve diabetische retinopathie is het uiteindelijk de littekenvorming die leidt tot blindheid. Waarom reageert het oog bij veel ziekten met een dergelijke destructieve respons? De littekenvorming leidt, wanneer deze onbehandeld blijft, immers tot verlies van de functie van het oog. Ook hier moet de reden wellicht gezocht worden, in lijn met Darwin, in de miljoenen jaren die achter ons liggen en waarin onze ogen evolueerden tot wat ze nu zijn, terwijl wij nog de verschijningsvorm van platwormen, visjes of amfibieën hadden. Er was blijkbaar een selectievoordeel voor individuen met twee ogen en voor een snelle robuuste wondhelingsreactie in het oog, waarbij de functie verloren mocht gaan. Die wondhelingsreactie garandeerde dat het oog bij een verwonding snel weer dichtgroeide, met een kleinere kans op het binnendringen van bacteriën en infecties in het oog, wat op de toendra of savanne zonder antibiotica een dodelijk gevolg zou hebben gehad. Door de aanwezigheid van het tweede (reserve)oog kon deze snelle wondgenezing ten laste gaan van de functie, zonder dat de overleving direct in het geding kwam.

In onze tijd is door de ontwikkeling van de oogchirurgie en de komst van antibiotica een dergelijke robuuste wondhelingsrespons niet meer nodig, en graag zouden we de negatieve gevolgen ervan op het gezichtsvermogen verminderen. Zou deze reactie namelijk gestopt kunnen worden, dan zou een patiënt met natte maculadegeneratie na behandeling niet meer eindigen met een litteken onder zijn netvlies. Hetzelfde geldt voor vergevorderde stadia van proliferatieve diabetische retinopathie. In de afgelopen jaren heeft mijn onderzoeksgroep daarom onderzoek gedaan naar de factoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van de bindweefselvorming bij wondheling, ‘fibrose’

genaamd. *Connective tissue growth factor* (CTGF) is zo'n factor. CTGF induceert fibrose. Het wordt gemaakt door cellen na weefsel schade bij wondheling, maar ook onder invloed van een hoog gehalte aan glucose en VEGF bij diabetes. Wij hebben de relatie onderzocht tussen dit CTGF, VEGF en de activiteit van de angiogenese of bindweefselvorming bij patiënten met proliferatieve diabetische retinopathie. We vonden dat er bij angiogenese meer VEGF was dan CTGF, terwijl er bij fibrose meer CTGF was dan VEGF. Deze resultaten suggereren dat bij aandoeningen met oculaire angiogenese de overgang van de angiogenese fase naar de littekenfase gestuurd wordt door de balans tussen deze twee groeifactoren (figuur 6). Hoe werkt dat?



Figuur 6

Aanvankelijk zijn de VEGF-spiegels hoog en is er angiogenese, maar omdat enerzijds door VEGF de productie van CTGF omhooggaat, en anderzijds CTGF zelf de werking van VEGF weer remt, slaat de balans op een gegeven moment om en krijgt CTGF de overhand. Dan treedt de *angio-fibrotic switch* op, dus stopt de angiogenese en begint de fibrose en littekenvorming. Ons model voorspelde dat als een patiënt behandeld wordt met een VEGF-remmer deze *angio-fibrotic switch* kan worden uitgelokt. Dan wordt VEGF immers uit de balans gehaald, zal CTGF de overhand nemen en angiogenese overgaan in fibrose. En dit is precies wat we zien bij sommige patiënten met diabetische retinopathie of MD die behandeld worden met een VEGF-remmer. Dan treedt uitgebreide bindweefselvorming op, met een verslechtering van het gezichtsvermogen tot gevolg.

## Onderzoek van de Ocular Angiogenesis Group AMC

Hiermee kom ik tot een nadere beschrijving van het onderzoek dat onze onderzoeksgroep de komende jaren ter hand zal nemen. Dit betreft zowel basaal onderzoek als patiëntgebonden onderzoek.

Ten eerste onderzoeken we de vaatlekkage die blindheid veroorzaakt bij diabetische retinopathie. In vaten die geen bloed-retina barrière hebben, zit in de transportblaasjes een stof die tegenwoordig PV-1 wordt genoemd en in 1985 het onderwerp was van mijn eerste publicatie. Laat nu juist dit eiwit bijzonder belangrijk zijn bij vaatlekkage bij diabetische retinopathie. PV-1 zit wel in de lekkende vaten en wordt geïnduceerd door VEGF, dus we hebben hier mogelijk een clue in handen voor het ontrafelen van het cellulaire mechanisme van diabetisch macula oedeem.

Ten tweede willen we heel graag nog beter uitzoeken hoe fibrose ontstaat bij diabetische retinopathie en MD.

Een andere onderzoekslijn houdt zich bezig met basale aspecten van angiogenese. Wij hebben als eersten een methode ontwikkeld om in celkweken van endotheelcellen de tipcellen te scheiden van de stalkcellen. Daardoor kunnen wij in één keer alle genen van het menselijk genoom in deze twee celtypen met de *micro-array*-methode vergelijken, wat tot op heden niet mogelijk was. Wij hopen hiermee nieuwe genen te vinden die een rol spelen bij angiogenese.

Met al deze onderzoekslijnen hopen we in de toekomst de stap te kunnen maken van *bench-to-bed side*, dus van het lab naar de patiënt, bijvoorbeeld door het uittesten van een anti-fibrose-behandeling bij patiënten met natte MD. Door onze deelname in de afgelopen tien jaar aan een groot aantal *multi-center* studies met angiogeneseremmers hebben wij ervaring kunnen opbouwen met klinisch patiëntgebonden onderzoek. Dit heeft geleid tot de vorming van een Oogheekkundig Trial Bureau binnen de afdeling Oogheelkunde.

Het AMC heeft de principes van *evidence-based medicine* hoog in zijn vaandel staan. Patiënten hebben recht op de beste behandeling die gebaseerd moet zijn op het best beschikbare bewijs. Daarnaast bestaan voor de registratie van geneesmiddelen gelukkig strenge regels, die moeten garanderen dat een nieuw medicijn terdege is getest op werkzaamheid en veiligheid. Een arts moet dus niet te licht denken over het *off-label* gebruiken van een medicijn – het gebruik voor een toepassing waar het middel niet voor geregistreerd is –, omdat dan vaak essentiële informatie ontbreekt. Dit gebeurt nu echter wel op grote schaal met Avastin bij natte maculadegeneratie. De ervaring van onze afdeling met klinische trials heeft geholpen om een groot landelijk vergelijkend onderzoek op te zetten naar de werking van Avastin en Lucentis bij natte MD, met steun van ZonMW en Zorgverzekeraars Nederland. Hierbij worden driehonderd patiënten behandeld met maandelijks injecties met Lucentis of met Avastin. Ik

hoop dat we door dit Nederlandse onderzoek, en door de in het buitenland lopende vergelijkbare studies, over enkele jaren voldoende onderbouwing hebben voor behandeling van alle patiënten met natte MD met Avastin, wat alleen al in Nederland een kostenbesparing voor de gezondheidszorg zou kunnen opleveren van 30 tot 60 miljoen euro. U kunt dan een verlaging van uw basispremie verwachten van circa 8 euro.

## Waarom zijn vernieuwende therapieën vaak wel succesvol in de oogheelkunde?

We verwachten in de komende jaren invoering van andere nieuwe behandelingsmogelijkheden in de oogheelkunde, zoals genterapie, stamceltherapie en een retinaprothese. Wat deze nieuwe ontwikkelingen gemeen hebben met anti-angiogenese is dat het oog een kansrijk orgaan is voor een eerste succesvolle toepassing. Hiervoor zijn verschillende redenen:

- Lokale therapie is in het oog makkelijk te realiseren.
- Het onderzoekstraject om nieuwe behandelingen uit te testen, kent bij het oog minder obstakels dan bij een systemische therapie. Zo is het effect van een behandeling meestal makkelijk te meten met functionele testen, zoals de gezichtsscherpte, of door het direct zichtbaar te maken van het effect met een van de nieuwe geavanceerde beeldvormende technieken.

En mocht het al helemaal misgaan, dan hebben bijwerkingen van een nieuwe therapie bij lokale toediening in het ergste geval verlies van het oog tot gevolg en niet van het leven. De gevolgen voor de patiënt worden dan beperkt omdat het andere oog als reserve overblijft.

Met alle nieuwe ontwikkelingen in de geneeskunde staat de oogheelkunde dus klaar om deze mogelijkheden bij oogziekten uit te proberen. Hiervoor zijn contacten met de farmaceutische industrie van groot belang.

## Een nieuwe code voor de omgang met de farmaceutische industrie

Doordat ik de afgelopen jaren betrokken ben geraakt bij klinische *multicenter* studies geïnitieerd door de farmaceutische industrie, maar ook doordat in mijn vakgebied het dure Lucentis is geïntroduceerd, heb ik de gangen van deze bedrijfstak de afgelopen jaren enigszins leren kennen. Het lijkt erop dat in Nederland de minister, de media, maar ook veel artsen hiervan geen helder beeld hebben. Als het gaat om banden van artsen en onderzoekers met deze indus-

trie wordt in de discussie onvoldoende onderscheid gemaakt tussen twee duidelijk verschillende gebieden: de ontwikkelingsfase van nieuwe geneesmiddelen voor de registratie en de periode na registratie waarin het geneesmiddel met marketing- en salestechnieken verkocht moet worden. In die eerste fase zal het vooral gaan om werkzaamheid aan te tonen en om registratie te bereiden voor een zo breed mogelijke toepassing. In de tweede fase gaat het puur om verkopen.

Het is in het belang van het bedrijf dat, binnen de grijze randen van het indicatiegebied, het middel zoveel mogelijk wordt verkocht. De inspanningen hiertoe richten zich voornamelijk op artsen en verpleegkundigen, door deze te benaderen met een stroom van artsenbezoekers, advertenties, direct mail, sponsoring van congressen en andere activiteiten. Dankzij deze geldstroom zijn er veel tijdschriften en worden er veel tijdrovende medische congressen georganiseerd. Ook worden er *opinion leaders* gecreëerd en *seeding advisory boards* en *seeding trials* georganiseerd, dat zijn klinische studies bij patiënten met als enig doel om toonaangevende artsen kennis te laten maken met het nieuwe medicijn. Men zou verwachten dat een geregistreerd medicijn zichzelf kan verkopen en dat al deze reclame en colportage niet nodig is, maar blijkbaar loont het en wordt er zo meer van het medicijn verkocht dan wanneer artsen hierover alleen via het *Geneesmiddelenbulletin* worden geïnformeerd.

Recent onderzoek heeft laten zien dat de farmaceutische industrie 25% van haar omzet uitgeeft aan reclame, wat in Nederland neerkomt op 2 miljard euro, dus rond de 50.000 euro per arts. Men zou kunnen overwegen om in Nederland, na de registratie van een recept geneesmiddel, al deze activiteiten bij wet te verbieden. Het AMC zou hiermee kunnen beginnen door het uitbannen van artsenbezoekers en direct mail. Waar de contacten tussen artsen en de farmaceutische industrie wel zouden moeten worden gestimuleerd, is in de eerste fase, die van de ontwikkeling van geneesmiddelen. Hier dienen de universiteiten een belangrijke rol te spelen door het valoriseren van hun onderzoeksbevindingen en het aangaan van strategische allianties met de farmaceutische industrie. Op dit moment bevindt Nederland zich echter in de greep van de verkoopactiviteiten van deze bedrijfstak en kruipt het bloed waar het niet gaan kan.

Door het achterwege laten van reclame zal er mogelijk voor 2 tot 4 miljard euro minder aan recept geneesmiddelen worden verkocht. Het zou dan helaas ook uit zijn met de ruime sponsoring van congressen, symposia en nascholingen, maar uit de besparing die deze maatregel zou opleveren, zou een nascholingsbudget voor artsen kunnen worden gecreëerd en meer basaal universitair onderzoek in Nederland kunnen worden gefinancierd. De stelling dat dit geld bij de universiteiten sneller tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen zal leiden dan wanneer het in handen komt van de research laboratoria van de

farmaceutische industrie, is goed te onderbouwen. Met 40 miljard dollar – dat is 40.000 x 1 miljoen euro aan onderzoeksuitgaven per jaar worden er door de farmaceutische industrie jaarlijks slechts 20 tot 30 nieuwe medicijnen geregistreerd.

Hoe is dat lage rendement mogelijk? Dat komt omdat onderzoek en ontdekkingen doen net zijn als tuinieren. De groei moet van onderaf komen, je kunt deze niet dwingen. Alleen als je hem aan de natuur overlaat en een rijke variatie aan omstandigheden laat ontstaan, schieten op de meest onverwachte plaatsen de mooiste zeldzame bloemen op. Maar als je alles gladstrijkt en overmatig kunstmest gebruikt, krijg je alleen soortenarm gras. De grote hoeveelheden geld waarmee de farma-industrie bij het organiseren van onderzoeksprojecten van bovenaf stuurt, zijn als kunstmest, waardoor alleen gewone dingen groeien, meer van hetzelfde, maar dat *out of the box*-idee kan daar niet bij gedijen.

Ook de overheid kan hiervan leren. Bij het financieren van onderzoek zou dan ook vrije competitie voor het kleinste gemene veelvoud van onderzoek, de projectsubsidie voor een aio of postdoc, de norm moeten zijn, en niet de grootste gemene deler van *top down* grote potten geld uitzetten, iets waaraan nu het meeste onderzoeksgeld wordt besteed. Dan zou het uitstekende maar ondergefinancierde oogheelkundig onderzoek in Nederland ook meer kansen krijgen.

## Het onderwijs in oogheelkunde tijdens de studie geneeskunde aan de UvA

Ik wil als hoogleraar graag mijn passie voor oogheelkunde overdragen op de studenten geneeskunde van de UvA. Uw ogen behoren tot uw kostbaarste bezittingen. Hier ga ik terug naar de Ark van Noach. Stel dat de nu dreigende klimaatverandering in werkelijkheid de opmaat is voor een tweede zondvloed en u krijgt een engel aan uw bed die zegt dat u de nieuwe Noach bent. Het is een andere tijd, we zijn niet meer allemaal boeren, dus behalve dieren mag u ook voorbeelden van de zegeningen van deze tijd meenemen, technische hoogstandjes als een mobiele telefoon, een space shuttle maar ook nuttige professionals, zoals fiscalisten en topmanagers. Ook is er plaats voor vier medisch specialisten. Welke kiest u? Een neurochirurg, een cardioloog of toch een oogarts? Zelf zou ik ervoor kiezen om er een oogarts bij te hebben; dat heb ik geleerd van mijn patiënten.

Patiënten met maculadegeneratie kunnen namelijk goed antwoord geven op zo'n vraag. Afhankelijk van de ernst van de MD kunnen zij bepaalde belangrijke functies als lezen, gezichten herkennen of over straat gaan niet meer uit-

voeren, voor ouderen essentiële functies. Uit onderzoek blijkt dat zij om hun gezichtsvermogen terug te krijgen tot tweederde zouden willen inleveren van de hen resterende levensjaren. Dat is bij matig visusverlies evenveel als bij mensen die nierdialyse nodig hebben, bij ernstig visusverlies evenveel als mensen met uitgezaaide prostaatkanker en extreme pijn, of mensen die een ernstige beroerte hebben gehad. Zo groot is dus de impact van oogziekten op de kwaliteit van leven, en in onze laatste levensjaren komt een op de vijf van ons in die situatie terecht.

De mate waarin behandeling van oogandoeningen kwaliteit van leven kan verbeteren is navenant groot. Wilt u daarom niet dat de beste artsen kiezen voor de opleiding tot oogarts? Dan moeten geneeskundestudenten ook tijdig met dit vak kennismaken.

Huisartsen, internisten, kinderartsen, neurologen, radiologen, allemaal krijgen zij regelmatig met oogheelkundige aspecten van hun vak te maken. Is het niet belangrijk dat elke basisarts de essenties van oogheelkunde beheerst? Met de huidige plaats van het onderwijs oogheelkunde in het nieuwe curriculum van de studie geneeskunde bij de Universiteit van Amsterdam, Curius, zijn deze functies onvoldoende gegarandeerd. De kennismaking met oogheelkunde tijdens de studie is summier en vindt pas plaats tijdens de coschappen aan het eind van de studie. De opzet van deze coschappen is om theoretisch en praktisch onderwijs te combineren. Dit is eigenlijk net zo alsof een vliegtuigbouwkundige een stage loopt bij Boeing zonder dat hij weet hoe een vliegtuig in elkaar zit. Om zijn onkunde te verbergen, bluft hij af en toe mee, maar eigenlijk steekt hij niets op, en als hij later een vliegtuig moet bouwen, zal dit misschien niet in de lucht kunnen blijven.

Het zou beter zijn als er eerder in de studie geneeskunde een basis wordt gelegd van oogheelkundige kennis, voordat coassistenten zelf de hand aan patiënten kunnen slaan. Dit kan bereikt worden door in de studie klinisch lijn-onderwijs met oogheelkundige aandoeningen op te nemen, zoals leeftijdsgebonden maculadegeneratie en diabetische retinopathie als uitgangspunt. Beide aandoeningen bieden een schat aan mogelijkheden voor verdieping in zaken die ook buiten de oogheelkunde voor de basisarts van belang zijn, zoals angiogenese, wondheling en vaatpathologie. Door al vroeg met oogheelkunde kennis te maken, wordt deze specialisatie voor de student geneeskunde ook een reële beroepskeuzemogelijkheid, aangezien de meesten zich al halverwege hun studie gaan richten op een bepaald specialisme.

## Alles wat kruipt, groeit en bloeit

Hoe heeft het met mij zover kunnen komen dat ik gefascineerd ben geraakt door deze onderwerpen, en vooral door oculaire angiogenese. De oorsprong hiervoor ligt in mijn jeugdige passie voor kruipende beesten. Deze passie is nog zeker niet voorbij, want alle tuinen waar ik in mijn leven iets aan heb kunnen onderhouden, heb ik zo ingericht dat er een maximum aantal kruipende beesten, en vooral amfibieën, hun heil kon vinden. De studie biologie was dan ook al vroeg mijn voorland. Maar toen ik op mijn 18de definitief voor de keus stond om bioloog te worden en mijn hele leven te wijden aan beestjes, of medicijnen te studeren en iets met mensen te gaan doen, koos ik toch voor de mensen. Maar ook bij angiogenese kruipt en groeit er van alles. Endotheelcellen kruipen door het weefsel om nieuwe vaten te vormen die groeien en bloeden, en daar ligt waarschijnlijk de basis voor mijn enthousiasme voor dit veld. Ik ben bijzonder blij dat ik hierdoor betrokken ben geraakt bij een specialisme waarin zoveel nieuwe mogelijkheden zijn ontstaan, en zullen ontstaan, voor de behandeling en het helpen van mensen.

Ik ben velen dank verschuldigd voor mijn rijke leven en werk. Ik zou willen beginnen met Johan Herman Schlingemann, die het lef en de wijsheid heeft gehad om in 1732 vanuit het verre Porta Westfalica in Duitsland af te zakken naar Zwolle en daar een handelspost te beginnen; zijn nazaten zijn nooit meer teruggegaan. Ook ben ik dank verschuldigd aan mijn grootmoeder die mijn vader op het idee heeft gebracht om dominee te worden. Een domineeskind heeft immers een streepje voor in de wereld; kijk maar naar het grote aantal cabaretiers in Nederland die een dominee als vader hadden. Dan wil ik noemen de hoogleraar natuurkunde Jan Volger met wie ik als jongetje van een jaar of 11 op eindeloze wandelingen door de Brabantse bossen werd ingewijd in de geheimen van sterrenkunde, natuurkunde en andere exacte vakken, iets waarvoor bij mij thuis wat minder aandacht bestond, en Etta de Haes, die mij het vrije tuinieren leerde. Laat het groeien waar het groeit! Grote dank gaat uit naar Dirk Ruiten die mij, als mijn begeleider als student-assistent en later als promotor, zoveel geleerd heeft en als goede organisator altijd op het rechte pad wist te houden. Ook nu heb ik weer in Ron van Noorden een partner gevonden bij het doen van wetenschappelijk onderzoek die mij in dat opzicht aanvult. Ik wil hem daarom ook zeer hartelijk danken voor de geweldige samenwerking die naar ik hoop nog lang zal duren. Ik ben altijd een wat chaotische onderzoeker geweest en daarmee samenhangend vond ik het boek *The Search* van C.P. Snow indertijd verhelderend. Snow, onderzoeker in de natuurkunde, stelde dat alle onderzoekers ergens op een spectrum zitten tussen enerzijds de volledig georganiseerde goede uitvoerder met minder fantasie, en anderzijds de meer fantasierijke, creatieve maar volstrekt chaotische en niet tot uitvoer in



staat zijnde onderzoeker. Ik geloof dat ik meer aan de chaotische, creatieve en analytische kant zit dan aan de uitvoerende kant en ben blij dat ik altijd met mensen heb kunnen samenwerken die ook talenten aan de uitvoerende kant hebben.

Ik ben het Bestuur van het Genootschap zeer erkentelijk voor deze benoeming, alsook de Decaan en het College van Bestuur. Verder wil ik alle onderzoekers van de Ocular Angiogenesis Group, Ingeborg Klaassen, mijn collega's Frank Verbraak en Maarten Mourits, het Oogheelkundig Trial Bureau en eigenlijk alle medewerkers van de oogheelkunde zeer hartelijk bedanken voor de samenwerking. Ook aan jullie hulp, inzet en vertrouwen heb ik deze benoeming te danken.

Maar ik zou hier zeker niet hebben gestaan zonder mijn familie: mijn ouders, mijn broer en zus, en mijn gezin. Om te beginnen mijn moeder van wie ik een zekere vorm van exact verstand heb mogen erven, wat mij mijn hele leven goed van pas is gekomen. Ook heeft ze altijd voor haar jochies klaargestaan, en die veilige basis heeft mijn hele leven heel veel betekend. Maar de belangrijkste zijn natuurlijk mijn lieve vrouw en onze kinderen Willem, Sophie en Lodewijk, naar wie het elke dag weer heerlijk terugfietsen is vanuit het AMC. Astrid, we weten natuurlijk allebei dat van ons tweeën jij de echte dokter bent, en daarbij ook nog een keer mijn sociale oren en ogen. Zonder jou zou ik ziende blind zijn gebleven voor de werkelijk belangrijke dingen in het leven. Wat jij allemaal voor ons gezin en voor mij doet, is geweldig; zonder jou zou ik niet alleen hier niet hebben gestaan, maar zou ik nergens staan. Zonder jou zou ik alsnog biologie zijn gaan studeren.

Ik heb gezegd.