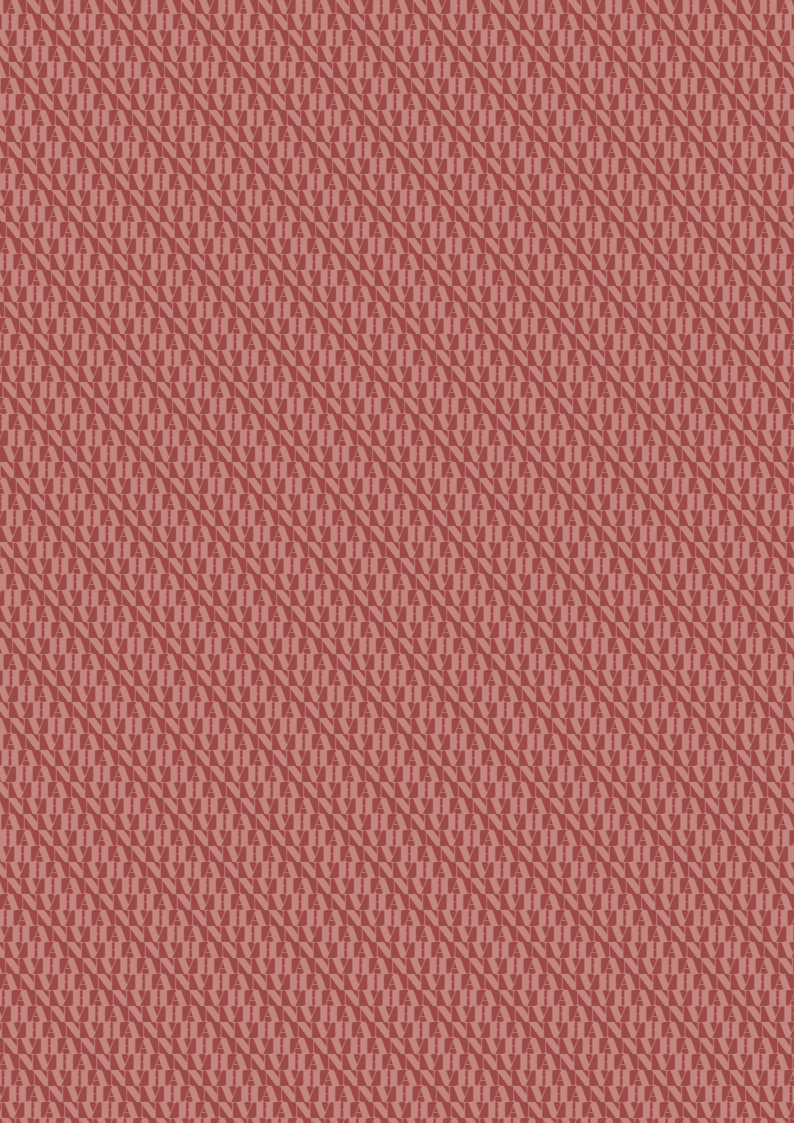


# Lang zullen we leven?!

Prof. dr. Albert Hofman



# **Lang zullen we leven!**

Prof. dr. Albert Hofman

*Dit boekje bevat de tekst van de 15de Nutslezing, gehouden op 15 februari 2016, door Prof. dr. Albert Hofman.*

*Jaarlijks organiseert het Departement Rotterdam van de Maatschappij tot Nut van 't Algemeen één of meer lezingen over een actueel en maatschappelijk relevant thema. Met dit platform waar mensen elkaar kunnen ontmoeten en met elkaar in gesprek kunnen gaan beoogt het Nut bij te dragen aan de diverse samenleving in Rotterdam. Wij nodigen eenieder uit ideeën en suggesties met ons te delen via [www.nutslezing.nl](http://www.nutslezing.nl).*

**BESTUUR 2016:**

*Frank Roos - voorzitter*

*Mechteld van den Brandeler*

*Gijs van Lookeren Campagne*

*Anne Huizinga - van der Stap*

*De teksten van eerdere lezingen zijn beschikbaar op onze website.*

# Lang zullen we leven?!

Prof. dr. Albert Hofman



## Ten geleide

Prof. dr. Albert Hofman (Bert) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Groningen (1976) en promoveerde in de klinische epidemiologie aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam (1983). In 1988 werd hij hoogleraar en hoofd van de afdeling epidemiologie en biostatistiek van de Erasmus Universiteit. Sinds 1992 is hij wetenschappelijk directeur van de NIHES onderzoeksschool, het Netherlands Institute for Health Sciences. In 1998 werd hij benoemd tot adjunct-hoogleraar en in 2016 tot hoogleraar in de klinische epidemiologie en hoofd van de afdeling epidemiologie van de Harvard School of Public Health, Boston, USA.

Bert Hofman houdt zich in deze functies en binnen deze instituten bezig met onderzoek naar neurologische en cardiovasculaire ziekten. Zijn onderzoek heeft als focus vasculaire factoren voor de ziekte van Alzheimer en overige dementieziekten. Hij is hoofdonderzoeker van ERGO (Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek), een groot bevolkingsonderzoek dat in 1990 in Ommoord is gestart om de oorzaken van cardiovasculaire, neurologische, oogheelkundige ziekten en ziekten van het bewegingsapparaat te onderzoeken.





## Lang zullen we leven?!

De levensverwachting is de laatste twee eeuwen spectaculair toegenomen. Met het klimmen der jaren stijgt de kans op bepaalde aandoeningen, zoals hartinfarcten, heupfracturen en dementie. De ziekte van Alzheimer en andere vormen van dementie hebben inmiddels epidemische vormen aangenomen. Via een tweetal grootschalige studies probeert Hofman er met zijn team achter te komen wie wanneer welke ziekten zal krijgen, en waarom dat gebeurt. Hoe kunnen we dementie voorkomen?

'In de zeventiende eeuw werd iemand gemiddeld 35 jaar oud. Inmiddels ligt dat gemiddelde tegen de tachtig jaar. In de landen waar hierover gegevens zijn verzameld zien we vanaf ongeveer het jaar 1800 een lineaire stijging. In twee eeuwen is de levensverwachting met een factor twee à drie toegenomen. Het bijzondere is dat die stijgende lijn nog steeds doorgaat. Het is een ongekend fenomeen, een van de meest spectaculaire die zich bij homo sapiens heeft voorgedaan. Een van mijn overgrootvaders is geboren in 1850. Zo lang geleden is dat niet. Maar mijn levensverwachting is bijna drie keer zo hoog als de zijne destijds. De lijn van de levensverwachting heeft een hellingshoek van 0,25. Dat betekent dat er iedere vier jaar een jaar bijkomt: we leven een week, en we

krijgen er een weekend bij. In de grafiek van de levensverwachting in jaren zijn twee momenten zichtbaar dat de stijging minder was. Het eerste moment ligt rond de Eerste Wereldoorlog. De oorzaak is niet de oorlog zelf, maar de Spaanse Griep die eraan voorafging en die wereldwijd meer slachtoffers heeft gemaakt dan de twee Wereldoorlogen bij elkaar: zestig miljoen. Het tweede moment dat de levensverwachting is gedaald ligt in de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw. Het geldt alleen voor mannen, niet voor vrouwen, en de oorzaak is dan de epidemie van het hartinfarct. Sindsdien is het verschil in levensverwachting tussen mannen en vrouwen groter geworden. Waarschijnlijk komt dat door omgevingsfactoren zoals rookgewoonten. Dat het verschil in levensverwachting tussen mannen en vrouwen nu weer wat afneemt komt waarschijnlijk doordat vrouwen nu meer blijven roken dan mannen, maar zeker weten doen we dat niet.'

## **Dement**

'Waarom hebben we die stijging in de levensverwachting te danken? Ik zou daar een hele lezing aan kunnen wijden, maar ik vat het kort samen. Er zijn drie factoren. Ongeveer de helft van de stijging is te verklaren door algemene maatschappelijke maatregelen. Het gaat niet om ons gedrag als individu, maar om ons gedrag als samenleving

en ons maatschappelijke gedrag. We hebben betere voeding, betere sanitaire voorzieningen en stromend water – overigens een verdienste van ingenieurs, niet van artsen. Honderd jaar geleden was men het er wel over eens dat water schoon moest zijn, maar niet over de vraag of het moest stromen. De tweede oorzaak, verantwoordelijk voor de andere helft van de stijging in levensverwachting, ligt in de geneeskunde in de ruime zin van het woord. Enerzijds door preventieve maatregelen en anderzijds via de klinische geneeskunde. Beide aspecten spelen een ongeveer even grote rol. Zoals ik al zei: we leven een week, en we krijgen er een weekend bij. Dit heeft een keerzijde. En dat is dat bepaalde ziektes en aandoeningen vaker voorkomen met het stijgen van de leeftijd. Dat geldt bijvoorbeeld voor hartinfarcten en heupfracturen. Heupfracturen zijn erg maligne, ze hebben een slechte prognose. Dementie, waar ik het verder in deze lezing over ga hebben, stijgt zelfs zeer sterk met de leeftijd. Van alle mensen van 95 jaar heeft de helft dementie. Toen wij die cijfers voor het eerst publiceerden in 1992 werden we niet geloofd. Onze collegae – behalve de Fransen, die vergelijkbaar onderzoek hadden gedaan – vonden dat het te hoog was. Inmiddels heeft ieder onderzoek dat sindsdien gedaan is op het gebied van dementie onze cijfers bevestigd. Wie oud wordt en het 95e jaar haalt heeft 50% kans dement te worden.’

## **ERGO**

'De grote vraag is natuurlijk: hoe komt het dat zoveel mensen dement worden? En wat kunnen we eraan doen? Laten we eens kijken naar het eerste grote bevolkingsonderzoek dat is gedaan. Dat is het Duitse onderzoek 'Die Kinder der Tuberkulösen' uit 1913. In die tijd was tuberculose hét grote probleem. Het onderzoek ging over de prognose van kinderen wiens ouders tuberculose hadden. Uit het onderzoek bleek dat die kinderen slechter af waren dan kinderen van gezonde ouders, zelfs als ze zelf geen tuberculose kregen. Later ging men cohortonderzoeken uitvoeren, waarbij groepen mensen gedurende langere tijd worden gevolgd. Er zijn twee grote klassiekers onder de cohortonderzoeken: de Framingham Study uit 1948, onder 5.208 mensen, en de British Doctors Study uit 1950, onder 40.000 artsen. Uit de Framingham Study weten we dat hoge bloeddruk en roken hart- en vaatziekten veroorzaakt. De British Doctors Study liet zien dat roken longkanker veroorzaakt. Sinds de jaren vijftig zijn we dus bekend met de kwalijke gevolgen van roken. Willen wij nu weten waarom mensen dementie krijgen en hoe we gezond ouder kunnen worden, dan moeten we daar grootschalig onderzoek voor opzetten. Dat is in 1990 gebeurd met ERGO, het Erasmus Rotterdam Gezondheid Onderzoek. Het is een langlopend bevolkingsonderzoek onder 15.000 mensen in de

Rotterdamse wijk Ommoord. De deelnamegraad is in die wijk bijna tachtig procent. Het onderzoek richt zich op mensen van 45 jaar of ouder. De oudste groep hebben wij nu 25 jaar lang onderzocht. In februari 2016 zijn wij gestart met een vierde cohort mensen. Daarmee is de onderzochte groep uitgebreid van 15.000 naar 20.000 mensen. We onderzoeken mensen die niet ziek zijn en meten allerlei zaken waarvan we denken dat ze een rol spelen bij het veroorzaken van ziekten. Vervolgens volgen we de deelnemers en kijken we wie ziek worden en waaraan ze gaan lijden. Het is een basaal maar heel vruchtbaar idee om onderzoek op deze manier in te richten. Zoals gezegd stijgt dementie sterk met de leeftijd. Waarom dat zo is, weten we niet. Wat we wel weten is dat het niet door veroudering komt. Sterker nog: veroudering van een individu als proces bestaat niet. Veroudering van een bevolking bestaat, dat is een demografisch fenomeen, maar veroudering van een individu niet. Wel zijn er specifieke factoren die bijdragen aan ziektes en verouderingskenmerken. Neem bijvoorbeeld de kleur van mijn haar. Die is niet altijd grijs geweest, maar geleidelijk veranderd door aanwijsbare, althans achterhaalbare, oorzaken. Dat komt niet door veroudering op zichzelf. Wil je weten waarom dementie op oudere leeftijd zoveel voorkomt, dan moet je naar de oorzaken gaan zoeken. Dat is wat we in cohortonderzoeken doen.’

## Genen

We onderscheiden erfelijke factoren en niet-erfelijke factoren. We kijken al langer naar genen, maar de laatste acht jaar kunnen we de rol van genen heel snel bepalen in genoom-brede studies. Dat doen we ook in ERGO. Daarmee zoeken we naar het verband tussen genen en ziekten. Bij een genoom-brede studie wordt genetisch materiaal afgenomen, zoals bloed. Vervolgens bekijken we alle chromosomen en gaan we specifiek na of bepaalde ziekten of kenmerken samenhangen met het genetisch materiaal. Technologische ontwikkelingen spelen daarbij een belangrijke rol. Er is een wisselwerking tussen wetenschappelijke vragen en het ontstaan van technologie. Het is niet alleen maar een technology-push. Ik geef u een voorbeeld. In de eerste jaren van het ERGO-onderzoek waren we zes maanden bezig met de genotypering van 1 SNP, Single Nucleotide Polymorphism, het basismateriaal waarmee we werken, in 7000 DNA monsters. Dankzij de technologische vooruitgang kost datzelfde proces ons nu minder dan 0,0006 seconde. We hebben nu dus veel meer data, waarvan de interpretatie een grote uitdaging is. Onze kennis wordt steeds groter. Sinds het eind van de negentiende eeuw weten we al dat lengte voor een groot deel genetisch is bepaald. Tot 2007 wisten we niet welke genen met de lengte samenhangen. Sindsdien kunnen we

400 plaatsen op het genoom, op alle chromosomen, lokaliseren die met de lengte samenhangen. Het genoom-brede onderzoek gebruiken we om het verband tussen bepaalde ziekten en genen te onderzoeken. Het Erasmus Medisch Centrum heeft als eerste een gen voor herseninfarcten ontdekt. Inmiddels hebben we 35 verschillende genen ontdekt die een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, en dat zullen er waarschijnlijk meer worden. Verklaren die 35 genen nu waarom dementie voorkomt? Nee, dat niet. Van drie genen is dat bekend, en die verklaren maar twee procent van de dementiegevallen. De andere 32 hebben zeker invloed. Ik schat, maar dat is een persoonlijke schatting, dat de helft van de gevallen van het optreden van dementie in relatie kan worden gebracht met genen, al dan niet in combinatie met andere factoren.'

## **Herseninfarct**

'Om organen als het hart, de hersenen, de lever en het skelet in beeld te brengen gebruiken we voor ERGO een speciale MRI-scanner. Hij staat er sinds een jaar of tien en is de eerste ter wereld met in zijn soort. Deze scanner maakt een groot aantal afbeeldingen achter elkaar. De manieren om het menselijk lichaam in beeld te brengen zijn de laatste jaren sterk verbeterd. De resolutie is geweldig toegenomen. Dat is een enorme technologische

voortgang van de laatste tijd. Wat zien we op de afbeeldingen van de hersens? We vinden dat heel veel mensen herseninfarcten hebben. Stille herseninfarcten. Wie ouder is dan vijftig heeft een kans van één op drie à vier om een stil infarct te hebben. Bij mensen van zeventig is de kans zelfs een op twee. Van een stil infarct merk je niets en je krijgt er geen klachten door. Helaas betekent dat niet dat er niets aan de hand is of dat het ongevaarlijk is. Herseninfarcten vergroten de kans op dementie. Elk herseninfarct geeft een twee keer zo grote kans op dementie, een drie keer zo grote kans op depressie en een vier keer zo grote kans op een beroerte, een herseninfarct. Behalve herseninfarcten kunnen we met de nieuwe hoge-resolutietechnieken heel kleine bloedinkjes in de hersenen opsporen. Ook die hebben een verband met ziekten. Een van de bevindingen van ons onderzoek is dat bloedverdunners, en ook aspirine, samenhangen met deze microbloedingen. We zien de samenhang, maar kunnen niet zeggen of die oorzakelijk is. Daarvoor is meer onderzoek nodig dan dit cohortonderzoek. Pas als we weten of het verband tussen bloedverdunners en microbloedingen oorzakelijk is kunnen we zeggen: pas op met bloedverdunners.'



## **Generation R**

'In 2001 is een tweede grootschalig cohortonderzoek van start gegaan: Generation R. Het gaat om een cohort van 10.000 kinderen en hun ouders. Deelnemers komen uit heel Rotterdam. Het deelnamepercentage is hoog. We onderzoeken de kinderen vanaf het begin van de zwangerschap, in de baarmoeder dus. De reden daarvoor is dat veel ziekten en aandoeningen, en minder goede ontwikkelingen, hun oorsprong hebben in het aller-eerste begin van het leven, tijdens de zwangerschap en de kindertijd. Deze gedachte, die nog niet zo oud is, betekent een doorbraak. Het heeft geleid tot de zogenoemde levensloop-epidemiologie. We weten nu dat het belangrijk is om mensen lange tijd, eigenlijk een heel leven, te bestuderen om patronen in ziekten te ontdekken. Vroege risicofactoren hebben invloed op een gezonde ontwikkeling en op de preventie van ziekten. Het onderzoek Generation R richt zich op de groei, ontwikkeling en gezondheid van de kinderen die eraan deelnemen. Ik geef u een voorbeeld uit ERGO en uit Generation R. We hebben van de deelnemers aan Generation R de hoofdomtrek gemeten. In het ERGO-onderzoek konden we direct het hersenvolume meten, omdat we daar over de MRI-scanner beschikken. We hebben gekeken naar genetische factoren die samenhangen met het volume. Toen we de gegevens van de twee onderzoeken koppelden zagen we

dat hetzelfde gen dat samenhangt met het hersenvolume van volwassenen ook samenhangt met de schedelomtrek, en daarmee misschien met het hersenvolume, van de pasgeboren kinderen. Een belangrijk gegeven. We werken nu sinds 2012 ook bij Generation R met een MRI-scanner. Voor het eerst in de wereld worden van grote groepen kinderen MRI-scans gemaakt om te kijken of we iets kunnen vinden dat verband heeft met het latere optreden van ziekten. Zowel aan ERGO als aan Generation R doen mensen geheel vrijwillig en belangeloos mee. Er staan geen compensatie tegenover. Uiteraard doen we veel moeite alle deelnemers binnen het onderzoek te houden. Bij ERGO is het uitval percentage tussen de tien en de vijftien. Bij Generation R kunnen we dat nog niet zeggen omdat het minder lang loopt.'

## **Epidemie**

'Hoe staat het nu met de epidemie – want zo mag ik het wel noemen – dementie? Velen van u hebben, net als ikzelf, een of meer eerste- of tweedegraads verwanten die lijden of hebben geleden aan dementie. Hoe gaat het met zo'n epidemie? Het toppunt van de tuberculose-epidemie lag rond 1900 en sindsdien nam het voorkomen van de ziekte af. De epidemie van hart- en vaatziekten had zijn top in de zeventiger jaren en sinds die tijd

**16** komen de ziekten minder vaak voor. Dat hebben we vanaf

de jaren tachtig gezien. Over hoe die ontwikkeling voor dementie is kunnen we inmiddels iets zeggen dankzij het volgen van twee sub-cohorten binnen ERGO: een groep die we volgden van 1990 tot 2000 en een groep die we volgden van 2000 tot 2010. We hebben gekeken naar veranderingen in oorzaken, zoals afwijkingen in de bloedvaten, en naar het aantal nieuwe dementiepatiënten. Is er een dalende tendens in het voorkomen van dementie? Ja, kunnen we gelukkig zeggen, na vergelijking van de twee cohorten. Het aantal nieuwe dementiepatiënten is in de periode 2000 – 2010 gedaald met 25% ten opzichte van de periode 1990 – 2000. We hebben dus iets goed gedaan, alleen: we weten niet wát we goed hebben gedaan. Waarschijnlijk heeft het te maken met de verbetering van de behandeling van hoge bloeddruk, hoog cholesterolgehalte en hart- en vaatziekten. Verder zal het feit dat er minder wordt gerookt een rol spelen, want roken verdubbelt de kans op dementie. Ook denken we dat het te maken heeft met het geleidelijk steeds hoger worden van het opleidingsniveau van de bevolking. In Boston, USA, is men al 65 jaar met dergelijke onderzoeken bezig in de Framingham Study die ik eerder noemde. Dat onderzoek startte in 1948. Daar vond men een daling in het aantal nieuwe dementiegevallen van zo'n twintig procent in een periode van tien jaar. Deze bevindingen zijn vergelijkbaar. De daling in **17**

het aantal nieuwe dementie-gevallen is reden voor optimisme, gematigd optimisme, en daarmee wil ik deze lezing besluiten.'

## **Nut**

'Maar voordat ik eindig wil ik u nog drie dingen zeggen. Ten eerste wil ik u wijzen op het grote belang van het 'algemeen belang'. Dat is zeer belangrijk in de bestrijding van ziektes en in andere opzichten. Ten tweede: we staan voor grote uitdagingen, waar dementie er een van is. Met gespecialiseerde inspanningen, in ziekenhuizen, en met technologische doorbraken zullen we die de baas worden. Ten derde: we leven langer, en niet slechter. Het is niet zo dat we er een groot aantal slechte jaren bij krijgen. De toename in het aantal jaren levensverwachting komt grotendeels neer op een toename van gezonde jaren. Ziekte zit nu vooral in de laatste een of twee jaar van een leven. We kunnen dus zeggen dat wij erin slagen de ziekte zoveel mogelijk te comprimeren aan het eind van het leven. Naast de compressie van mortaliteit is er dus ook een compressie van morbiditeit geweest: niet alleen de sterfte is teruggedrongen, maar ook de ziekte.

Tenslotte wil ik graag zeggen dat ik de eer heb hier namens velen te spreken. Het soort onderzoeken waarover ik u heb verteld is alleen mogelijk met een groot aantal

**18** medewerkers. Er is een groot aantal onderzoekers en

anderen die het dagelijks werk doen in de onderzoekscentra. Een groot aantal promovendi werkt aan de onderzoeken mee. Voor de bijdragen van promovendi kunnen wij als samenleving niet dankbaar genoeg zijn, en dat geldt niet alleen voor de geneeskunde. Zij zijn de motor van het Nederlandse wetenschappelijk onderzoek. Inmiddels is een groot aantal onderzoekers gepromoveerd op het ERGO- of het Generation R-onderzoek. Behalve de onderzoekers en onderzoeksmedewerkers ben ik de 20.000 deelnemers aan ERGO en 30.000 deelnemers aan Generation R zeer dankbaar. Die 50.000 Rotterdammers werken belangeloos mee, en leveren tot nut van het algemeen een bijdrage aan de wetenschap. Als ik oudere deelnemers van ERGO vraag waarom ze het eigenlijk doen is het antwoord vaak: ik doe het niet voor mijzelf, maar voor mijn kleinkinderen. Dat is een realistisch antwoord, want het nut van het algemeen is werk van de lange adem. De ontwikkelingen duren zo lang dat inderdaad niet de volgende generatie, maar de generatie daarna van de resultaten van ons onderzoek zal profiteren.'

## **Colofon**

Deze publicatie is het 15de deel in een reeks uitgegeven door het Departement Rotterdam van de Maatschappij tot Nut van 't Algemeen.

*Verslag:*

Henriette van Wermeskerken (HvWs.nl)

*Ontwerp en opmaak:*

Sirene Ontwerpers, Rotterdam

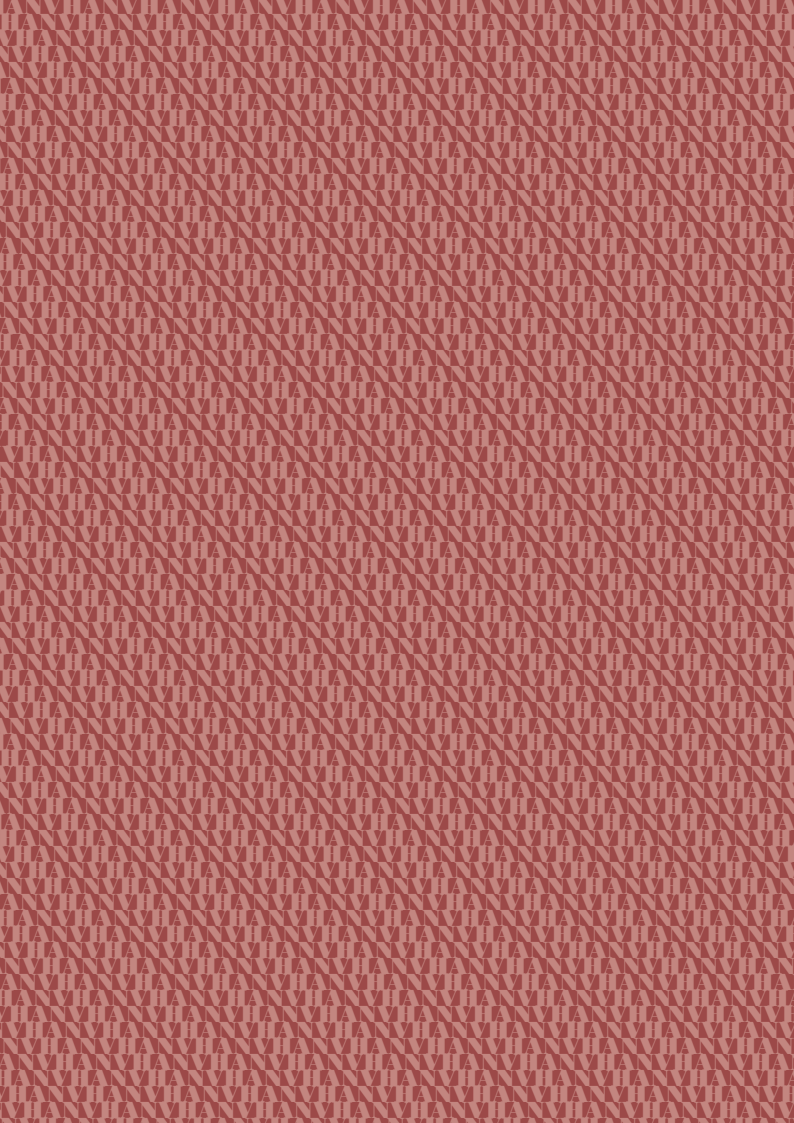
*Druk:*

Grafisch Goed, Rotterdam

*Oplage:*

500 exemplaren

Deze uitgave is niet voor de handel bestemd.



## **Departement Rotterdam van de Maatschappij tot Nut van 't Algemeen**

Eind 1784 werd in de Republiek der Verenigde Nederlanden een circulaire verspreid die de ontvangers vroeg toe te treden tot een genootschap dat de 'verbetering van het burger- en schoolwezen' beoogde. De nog bestaande Maatschappij tot Nut van 't Algemeen werd toen geboren. Na Amsterdam en Bodegraven volgde de oprichting van het departement Rotterdam op 24 augustus 1785 in de Stads-Doelen. Het departement heeft talrijke initiatieven ondernomen op het terrein van onderwijs (scholen, Nutsacademie, Volksuniversiteit) en volksontwikkeling (leesbibliotheek, spaarbank), om enkele voorbeelden te geven. De instellingen zijn meestal een eigen leven gaan leiden, zodat het departement thans initiatieven steunt op het gebied van onderwijs en van volksontwikkeling.