

MEDEDEELING ERASMUS MC ROTTERDAM



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

ISBN 90-77906-04-5



## BEGIN BIJ 'T BEGIN

**ERIC A.P. STEEGERS**

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 1458

Oplage 1500  
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam  
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag  
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

## BEGIN BIJ 'T BEGIN

REDE

In verkorte vorm uitgesproken  
ter gelegenheid van het aanvaarden van  
het ambt van gewoon hoogleraar  
met als leeropdracht  
Verloskunde en Prenatale Geneeskunde  
aan het Erasmus MC, faculteit van de  
Erasmus Universiteit Rotterdam  
op 11 maart 2005  
door

ERIC A.P. STEEGERS

ISBN 90-77906-04-5

© Eric A.P. Steegers, oratiereeks Erasmus MC  
11 maart 2005

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<sup>j</sup>. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

*Mijnheer de Rector Magnificus,  
Mevrouw de voorzitter, Mijne Heren leden van het College van Bestuur,  
Mijnheer de Decaan,  
Mijne Heren leden van de Raad van Bestuur,  
Dames en Heren, leden van de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten,  
Zeer geachte toehoorders,*

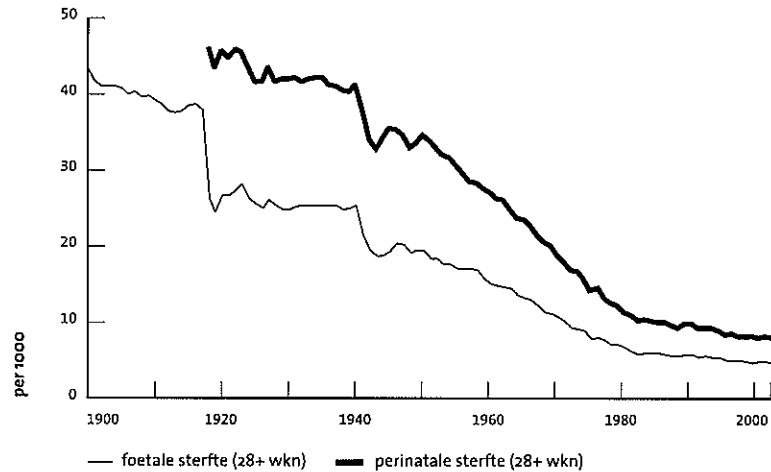
## **Inleiding**

Prenatale zorg is erop gericht om een optimale uitkomst van de zwangerschap, voor zowel moeder als kind te bereiken. Tot het eind van de 19e eeuw was de medische zorg voor zwangeren bijna uitsluitend beperkt tot het verlenen van bijstand bij de bevalling. Pas rond de wisseling van de 19e en 20e eeuw werd de prenatale zorg ontdekt als strategie om de kansen op gezonde overleving van zwangerschap en bevalling voor moeder en kind te vergroten. Met name ook de directeur van de Rotterdamse vroedvrouwschool en latere Utrechtse hoogleraar verloskunde De Snoo was zestig jaar geleden een groot voorstander van deze wat hij noemde 'preventieve verloskunde'<sup>1</sup>. De organisatie van ons verloskundig zorgbestel is sindsdien eigenlijk nauwelijks gewijzigd<sup>2</sup>. De vraag doet zich voor hoe het met de kwaliteit van de zorg aan zwangere vrouwen op dit moment is gesteld. De sterfte van kinderen rondom de geboorte, zogenaamde perinatale sterfte, en ook de sterfte van moeders tijdens en kort na de zwangerschap kunnen als grove indicatoren hiervoor worden gebruikt. Men moet zich uiteraard realiseren dat sterfte van kinderen en moeders slechts het topje van de ijsberg is van chronische kinderlijke en moederlijke ziekten ten gevolge van de zwangerschap<sup>1</sup>.

Met name tijdens de tweede helft van de vorige eeuw is de perinatale sterfte gedaald<sup>3</sup>. Dat is voor een belangrijk deel toe te schrijven aan verbeterde levensomstandigheden en kindergeneeskundige opvang direct na de geboorte (figuur 1). Als men nu in figuur 2 kijkt naar de sterfte rondom de geboorte in de laatste decennia, dan blijkt de daling af te vlakken en zelfs min of meer constant te blijven<sup>4</sup>.

De moedersterfte is de afgelopen eeuw fors gedaald<sup>5</sup> (figuur 3). Een belangrijk deel van de daling is toe te schrijven aan infectiepreventie en de beschikbaarheid van antibiotica in de jaren dertig, en van bloedtransfusies in de veertiger en vijftiger jaren.

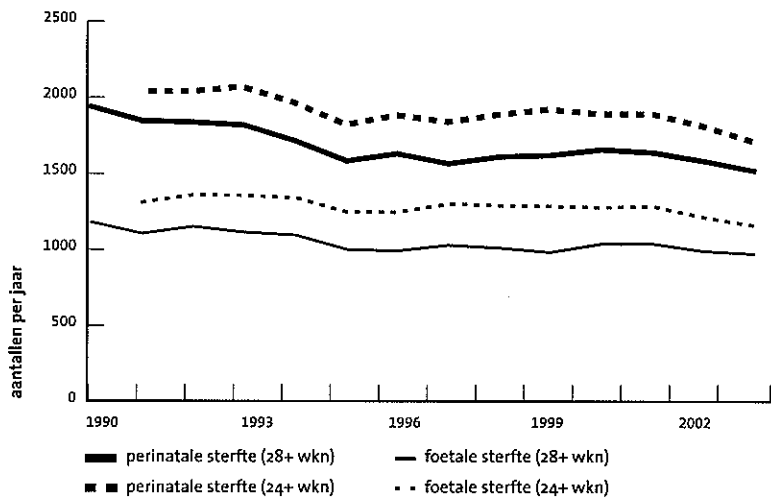
Foetale en perinatale sterfte Nederland, 1900-2002



Centraal Bureau voor de Statistiek<sup>1</sup> en Stichting Perinatale Registratie Nederland

Figuur 1 Foetale en perinatale sterfte Nederland, 1900-2002

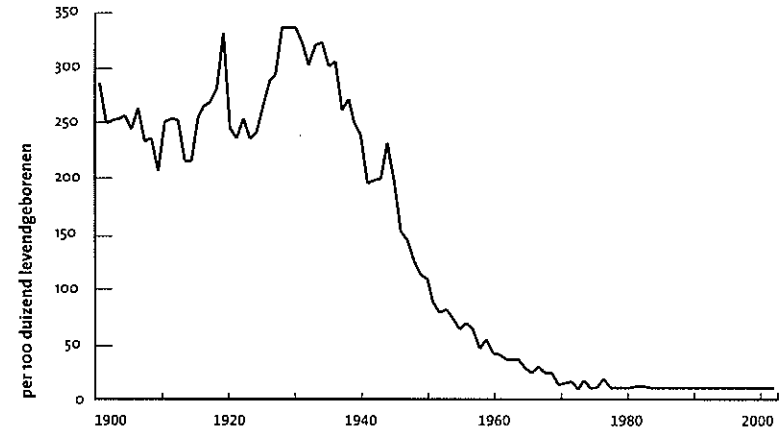
Foetale en perinatale sterfte Nederland, 1990-2002



Centraal Bureau voor de Statistiek<sup>1</sup> en Stichting Perinatale Registratie Nederland

Figuur 2 Foetale en perinatale sterfte Nederland, 1990-2002

Moedersterfte Nederland, 1900-2003

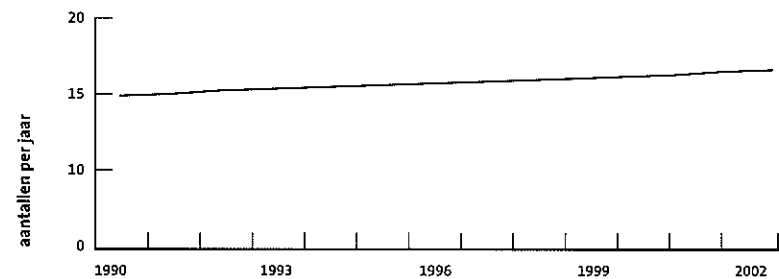


Centraal Bureau voor de Statistiek

Figuur 3 Moedersterfte Nederland, 1900-2003

Ook de daling van moedersterfte ziet men echter afvlakken. De laatste 15 jaar is de moedersterfte niet verder afgenomen en stijgt zelfs weer (figuur 4).

Moedersterfte Nederland, 1990-2003



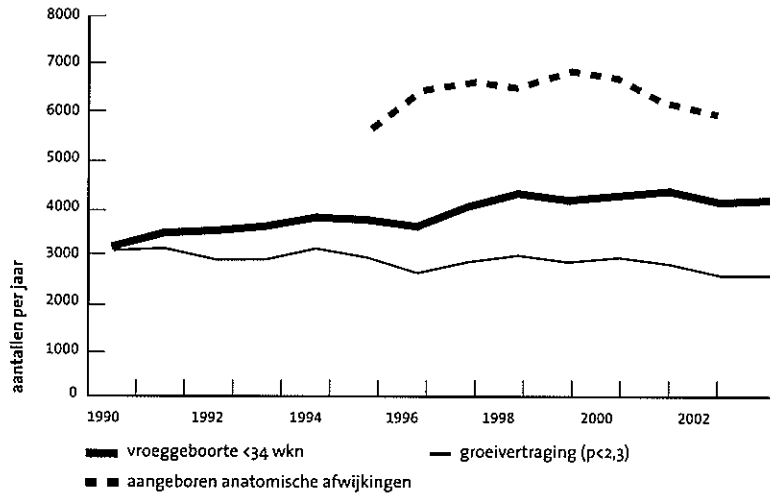
Centraal Bureau voor de Statistiek

Figuur 4 Moedersterfte Nederland, 1990-2003

Wat zijn nu de belangrijkste problemen in ons vak die leiden tot een niet optimale uitkomst voor moeder en kind? De meest voorkomende oorzaken van sterfte en blijvende ziekte van kinderen ten gevolge van de zwangerschap zijn aangeboren

anatomische afwijkingen, vroeggeboorte en foetale groeivertraging. Zoals te zien is in figuur 5 zijn de aantallen kinderen die met deze problemen worden geboren de laatste 15 jaar ook niet afgenomen<sup>19</sup>. Directe moedersterfte wordt gedefinieerd als sterfte van een vrouw ten gevolge van complicaties direct veroorzaakt door de zwangerschap. De belangrijkste reden van directe moedersterfte is de door de zwangerschap geïnduceerde hoge bloeddruk, ook wel preëclampsie genoemd, gevolgd door trombo-embolische complicaties, infecties en bloedingen. Directe moedersterfte neemt niet meer af in Nederland, en preëclampsie als oorzaak neemt zelfs opvallend toe<sup>10</sup> (figuur 6).

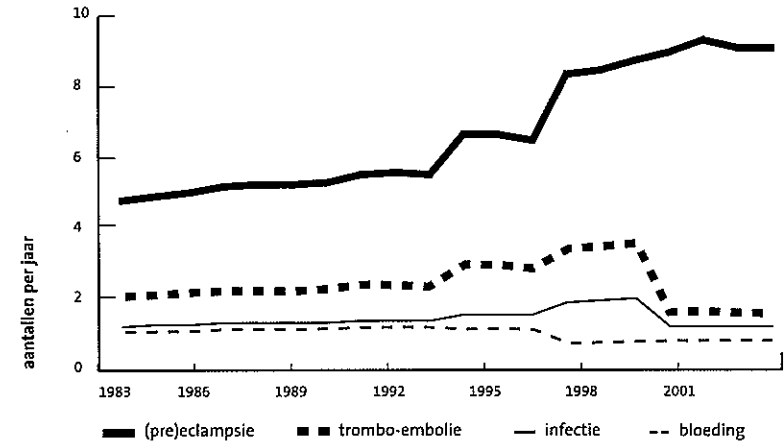
Vroeggeboorte, foetale groeivertraging en aangeboren anatomische afwijkingen in Nederland



Stichting Perinatale Registratie Nederland en TNO preventie en gezondheid<sup>19</sup>

Figuur 5 Vroeggeboorte, foetale groeivertraging en aangeboren anatomische afwijkingen in Nederland

Directe moedersterfte



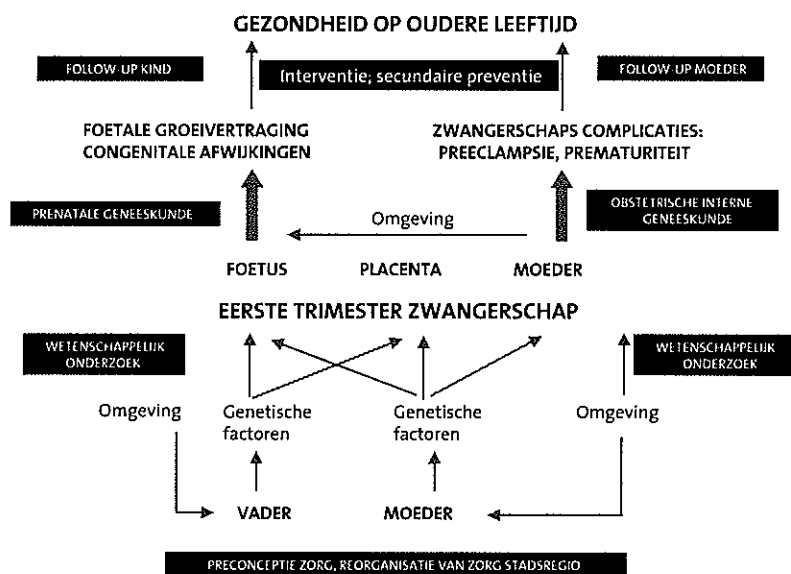
Commissie Maternale Sterfte, NVOG<sup>10</sup>

Figuur 6 Directe moedersterfte

Men kan zich afvragen of de perinatale- en moedersterfte dusdanig laag zijn geworden dat een verdere verbetering niet meer mogelijk is. Uit de in 2003 gepubliceerde resultaten van het Peristat-onderzoek blijkt echter dat Nederland in Europa zeker geen topospositie inneemt als men naar de diverse perinatale gezondheidsstatistieken kijkt<sup>21,22</sup>. Ik ben daarom van mening dat het inderdaad beter kan en ook beter móet met de prenatale en verloskundige zorg in Nederland. Op de vraag hoe dat dan zou moeten, wil ik antwoorden: Begin bij het begin.

## Begin bij 't begin

Verbetering van zorg begint met nieuwe kennis. Het wordt toenemend duidelijk dat de oorzaken van veel problemen voor moeder en kind in het zogenaamde eerste trimester liggen ofwel de eerste 12 weken van de zwangerschap. In een periode dat het nog nauwelijks uitwendig zichtbaar is dat een vrouw zwanger is, sterker nog de vrouw dit vaak zelf nog niet weet, komt voor een groot deel al vast te staan of een kind geboren wordt met een aangeboren afwijking, onvoldoende zal groeien in de baarmoeder, te vroeg geboren zal worden of dat de moeder een paar maanden later een preëclampsie zal doormaken. Hieraan liggen stoornissen in de embryogenese en de vroege aanleg van de placenta ten grondslag. Het betreft dus juist de problemen waarvan ik u eerder liet zien dat ze tot de meest problematische in ons vak behoren en die in frequentie niet afnemen. Willen we in de komende decennia komen tot meer gezondheidswinst voor moeder en kind dan zal zowel het wetenschappelijk onderzoek als ook de organisatie en inhoud van ons verloskundige zorgstelsel veel meer op het begin van de zwangerschap moeten worden gericht. Het feit dat nog steeds de eerste controle pas plaatsvindt na het begin van de zwangerschap – waardoor die periode wordt genegeerd –, maakt dit stelsel achterhaald en ouderwets. Daarbij is het belangrijk zwangerschap niet meer te zien als een op zichzelf staande, korte, periode maar veel meer te beschouwen in het continuüm van het gehele leven van de vrouw en ook van het kind (figuur 7). Dit geeft handvatten om innovatieve initiatieven vorm te geven.



Figuur 7

De embryogenese en vroege placentatie staan onder invloed van zowel genetische als omgevingsinvloeden. Naast de genetische eigenschappen van de moeder zijn het ook die van de aanstaande vader die bepalen hoe deze processen verlopen<sup>13</sup><sup>14</sup>. Enkele voorbeelden van omgevingsfactoren zijn voeding, roken en het gebruik van alcohol en medicijnen. Juist ook de interacties tussen genetische- en omgevingsinvloeden zijn medebepalend voor de kans dat een aangeboren afwijking ontstaat of dat de placenta niet goed functioneert. Wat er in de zwangerschap met moeder en kind gebeurd is dus geen toeval.

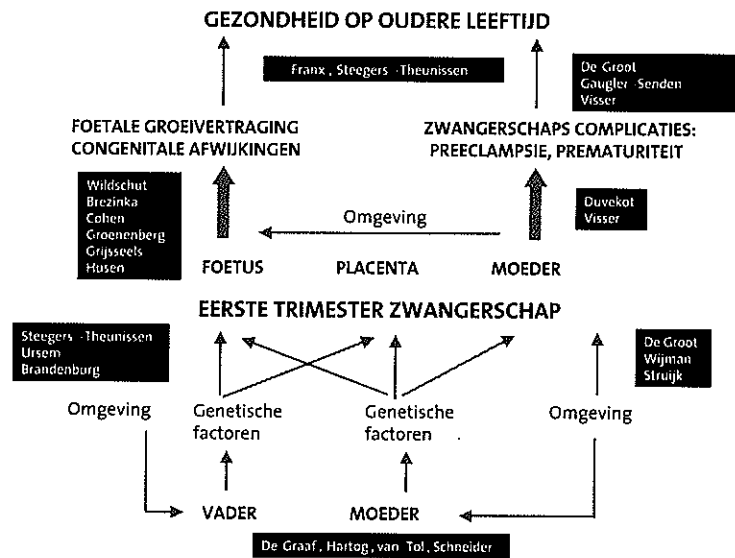
Het is bovendien duidelijk geworden dat de intra-uteriene ontwikkeling van het kind van grote invloed is op de ontwikkeling van dat kind ná de geboorte en het krijgen van chronische ziekten op latere leeftijd, de zogenaamde Fetal Origin hypothese van Barker<sup>15</sup>. Gezond oud worden begint in de baarmoeder. Ook de problemen die de moeder tijdens de zwangerschap doormaakt blijken voor haarzelf voorspellend te zijn voor het ontwikkelen van chronische ziekten, zoals hart- en vaatandoeningen en diabetes, op latere leeftijd<sup>16</sup><sup>17</sup>. Waarschijnlijk zijn deze zwangerschaps- en chronische ziekten uitingsvormen van hetzelfde metabole syndroom<sup>18</sup><sup>19</sup><sup>20</sup>. De zwangerschap kan daarom als stresstest worden gezien voor de metabole en cardiovasculaire constitutie van de vrouw<sup>21</sup>. Samenvattend kan men dus vaststellen dat genetische en omgevingsfactoren, van zowel de aanstaande moeder als de vader, reeds aanwezig vóór de zwangerschap, kunnen leiden tot stoornissen in de embryogenese en de aanleg van de placenta, waardoor aangeboren afwijkingen, een gestoorde intra-uteriene ontwikkeling en chronische ziekten van het kind op latere leeftijd kunnen ontstaan. Die factoren kunnen eveneens leiden tot zwangerschapscomplicaties en chronische ziekten op latere leeftijd van de moeder.

Het begin van de zwangerschap staat dus centraal. Concrete vooruitgang zal voor een belangrijk deel tot stand moeten worden gebracht door wetenschappelijk onderzoek naar de etiologische processen die ten grondslag liggen aan een gestoorde embryogenese en vroege placentatie. De snelle ontwikkeling van beeldvormende en cyto-genetische technieken die worden aangewend binnen de prenatale diagnostiek kunnen hieraan bijdragen. Het begrijpen van dergelijke stoornissen kan op termijn leiden tot secundaire- en tertiaire preventieve strategieën. Men kan dan ook beter gaan spreken over prenatale geneeskunde in plaats van prenatale diagnostiek. Het wegnemen van risicofactoren, die leiden tot een gestoorde ontwikkeling van de vroege zwangerschap, primaire preventie, is nu al wél vaak mogelijk. Dit kan alleen als die zorg vóór de zwangerschap wordt gegeven omdat zorg na het vaststellen van de zwangerschap eigenlijk altijd te laat is. Het wordt daarom tijd dat er een nieuwe dimensie wordt toegevoegd aan de zorg gericht op zwangerschap, namelijk dat van de preconceptiezorg.

Het feit dat de zwangerschap als stresstest kan worden gezien voor de stofwisseling en hartvaatconditie van de vrouw opent unieke mogelijkheden voor secundaire preventie van diabetes en hart- en vaatziekten op oudere leeftijd, in een naar verhouding nog jonge populatie<sup>22</sup><sup>23</sup>. In samenwerking met de vakgroepen

maatschappelijke gezondheidszorg, epidemiologie, cardiologie, radiologie en interne geneeskunde wordt in Rotterdam een onderzoeksprogramma gerealiseerd ter bestudering van de mogelijkheden van dergelijke preventieve interventies. Dat soort preventieve maatregelen kunnen mogelijk ook ten goede komen aan de uitkomst van een eventuele nog volgende zwangerschap.

In figuur 8 is weergegeven bij welke onderzoekslijnen de diverse leden van de afdeling betrokken zijn.



Figuur 8

Dames en heren, ik wil nu verder ingaan op de mogelijkheden van het wetenschappelijk onderzoek in het eerste trimester, de ontwikkelingen binnen de prenatale geneeskunde en enkele aspecten betreffende de organisatie van de prenatale en verloskundige zorg met als belangrijke nieuwe component de preconceptiezorg. Tenslotte zal ik enige opmerkingen maken over onderwijs en opleiding.

## Wetenschappelijk onderzoek in het eerste trimester van de zwangerschap

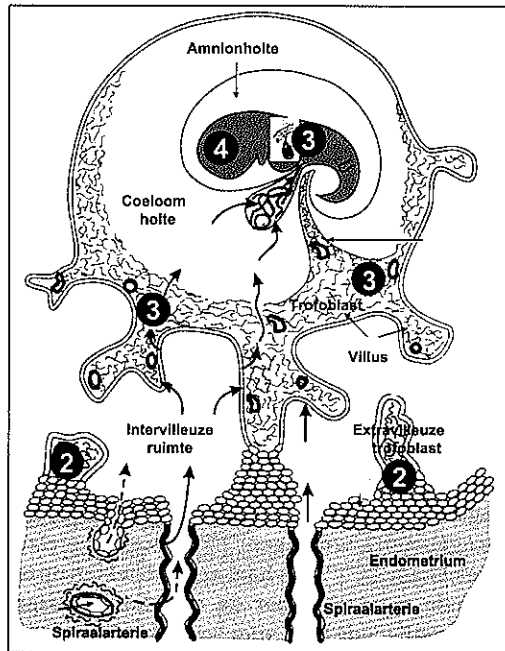
De laatste paar jaar zijn nieuwe inzichten verkregen in diverse moleculair biologische processen die afwijkend kunnen verlopen bij de vorming van de vroege placenta. Deze processen vinden plaats in een relatief zuurstofarme omgeving en betreffen het villeuze trofoblastweefsel en het villeuze capillaire vaatbed dat de omvang van de placenta bepaald en het extravilleuze weefsel dat zorgt voor de verankering van de placenta in de uterus en de aanpassing van de moederlijke spiraalarteriën, die de placenta van moederlijk bloed voorzien<sup>[24]</sup><sup>[25]</sup>. Echter, een te vroeg op gang komen - bijvoorbeeld bij 8 weken in plaats van bij 12 weken zwangerschapsduur - van de placentaire doorbloeding lijkt de kans op complicaties zoals miskramen, groeivertraging en preëclampsie te vergroten<sup>[26]</sup><sup>[27]</sup><sup>[28]</sup><sup>[29]</sup>. De vraag welke rol de resulterende oxidatieve stress speelt, en de modulatie daarvan in de betreffende weefsels, zal sturend zijn in het toekomstig onderzoek naar vroege placentatiestoornissen<sup>[29]</sup><sup>[30]</sup> en mogelijk ook naar sommige aangeboren afwijkingen<sup>[31]</sup>.

De aanleg van het embryonale hart- en vaatstelsel tijdens de organogenese en de groei van het villeuze capillaire vaatbed is eveneens van cruciaal belang voor de verdere ontwikkeling van het kind<sup>[32]</sup>. Stoornissen daarin kunnen leiden tot een scala van aangeboren afwijkingen en een niet normale intra-uteriene ontwikkeling. Hartafwijkingen zijn wereldwijd de meest voorkomende aangeboren afwijkingen. Voeding is een belangrijke omgevingsfactor en een suboptimale voedingsstatus is een risicofactor gebleken voor diverse aangeboren afwijkingen<sup>[33]</sup><sup>[34]</sup><sup>[35]</sup>, placenta gerelateerde vasculaire complicaties in de zwangerschap<sup>[36]</sup><sup>[37]</sup><sup>[38]</sup><sup>[39]</sup><sup>[40]</sup> en hart-en vaatziekten op oudere leeftijd<sup>[41]</sup><sup>[42]</sup><sup>[43]</sup>. Gezien ook de genoemde aandacht voor de associaties tussen een gestoord zwangerschapsbeloop en een verhoogde kans voor zowel kind als moeder op cardiovasculaire complicaties op oudere leeftijd zal het eerste trimester onderzoek in Rotterdam zich vooral richten op gen-omgevingsinteracties betrokken bij embryonale, placentaire en moederlijke cardiovasculaire processen in relatie tot voeding. Ik maak daarbij onderscheid tussen de bij de volgende processen betrokken interacties<sup>[44]</sup> (figuur 9):

Op de eerste plaats wordt de kwaliteit van de gameten en de bevruchttingscapaciteit beïnvloed door de genetisch gecontroleerde omgeving en dus ook de voedingsstatus, van zowel vrouw als man. Ten tweede worden de differentiatie en proliferatie van het extravilleuze trofoblastweefsel bepaald door de genen afkomstig van beide ouders en door maternale omgevings- en voedingsfactoren. Op de derde plaats zijn embryonale en villeuze vasculogenese en angiogenese afhankelijk van de genetische constitutie van het embryo en worden dus ook deze processen bepaald door beide ouders en de moederlijke voedingsomgeving. Tenslotte bepaalt de genetische constitutie van beide ouders, in interactie met de genetisch gecontroleerde voedingsomgeving van de moeder, de foetale voedingsstatus en daarmee de intra-uteriene groei en ontwikkeling. Het is interessant dat de intra-uteriene ontwikkeling en programmering van de foetale

vaatfunctie mogelijk worden beïnvloed door dezelfde factoren die een rol spelen bij het optreden van hart en vaatziekten op latere leeftijd<sup>45</sup>.

#### Gen-omgevingsinteracties eerste trimester



1. Kwaliteit gameten en bevruchttingscapaciteit
2. Differentiatie en proliferatie van extravillous trofoblastweefsel
3. Embryonale en villieuze vasculogenese en angiogenese
4. Intra-uteriene groei en ontwikkeling

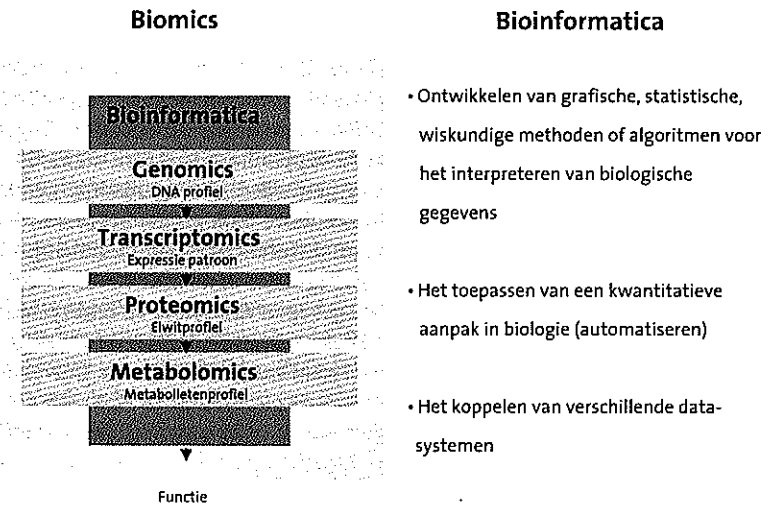
Steegers-Theunissen en Steegers, 2003<sup>44</sup>. Figuur van G.J. Burton

Figuur 9 Gen-omgevingsinteracties eerste trimester

Het onderzoek naar dergelijke interacties krijgt unieke kansen door de beschikbaarheid van nieuwe onderzoekstechnieken, de samenwerking met nieuwe vakgebieden en reeds bestaande onderzoeksprojecten waarin kan worden geparticipeerd.

Enkele jaren geleden is de volgorde van onze genen, oftewel het coderend deel van ons erfelijk materiaal, in kaart gebracht. Daarmee is het onderzoek naar genproducten, eiwitten die hieruit gevormd worden en hormonen en bouwstoffen in de cel, in een stroomversnelling gebracht. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van geavanceerde technieken, zoals expressie- en SNP-chips en massa spectrometrie, om genen en eiwitten te identificeren. De bioinformatica speelt een belangrijke rol bij de analyse van deze gegevens<sup>46</sup> (figuur 10). Daarbij ligt de nadruk steeds meer op het integreren en

visualiseren van de enorme hoeveelheid van uiteenlopende gegevens die beschikbaar komen uit genoemde technieken en ook uit het epidemiologisch onderzoek. Hiermee kan inzicht worden verkregen in onderliggende moleculair biologische processen en wordt recht gedaan aan de complexe, multifactoriele etiologie van aangeboren afwijkingen en vroege placentatiestoornissen.



Figuur 10

Enkele eerste resultaten wil ik noemen. Dit betreft onder andere het onderzoek in samenwerking met de zeergeleerde Luider van het center of Biomics naar de expressie van eiwitten in trofoblastcellen van de humane placenta<sup>47</sup>. De resultaten tonen aan dat in dit weefsel van vrouwen met preëclampsie zeer specifieke peptiden tot expressie komen. Er wordt nu gewerkt aan het identificeren van de betreffende eiwitten.

De laatste twee jaar is ook onderzoek verricht naar de invloed van moederlijke voedingspatronen op het ontstaan van aangeboren afwijkingen. In samenwerking met de afdeling bioinformatica van de Hooggeleerde van der Spek zijn met behulp van principle component analyse 3 voedingsprofielen geïdentificeerd die het risico op het krijgen van een kind met een gespleten lip en/of gehemelte beïnvloeden. Een overmatige inname van calorierijke voeding en lage inname van groenten en fruit geeft een verhoogd risico, terwijl een hoge inname van vezels, groenten en fruit dit risico verlaagd. Dit zijn belangrijke bevindingen die aangeven dat in de moederlijke periconceptionele voedingsstatus nog veel winst is te behalen.

Diverse ontwikkelingen in beeldvormende technieken kunnen eveneens een bijdrage



leveren aan de studie van de vroege zwangerschap. De recente beschikbaarheid van driedimensionale echo- in combinatie met Power Doppler technieken maakt het mogelijk kwantitatieve informatie te verkrijgen met betrekking tot het placentavolume en vasculaire signalen in de vroege placenta<sup>49</sup>. Naast het verkrijgen van meer inzicht in de etiologische processen, kan dit mogelijk in de toekomst bijdragen aan de identificatie, vroeg in de zwangerschap, van zwangere vrouwen met een hoog risico op vasculaire zwangerschapscomplicaties. Deze technieken maken het ook mogelijk vast te stellen of er een relatie bestaat tussen de fasering in de tijd van de vascularisatie van de vroege placenta en de embryonale cardiovasculaire ontwikkeling.

Voor onderzoek naar embryonale hart- en vaatontwikkeling is een goed diermodel nodig. Het op onze afdeling beschikbare kippenembryomodel leent zich bij uitstek voor het inzichtelijk maken van het ontstaan van structurele en functionele aangeboren hart- en vaatafwijkingen<sup>50</sup>. Het embryonale kippenhart vertoont namelijk grote overeenkomsten met het humane hart en is gemakkelijk toegankelijk. Omdat het kippengenoom nu ook bekend is, kunnen moleculaire biologische processen worden bestudeerd die betrokken zijn bij de migratie en differentiatie van neurale lijst cellen, endotheeldifferentiatie, oxidatieve stress en de regulatie van shear stress. Ik verwacht in dezen veel van de samenwerking met de vakgroepen Anatomie en Embryologie van de Hooggeleerden Gittenberger-de Groot en Poelmann in Leiden en de afdeling Aero- & Hydrodynamics van de Hooggeleerde Westerweel van de Technische Universiteit in Delft.

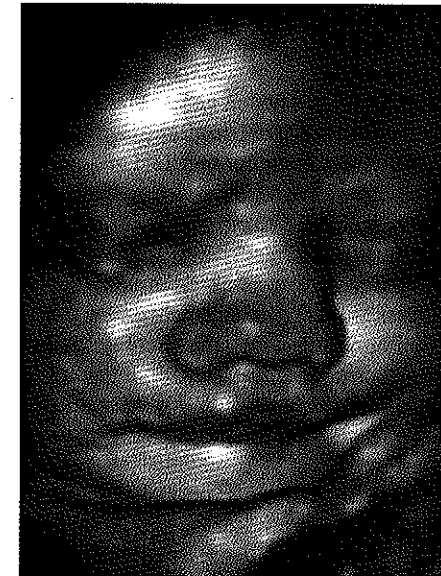
Naast de reeds genoemde samenwerkingen wil ik twee omvangrijke Rotterdamse studies noemen die unieke kansen geven voor mijn vakgebied. Het eerste betreft Generation-R, geïnitieerd door de Hooggeleerden Hofman en Büller<sup>51</sup>. Het betreft een prospectief cohort-onderzoek, gestart in 2002, in de multi-etnische populatie van Rotterdam. In totaal 10.000 individuen zullen vanaf het vroege foetale leven tot de jong volwassenheid worden gevolgd. Wij zullen onder andere studies verrichten naar diverse factoren bij de man in relatie tot een gestoorde placentatie. Eerste resultaten laten bijvoorbeeld zien dat als de man hoge bloeddruk heeft of reuma, zijn vrouw een 4 tot 8 maal hogere kans heeft om preëclampsie te krijgen<sup>52</sup>.

Het tweede onderzoek is het Erasmus Rucphen Familieonderzoek (ERF), geïnitieerd door de Hooggeleerden Oostra en van Duijn, waarin 100 3-generatie families in een in genetisch opzicht geïsoleerde populatie worden bestudeerd<sup>53</sup>. Onze participatie bestaat uit een studie naar genetische- en omgevingsfactoren die bijdragen aan de risico's op het ontwikkelen van vasculaire zwangerschapscomplicaties en cardiovasculaire ziekten op latere leeftijd van de vrouw.

## Prenatale geneeskunde

Het doel van de prenatale diagnostiek en screening is het opsporen van structurele- of genetische foetale afwijkingen. Daarbij gaat het bij het diagnostische onderzoek om het met zekerheid vaststellen van een afwijking en bij screening om een kansbepaling.

Ten aanzien van de diagnostiek is de laatste 10 jaar een aanzienlijke vooruitgang geboekt in foetale beeldvormende technieken en de prenatale moleculaire cytogenetica. De eerste unieke stappen hiertoe zijn in Rotterdam reeds in de jaren zeventig gezet door de Hooggeleerden Wladimiroff en Galjaard. Binnen het ultrageluidonderzoek is de recente opkomst van 3-dimensionale beeldvorming spectaculair<sup>55</sup> (figuur 11). Bij 4-dimensionale beeldvorming worden bewegende delen weergegeven als functie van de tijd<sup>56</sup>. Het gebruik van deze nieuwe technieken kan helpen in het uitleggen van de aard en betekenis van congenitale afwijkingen aan de aanstaande ouders en aan andere te consulteren specialismen. Echtparen zullen hun aanstaande kind, met name door het gezicht, ook veel meer gaan herkennen, waardoor eerder een band wordt gevoeld. Dit zal een andere benadering vergen van diegenen die het onderzoek verrichten. Het is vooralsnog moeilijk aan te geven wat de eventuele positieve effecten zullen zijn voor de zwangerschapsuitkomst. Wel is het zo dat in de diagnostiek van bijvoorbeeld cerebrale aandoeningen en spina bifida, 3D in combinatie met 4D voordelen zal bieden omdat daarmee ook de beweeglijkheid van de ledematen beter kan worden beoordeeld.



Figuur 11 Liefde op het eerste gezicht

Een nieuwe en veelbelovende 3D/4D techniek is de spatio temporal image correlation, ofwel STIC, waarbij doorsneden van cardiale structuren worden verkregen die met behulp van 2D echografie niet of moeilijk gevisualiseerd kunnen worden<sup>17</sup>. Opgenomen volumes kunnen worden weergegeven in een cineloop, die op elk moment van de hartcyclus stopgezet kan worden en in slow motion kan worden afgespeeld. In combinatie met kleuren Doppler kunnen de bloedstromen in het hart worden gevisualiseerd. Ook de cardiale dynamiek, waaronder de contractiliteit, kan makkelijker en beter wordt geëvalueerd dan met 2D- of M-mode echografie.

In de beeldvorming van de foetus is in Rotterdam het laatste jaar een unieke samenwerking gestart met de afdeling bioinformatica. De Hooggeleerde van der Spek heeft, samen met de zeergeleerde Koning, zeer recent een virtual reality omgeving gerealiseerd, dat I-space wordt genoemd. Dit is een visueel projectie systeem waarin je eigenlijk in de wereld staat van je eigen data. Beelden worden geprojecteerd op transparante wanden terwijl via een speciale bril voor elk oog een iets ander beeld wordt gecreëerd waardoor een 3-dimensionale dimensie ontstaat. Het is mogelijk gebleken in die ruimte 3D beelden van een foetus en van de afzonderlijke orgaansystemen te projecteren. Mogelijk dat dit in de toekomst bijdraagt aan de antenatale diagnostiek van foetale syndromen en structurele afwijkingen alsook aan het onderwijs daarin.

Doordat de nieuwe beeldvormende technieken ook toenemend gebruikt gaan worden voor de studie van de functie en de conditie van foetale organen en het foetale gedrag kan ook meer inzicht worden gekregen in de oorzaken en het natuurlijk beloop van foetale afwijkingen. Kruisbestuiving tussen kliniek en onderzoeksprogramma's zal er toe kunnen leiden dat beeldvormend diagnostisch onderzoek steeds meer naar het eerste trimester van de zwangerschap opschuift. Daardoor kunnen foetale afwijkingen ook eerder toegankelijk worden gemaakt voor behandeling<sup>18</sup>. Dit kan zijn door directe foetale medicamenteuze of chirurgische therapie of indirect via modulatie van de moederlijke constitutie. Zoals eerder vermeld zullen we in Rotterdam daarom in het vervolg spreken van prenatale geneeskunde in plaats van prenatale diagnostiek. Het indicatiegebied voor open foetale chirurgie zal mijn inziens minimaal dienen te blijven, gezien ook de moederlijke risico's<sup>19</sup>. Mogelijk dat slechts enkele internationale centra zich hierop toe moeten leggen. Ook de mogelijkheden van foetoscopische behandelingen zullen beperkt blijven. Indien toch zinvol gebleken, zoals in het geval van de laser-coagulatie behandeling van monochoreale meerling-zwangerschappen, dienen deze ingrepen te worden gecentraliseerd in één centrum in Nederland, zoals ook de zorg betreffende de foetale behandeling bij actief Rhesus antagonisme is georganiseerd.

Invasieve prenatale cytogenetische diagnostiek is lang beperkt gebleven tot het vaststellen van structurele chromosomale afwijkingen. Fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH) en kwantitatieve fluorescente-PCR maken het snel beschikbaar komen van uitslagen eenvoudiger. Met behulp van zogenaamde whole genome amplification kan het totale DNA van een individuele cel zo sterk worden

vermenigvuldigd dat de gelijktijdige analyse van vele mutaties of polymorfismen mogelijk wordt<sup>60</sup>. Door gebruik te maken van de microarray technologie kunnen dan zowel monogene als chromosomale afwijkingen worden opgespoord. Deze technieken genereren nieuwe diagnostische mogelijkheden in het geval van vastgestelde foetale structurele afwijkingen en voor het wetenschappelijk onderzoek aangaande de pre-implantatie genetische screening ofwel PGS<sup>61</sup>. PGS zal als onderzoeksmodel in belangrijke mate kunnen gaan bijdragen aan het inzicht in de etiologie van congenitale afwijkingen, herhaalde miskramen en foetale groeivertraging. Dergelijk onderzoek brengt de voor de toekomst noodzakelijke toenadering van het onderzoek in de prenatale geneeskunde en voortplantingsgeneeskunde dichterbij. Ik zie uit naar verdere samenwerking met dat vakgebied en het prenataal cytogenisch laboratorium onder leiding van de zeergeleerde Robert-Jan Galjaard.

Bij het prenataal screeningsonderzoek gaat het met name om het voorkomen van aneuploidie en het syndroom van Down in het bijzonder. Doel van een dergelijke screening is betrokken echtparen in staat te stellen tot het maken van een voor hen zinvolle, weloverwogen keuze tot invasieve diagnostiek. In Nederland wordt nog steeds alleen de leeftijdsscreening van overheidswegen toegestaan, terwijl internationaal onderzoek heeft aangetoond dat het aanbieden van non-invasieve kansbepalende testen aan alle vrouwen, ongeacht leeftijd, doelmatiger is. In dat kader is door de Gezondheidsraad in 2004 de zogenaamde gecombineerde test aanbevolen bestaande uit biochemisch onderzoek in moederlijk bloed en een echoscopische foetale nekplooiemeting, in het eerste trimester van de zwangerschap<sup>62</sup>. Ondanks dit positieve advies heeft de minister van VWS nog geen vergunning verleend voor invoering ervan voor alle zwangere vrouwen. Wel is door de staatssecretaris in de zomer van 2004 in haar standpunt prenatale screening bepaald dat alle zwangeren geïnformeerd moeten worden over deze mogelijkheden, maar dat de test alleen actief mag worden aangeboden en vergoed bij een leeftijd van 36 jaar of ouder. Dat beleid resulteert in een conflict van plichten bij verloskundigen en gynaecologen door enerzijds de beperkingen voortkomende uit de Wet op het Bevolkingsonderzoek en anderzijds de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst die elke hulpverlener verplicht zijn cliënt adequaat te informeren. Mede om uit deze impasse te komen werd door het Erasmus MC in 2002 een vergunningsaanvraag gedaan aan de minister voor een procesevaluatie van eerstetrimester prenatale screening in de stadsregio Rotterdam<sup>64</sup>. Een door de minister gevraagd advies van de Gezondheidsraad was reeds in oktober 2003 positief omtrent het verlenen van de vergunning<sup>64</sup>. Anderhalf jaar na dato is echter van de minister nog geen antwoord ontvangen.

Om de voor goede zorg noodzakelijke sturing te kunnen geven in onze regio hebben wij daarom besloten, vooruitlopend op definitieve besluitvorming van de overheid, een regionaal screeningsprogramma te implementeren. Procesevaluatie en onderzoek naar risicocommunicatie en risicoperceptie zullen daarin veel aandacht krijgen. In dit kader is een samenwerking aangegaan met de Stichting Trombosedienst en

Artsenlaboratorium Rijnmond, de Star, in de persoon van de Heer Trienekens. Naar verwachting kan medio van dit jaar hiermee een start worden gemaakt.

Er bestaan diverse medisch-ethische, psychologische en morele vraagstukken met betrekking tot zowel de eerstetrimester risicobepalende screening als de diagnostiek in het tweede en derde trimester van de zwangerschap<sup>65</sup><sup>66</sup>. Ik hecht er zeer aan dat vraagstellingen betreffende ouderlijke autonomie enerzijds en professionele verantwoordelijkheid anderzijds, het proces van counseling van echtparen en het proces van interdisciplinaire besluitvorming ten aanzien van het vaststellen van het obstetrisch en neonataal beleid, worden geïncorporeerd in de onderzoekslijnen van de prenatale geneeskunde.

## Aspecten betreffende de organisatie van zorg

**H**oogstaande prenatale- en verloskundige zorg begint met een goede organisatie hiervan. Ik heb u het belang van het eerste trimester uitgelegd voor zowel de kinderlijke als de moederlijke uitkomst van de zwangerschap. Het feit dat in ons huidig stelsel van zorg het eerste trimester wordt genegeerd noopt tot aanpassing. Er is nu sprake van te veel gemiste kansen op, vaak eenvoudige, preventie van aangeboren afwijkingen, foetale ontwikkelingsstoornissen en moederlijke zwangerschapscomplicaties. Wil men dit veronachtzaamde deel van de zwangerschap onderdeel laten zijn van de zwangerschapszorg dan moet die zorg reeds vóór de zwangerschap worden gegeven. Preconceptiezorg móet onderdeel gaan uitmaken van het zorgpakket dat élk echtpaar krijgt aangereikt. Het doel van preconceptiezorg kan worden omschreven als het voorkómen van afwijkingen en ziekten bij moeder en kind door het opsporen en indien mogelijk elimineren van risicofactoren vóór de bevruchting<sup>67</sup>. Moos, samen met Cefalo een van de grondleggers van deze zorg in Amerika, omschreef het als het actief voorbereiden van een zwangerschap teneinde een zo gezond mogelijke omgeving aan te bieden aan de jongste embryonale cellen<sup>68</sup>.

Het idee van preconceptie zorg, door de Groningse Hooggeleerde Huisjes in het verleden ook wel zwangerschapsvóorzorg genoemd<sup>69</sup>, is ook in Nederland niet nieuw<sup>70</sup>. Het onderzoek vóór het huwelijk werd reeds in 1953 bepleit in een brief aan de leden van de Staten-Generaal<sup>71</sup>. Destijds werd dergelijk onderzoek gezien in het kader van het door de aanstaande echtgenoten op zich nemen van eigen verantwoordelijkheid voor een te vormen gezin. Hoewel de tijd uiteraard is veranderd is die opvatting mijns inziens in essentie nog steeds juist. Ouders en overheid spenderen enorm veel geld en tijd aan de opvoeding en scholing van kinderen. Even stilstaan bij het zwanger worden, en dus de gezondheid van het toekomstige kind, is dan toch niet te veel gevraagd. Bezint eer gij bemint. Het is waarschijnlijk ook een moment in het leven van mensen waarin voorlichting over risicovol leefgedrag méér aanspreekt. Preconceptiezorg is daarom tevens een uitstekend instrument voor algemeen gezondheidsbeleid.

Preconceptiezorg valt in vier onderdelen uiteen, zijnde risicoanalyse, gezondheidsvoorlichting en advies, interventie en counseling<sup>67</sup>. Deze nieuwe vorm van zorg betekent niet dat het gepaard moet gaan met grootschalige screening op allerlei, zelfs presymptomatische aandoeningen. Het blijkt ook niet te resulteren in een ongerustheid bij toekomstige ouders<sup>72</sup>. Een eenvoudige risicoanalyse moet in ieder geval bestaan uit een anamnese waarin wordt gevraagd naar de medische en verloskundige voorgeschiedenis, mogelijke infecties, aangeboren afwijkingen of erfelijke ziekten in de familie, werkomgeving, kwaliteit van voeding, rookgedrag en het gebruik van medicijnen, alcohol en drugs. Met name ook de genoemde leefstijlfactoren kunnen allen een negatieve invloed hebben op de embryonale en placentaire ontwikkeling. De baarmoeder is niet altijd veilig. Ik heb eerder al de relatie toegelicht van een suboptimale voedingsstatus en een gestoorde uitkomst van de zwangerschap. Bij meer dan de helft van de Nederlandse vrouwen met zwangerschapswens blijkt de kwaliteit

van de voeding suboptimaal<sup>73</sup>. In Nederland blijkt bijna 50% van de vrouwen een of meerdere medicijnen te gebruiken tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waarbij vitamines en ijzerpreparaten niet zijn meegerekend<sup>74</sup>. Ongeveer 65 % van de geneesmiddelen die worden gebruikt door niet-zwangere vrouwen in dezelfde leeftijdscategorie zijn niet zeker veilig in geval van zwangerschap<sup>74</sup>. Meer dan 20% van de Nederlandse zwangere vrouwen rookt<sup>76</sup>. Roken gaat gepaard met een toegenomen kans op een abnormale ontwikkeling van de placenta, miskramen, vroeggeboorte en ernstige groeivertraging en luchtwegproblemen en wiegendood na de geboorte<sup>78</sup>. Naar schatting 35 tot 50% van de Nederlandse zwangere vrouwen blijft alcoholhoudende drank gebruiken<sup>79</sup>. Alcoholgebruik is onder andere geassocieerd met verminderde vruchtbaarheid, miskramen, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en een nadelige beïnvloeding van het foetaal gedrag en de psychomotorische ontwikkeling van het kind na de geboorte<sup>79</sup>. De risico's voor het kind worden groter naarmate er meer alcoholhoudende drank wordt gedronken. Ook bij de laagste consumptieniveaus bestaat er geen zekerheid omtrent de veiligheid.

Na de risicoanalyse volgt het geven van voorlichting en advies. Dit bestaat in eerste instantie uit een scala aan gezondheidsbevorderende informatie, zoals het vermijden van de net genoemde intoxicaties en schadelijke geneesmiddelen, het voorkómen van bepaalde infecties zoals toxoplasmose en het streven naar een gebalanceerde voeding. Het biedt ook de gelegenheid om indicaties tot risicobepalende screening en invasieve diagnostiek en het belang van tijdige prenatale zorg in alle rust met de aanstaande ouders te bespreken. Er bestaat op dat moment ook een kans tot actieve gezondheidsbevorderende interventie. Een bekend voorbeeld is uiteraard het gebruik van foliumzuursupplementen ter voorkóming van het ontstaan van een neuralebuis defect<sup>80</sup>. Het is gebleken dat een éénmalig gesprek waarin dit advies wordt uitgelegd uitermate effectief is<sup>81</sup>. Verder kunnen infecties worden behandeld en vaccinaties worden gegeven. Het biedt ook kansen om mensen hulp te bieden met effectief gebleken interventie programma's bij het stoppen met roken, het verbeteren van de kwaliteit van de voedselinname en het verminderen van overgewicht. Individuele advies-op-maat programma's waarbij gedrag wordt beïnvloed, zoals worden ontwikkeld in samenwerking met de Hooggeleerde Brug van het instituut voor maatschappelijke gezondheidszorg, zullen naar mijn overtuiging hierbij van nut blijken te zijn.

Indien er sprake is van evidente risico's op een afwijkende zwangerschapswaarschuwing dan dient gespecialiseerd advies te volgen. Daarbij moeten de in figuur 12 genoemde aspecten worden behandeld. Counseling biedt een echtpaar de gelegenheid om op basis van goede informatie en risicoafweging een besluit te nemen een zwangerschap na te streven dan wel daarvan bewust af te zien. Het gaat hierbij om vrouwen met een ernstig gestoorde verloskundige voorgeschiedenis, chronische ziekten, moederlijke aangeboren afwijkingen, status na een orgaantransplantatie en medicijngebruik. Sommige allochtone populaties kan men hier misschien ook toe rekenen. Tegen veel van deze vrouwen werd in het verleden gezegd dat zwangerschap onverantwoord

was. Dat blijkt echter bij goede advisering bij slechts een zeer klein aantal het geval te zijn<sup>82</sup>. Ik hecht groot belang aan het maken van een goed plan voor het beleid rondom de bevruchting, de zwangerschap en de bevalling. Dit dient, gecoördineerd door de obstetricus, in samenspraak te geschieden met de medebehandelde specialismen. Veel te vaak komt het nog voor dat zeer complexe preëxistente problematiek pas aan het licht komt tijdens de zwangerschap of erger nog dat het al heeft geleid tot levensbedreigende situaties voor moeder of kind. Dit zijn gemiste kansen die moeten worden voorkómen.

---

#### Preconceptiezorg aan een hoog risico populatie

- Invloed van chronische ziekte op beloop zwangerschap
  - Invloed van zwangerschap op beloop ziekte
  - Risico's van operatieve interventies
  - Risico's van medicatie
  - Herhalingskansen en implicaties voor gezondheid op oudere leeftijd bij gestoorde verloskundige voorgeschiedenis
  - Opstellen van een behandelplan
- 

Figuur 12 Preconceptiezorg aan een hoog risico populatie

Voor mensen met een bekend verhoogd risico is gespecialiseerde preconceptiezorg toenemend beschikbaar. Enkele academische centra, waaronder het Erasmus MC, hebben speciale poliklinische spreekuren daarvoor ingericht<sup>83</sup>. Deze zorg dient te worden uitgebreid, geprotocolleerd, geregistreerd en geëvalueerd. Op dit moment worden de preconceptionele kennisdomeinen uit het Erasmus MC en het LUCM samengevoegd en bewerkt tot een boek voor hulpverleners. Daarnaast wordt deze informatie in regie van het ERFO-centrum bewerkt en digitaal toegankelijk gemaakt voor het publiek.

Hoe preconceptiezorg moet worden georganiseerd voor elk echtpaar in Nederland is vooralsnog onduidelijk. Vorige week is een commissie van de Gezondheidsraad geïnstalleerd die zich hierover zal buigen. Advies zal ook worden gegeven door de Stichting Preconceptiezorg Nederland waarin de meeste betrokken beroepsgroepen zijn vertegenwoordigd. Zowel huisartsen<sup>84</sup>, verloskundigen, GGD artsen als gynaecologen kunnen delen van die zorg gaan geven.

In Rotterdam heeft het Erasmus MC een initiatief genomen tot het aanbieden van laagdrempelige preconceptiezorg aan elk echtpaar met zwangerschapswens in de stadsregio. Hiervoor is wederom samenwerking gezocht met de Stichting

Trombosedienst en Artsenlaboratorium Rijnmond. Dit programma zal aansluiten bij het reeds gememoreerde initiatief tot eerste trimester risicobepalende screening. Als screeningsinstrument zal een geautomatiseerde elektronische preconceptionele checklist op de website [www.zwangerwijzer.nl](http://www.zwangerwijzer.nl) worden gebruikt, dat is ontwikkeld door de Stichting ERFO-centrum, het LUMC en het Erasmus MC. Het is gebaseerd op een gevalideerde schriftelijke vragenlijst<sup>84</sup>. Deze genereert een uitdraai van mogelijke risicofactoren voor zowel vrouw als man. Aan de hand van die lijst kan in enkele preconceptionbureau's in de stad een eenvoudige risico-inventarisatie worden verricht en algemene gezondheidsvoorlichting worden gegeven. De verwachting is dat hiermee na de zomer kan worden gestart.

Terecht wordt vaak gevraagd hoe effectief preconceptionezorg is. Dit zal, evenals de kosteneffectiviteit, continu moeten worden geëvalueerd. Goede graadmeters daarvoor zijn echter moeilijk vast te stellen. Zoals Enkin en Chalmers van de Cochrane Library al zeiden 'many things that really count cannot be counted'<sup>85</sup>. De effectiviteit van het wegnemen van evidente risicofactoren hoeft niet te worden onderzocht. Het is reeds aangetoond dat preconceptionezorg resulteert in een betere zwangerschapswaarschuwing<sup>86</sup> bij vrouwen met diabetes<sup>87</sup><sup>88</sup><sup>89</sup>, chronisch hoge bloeddruk<sup>90</sup>, epilepsie<sup>91</sup>, phenylketonurie<sup>92</sup> en het gebruik van geneesmiddelen<sup>93</sup>. Een kosteneffectiviteitschatting door onszelf uitgevoerd waarin ervan uit werd gegaan dat 50% van alle vrouwen met zwangerschapswens een éénmalig consult kregen liet alléén al ten aanzien de positieve effecten op het rook- en foliumzuurinname gedrag een kosten besparing zien van 1,2 miljoen euro in de behandeling van kinderen met open ruggetjes en ernstige groeivertraging<sup>94</sup>.

Ontwikkeling bevolkingsgroepen in Rotterdam

	Aandeel populatie in 2004 (%)	Gemiddeld aantal kinderen tot 2014	Groei bevolkingsgroep tot 2014 (%)
Autochtonen	55,2	1,15	-20,4
Surinamers	8,6	1,58	24,4
Antillianen	3	2,07	116,3
Kaapverdianen	2,5	1,93	16,6
Turken	7	2,70	25,5
Marokkanen	5,3	3,84	70,2
Noord-mediterranen	2,9	1,53	8,1
Overige arme landen	15,6	2,09	128,0

Centrum voor Onderzoek en Statistiek; De Graaf et al., 2003<sup>94</sup>

Tabel 1 Ontwikkeling bevolkingsgroepen in Rotterdam

De veranderende samenstelling van de bevolking in de grootstedelijke gebieden zal ook de organisatie van de verloskundige zorg gaan beïnvloeden. In tabel 1 zijn de demografische ontwikkelingen in de stad Rotterdam samengevat. Juist in de grote steden behoren mensen van buitenlandse herkomst, en dan met name de asielzoekers en illegale vluchtelingen, tot de meest kwetsbare groepen in onze samenleving. Men moet zich dan ook de vraag stellen hoe het gesteld is met de kwaliteit van de verloskundige zorg aan allochtone vrouwen en van de zorg in een grote stad als Rotterdam.

Bevolkingsgroep	Perinatale sterfte*	Oversterfte per jaar**
Nederlands allochtoon	14,4	110
Nederlands autochtoon	11,1	
Nederland grote steden	13,1	43
Rest van Nederland	11,5	
Rotterdam (postcodes 3011-3089)	14,4	20
Rest van Nederland	11,6	
Rotterdams allochtoon	16,2	15
Rotterdams autochtoon	12,4	

\*totaal van foetale sterfte na een zwangerschapsduur van tenminste 22 weken en sterfte in de eerste levensweek per 1000 levend- plus doodgeborenen in 2001  
\*\*aantallen extra perinataal overleden kinderen per bevolkingsgroep

Stichting Perinatale Registratie Nederland

Tabel 2

De perinatale sterfte in Nederland in het jaar 2001 was hoger onder allochtone vrouwen dan bij autochtone Nederlanders, namelijk bijna 15 versus 11 kinderen per 1000 geborenen (tabel 2; tot stand gekomen in samenwerking met GJ Bonsel en ACJ Ravelli, Academisch Medisch Centrum in Amsterdam). Omgerekend betekent dit een oversterfte in Nederland van 110 kinderen per jaar onder allochtone vrouwen<sup>95</sup>. De perinatale sterfte in Rotterdam onder allochtone vrouwen was nog hoger, ruim 16 promille, een niveau vergelijkbaar met de landelijke perinatale sterfte 25 jaar geleden. Ook de sterfte onder autochtone Rotterdamers is hoger dan in de rest van autochtoon Nederland. Er is een oversterfte van 20 kinderen per jaar onder Rotterdamse vrouwen. De moedersterfte in Nederland is driemaal zo hoog onder allochtone vrouwen<sup>96</sup>. Er moet worden opgemerkt dat bij bovenstaande vergelijkingen andere mogelijke bronnen van verschil zijn genegeerd. Het lijkt wel duidelijk dat er duidelijke verschillen in uitkomst bestaan die gerelateerd zijn aan zowel etniciteits- als achterstandsfactoren. Problemen in de zorgvraag – met name door culturele verschillen en taalproblemen – gecombineerd met

suboptimale zorg door verloskundigen en gynaecologen spelen zeker daarbij een rol. Bepaalde gezondheidsproblemen komen ook vaker voor zoals erfelijke bloedarmoede, andere erfelijke aandoeningen door een hogere incidentie van neef-nicht huwelijken, voedingsdeficienties, familiale mediterrane koorts en chronische aandoeningen zoals diabetes en een verhoogde bloeddruk<sup>196|197|198|199|200|201</sup>

Veel van deze risicofactoren zijn beïnvloedbaar. Tijdige zorg, het liefst vóór de zwangerschap is met name ook in deze groepen essentieel. In Rotterdamse allochtone populaties vindt de eerste controle bij 40 tot 50% van de mensen echter pas plaats na de 16e week of zelfs na de 24e week. Ook in de onderzochte autochtone populatie vond de controle in 1 op de 4 vrouwen te laat plaats<sup>102</sup>.

Een veronachtzaamd probleem is de verloskundige zorg die moet worden gegeven in achterstandswijken. Het wordt ook steeds moeilijker om daar thuisbevallingen te laten plaatsvinden onder sociaal veilige en goede arbeids- en hygiënische omstandigheden voor zowel de verloskundige als de barendes vrouw. Een inventarisatie van de problematiek in twee Rotterdamse achterstandswijken laat zien dat er in 80% sprake is van huisvestingsproblemen, 15% van een ernstige taalbarrière, 10% mishandeling van de zwangere vrouw, bijna 10% tienerzwangerschappen en in 5% van druggebruik in de vroege zwangerschap. Tien procent van de Afrikaanse vrouwen is met HIV besmet<sup>103</sup>. Het kan niet anders dan dat de uitkomsten van de zwangerschap voor moeder en kind hierdoor negatief worden beïnvloed.

Organisatie prenatale zorg in Rotterdam e.o. 2001

	Rotterdam		Landelijk
<b>Onder verantwoordelijkheid 1e lijn</b>	<b>3959</b>	<b>35%</b>	<b>34%</b>
Waarvan			
Thuis		14%	25%
Ziekenhuis		20%	9%
Kraamhotel		1%	-
<b>Onder verantwoordelijkheid 2e lijn</b>	<b>7533</b>	<b>65%</b>	<b>66%</b>
Waarvan			
Verwijzing door 1e lijn tijdens zwangerschap		16%	19%
Verwijzing door 1e lijn tijdens baring		18%	16%
Primair medische indicatie		31%	31%
<b>Totaal</b>	<b>11492</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

Stichting Perinatale Registratie Nederland; de Graaf et al., 2003<sup>104</sup>

Tabel 3 Organisatie prenatale zorg in Rotterdam e.o. 2001

Met het oog op de diversiteit van de problematiek die ik heb geschetst is het juist in de grootstedelijke gebieden een uitdaging de prenatale en verloskundige zorg te optimaliseren en aan te passen. Het is de vraag of dat binnen het huidige stelsel mogelijk is. De traditionele verdeling in eerste-, tweede- en derdelijns verloskundige zorg staat, in ieder geval in de grootstedelijke gebieden, onder spanning. De organisatie van de eerstelijns zorg is naar mijn mening ook een zaak van de tweede en derde lijn, omdat het ketenzorg betreft. Het principe in Nederland is goed waarbij in de organisatie van zorg een scheiding wordt aangebracht in fysiologie en pathologie, zowel wat betreft de plaats van de bevalling als de begeleidende professional. Tradities zoals de thuisbevalling moeten echter geen doel op zich zijn. De kwaliteit moet voorop staan.

In tabel 3 is te zien dat het aantal thuisbevallingen in Rotterdam opvallend laag is, 14% versus 25% landelijk<sup>104</sup>. Het aantal verplaatste thuisbevallingen, zogenaamde poliklinische bevallingen in de ziekenhuizen, is overeenkomstig hoog namelijk 20% tegen 9% landelijk. Het aantal zwangere vrouwen dat onder verantwoordelijkheid van de verloskundige bevalt is niet verschillend. Belangrijke oorzaken van het dalende aantal thuisbevallingen zijn onder andere dat echtparen, met name van buitenlandse herkomst, toenemend een voorkeur lijken te hebben voor het bevallen in een ziekenhuis. Het gevoel van 'veiligheid om de hoek' in de vorm van een klaarstaande gynaecoloog speelt daarbij een rol. Een verminderde assistentie van de verloskundige door de kraamzorg bij de thuisbevalling en de genoemde onveilige thuissituatie kan ook maken dat voor een poliklinische bevalling wordt gekozen. Een toename van de poliklinische baringen binnen de ziekenhuismuren is echter ongewenst. De capaciteit van de tweede- en derdelijns verloskundige zorg komt daarmee te veel onder druk te staan en het doet geen recht aan de mijns inziens juiste Nederlandse opvatting dat de begeleiding van een ongestoorde zwangerschap en baring niet in ziekenhuizen thuis horen.

Door deze ontwikkelingen zie ik als toekomstbeeld voor een grootstedelijk gebied als Rotterdam, het inrichten van eerstelijns geboortecentra als een noodzakelijke aanvulling op de bestaande verloskundige voorzieningen. De betrokken partijen in Rotterdam zijnde de zorgverzekeraars Achmea en Nationale Nederlanden, de verloskundige kring Rijnmond en de KNOV, gynaecologen en raden van bestuur van de verschillende ziekenhuizen zijn hierover tot een intentieverklaring gekomen<sup>105</sup>. Daarmee is de keuze van de plaats van de bevalling van de zwangere vrouw zonder medische indicatie bepaald, namelijk onder leiding van een verloskundige, of thuis of in een geboortecentrum. Op grond van deze uitgangspunten en het feit dat bij 35% van de bevallingen in de eerste lijn tijdens de bevalling toch een beroep moet worden gedaan op de tweede lijn (tabel 3), is het van elementair belang dat de eerstelijns geboortecentra in de directe nabijheid van een tweede- en/of derdelijns centrum worden gesitueerd. Het biedt ook mogelijkheden om te komen tot een toetsbaar risicoselectie- en verwijzingsstelsel<sup>105|106</sup>. Audit is absoluut noodzakelijk<sup>107</sup> met het oog op de genoemde perinatale- en waarschijnlijk ook moeder oversterfte in de stad en de mogelijke substandard care<sup>108|109</sup>. Ik ben er van overtuigd dat een dergelijke

organisatie ook weer perspectief biedt aan de eerstelijns verloskundige zorg in de grote steden. Wanneer die zorg in grote mate naar de ziekenhuizen verplaatst gaat worden zal dit onherroepelijk leiden tot het verdwijnen van zelfstandig werkzame verloskundigen zoals we die nu kennen.

De geboortecentra kunnen ook een belangrijke rol spelen in een noodzakelijk stedelijk programma waarin gerichte voorlichting gegeven moet gaan worden over het belang van tijdige zorg rondom de zwangerschap aan zowel allochtone- als autochtone inwoners. Om dit te bereiken is, mede in het kader van de genoemde samenwerking met de Star, inmiddels contact gezocht met representanten uit de diverse doelgroepen, migrantenvoorlichters van de GGD en het gemeentebestuur van de stad. De tijd dat het besef onder de bevolking van het belang van goede verloskundige zorg een vanzelfsprekend onderdeel uitmaakte van de Nederlandse gezondheidscultuur lijkt voorbij.

## Opleiding en onderwijs

In Rotterdam worden een aantal initiatieven ondernomen tot nieuwe opleidingen in de klinische verloskundige zorg.

In februari van dit jaar is de opleiding Master Klinisch Verloskundige in Rotterdam van start gegaan. Dit is tot stand gekomen door een unieke samenwerking tussen de Hogeschool Rotterdam, de Stichting Rotterdamse Opleiding tot Verloskundige (SROV) en het Erasmus MC<sup>[10]</sup>. Deze door de Nederlands-Vlaamse Accreditatie Organisatie geaccrediteerde opleiding voorziet in een grote behoefte aan goed geschoolde verloskundigen die werkzaam zijn binnen de ziekenhuizen. De opleiding is er op gericht juist de kracht van verloskundigen, namelijk het functioneren als specialist in de fysiologie van zwangerschap, bevalling en kraambed, aan te wenden in de klinische patiëntenzorg. Dit is goed voor de continuïteit en kwaliteit van de zorg en zal er aan bij kunnen dragen dat de zorgwekkende trend van het stijgende aantal obstetrische interventies kan worden gekeerd<sup>[11]</sup>. Bovendien verruimt het het carrièreperspectief van verloskundigen. Het HBO karakter sluit goed aan bij profiel van de meeste verloskundigen en de aard van het werk. De voorgenomen komst van de SROV naar de campus van het Erasmus MC, scheidt in combinatie met de directe nabijheid van de Hogeschool unieke kansen om ook in de toekomst te komen tot vernieuwende vormen van verloskundige vervolgoopleidingen.

Ik heb u al laten zien dat de moedersterfte stijgt in Nederland. De problematiek van directe sterfte door preëclampsie en indirecte sterfte door met name cardiovasculaire en cerebrale aandoeningen zullen belangrijke problemen blijven, mede door de relatief gevorderde leeftijd van de Nederlandse zwangere vrouw en de toename van vrouwen die met een chronische aandoening zwanger willen worden. Moedersterfte tengevolge van preëclampsie is in Nederland opvallend hoger dan in de onze omringende landen<sup>[12]</sup>. De zorg van de ernstig zieke zwangere vrouw behoeft daarom in Nederland een nieuw vakgebied wat ook al sinds lange tijd aanwezig is in Engeland en Amerika, namelijk de obstetrische interne geneeskunde. Aan de vormgeving van een dergelijke opleiding wordt door ons in samenwerking met de afdeling interne geneeskunde inmiddels gewerkt. Het is in dit kader ook nodig dat er betere afspraken worden gemaakt tussen de tweede- en derdelijn over de behandeling en verwijsindicaties in geval van ernstige moederlijke ziekten, ook in de à terme periode.

In zijn Lof der geneeskunde bepleit Desiderius Erasmus 'het aanzetten, opwekken en overhalen van de geest van jongeren tot studie van, bewondering voor en liefde tot deze' wat hij noemt 'voortreffelijke wetenschap'. De toekomst van de geneeskunde ligt in handen van diegenen die we nu opleiden. Wetenschappelijk onderzoek is een hoeksteen van de voortgang van elk vakgebied. Veel aandacht moet daarom blijven uitgaan naar het interesseren van jonge mensen in een wetenschappelijke carrière. Het is een uitdaging om met name de beste studenten, die in Rotterdam

naast de artsenopleiding een wetenschappelijke masteropleiding volgen, te werven voor het mooiste vakgebied, de verloskunde en prenatale geneeskunde. Ook bij de selectieprocedures voor opleidingsplaatsen in de verloskunde en gynaecologie moet oprechte interesse voor onderzoek een belangrijke plaats behouden. Intellectuele uitdaging moet een van de belangrijkste motieven blijven om dit vak te willen uitoefenen. Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek moet ook een belangrijk onderdeel blijven van de opleiding tot gynaecoloog. Naast het verkrijgen van onderzoeksvaardigheden zoals het kritisch beoordelen van de literatuur en bestaande opvattingen komt het ten goede van de klinische besluitvorming, en stimuleert het tot levenslange scholing. Een verblijf in het buitenland gedurende enige tijd moet ook meer worden gestimuleerd. De mogelijkheden daartoe nemen toe door de Europese harmonisering binnen ons vakgebied. Onderzoek doen is uitdagend, opwindend, bevredigend en dus vooral leuk. Het is van groot belang juist dat gevoel over te brengen op studenten en assistenten. Het verrichten van promotieonderzoek voor de opleiding is mijn inziens ook nog steeds een uitstekende keuze. Het hebben van een substantieel aantal gepromoveerde gynaecologen in opleiding is goed voor de opleiding en het vak. Zij zullen de trekkers zijn van het onderzoek in de toekomst.

Gezien de problemen die ik u heb geschetst ten aanzien van de verloskundige hulpverlening in de grote steden, zal het u niet verbazen dat ik het geheel eens ben met het recente betoog in het Medisch Contact om geneeskunde studenten te onderwijzen in culturele vaardigheden, zodat zij zich beter kunnen voorbereiden op de omgang met allochtone patiënten<sup>134</sup>. Dit soort onderwijs zou zich ook moeten uitstrekken naar leerling-verloskundigen en arts-assistenten.

## Slotbeschouwing

Dames en heren, enkele woorden tot slot. Begin bij het begin. Periconceptionele- en prenatale geneeskunde kan gezien de relatie tussen intra-uteriene ontwikkeling en moederlijke zwangerschapsziekten enerzijds en gezondheid op oudere leeftijd anderzijds, worden gezien als dé preventieve geneeskunde van de toekomst. De beïnvloeding van met name de embryonale en vroegplacentaire ontwikkeling vormt de grote uitdaging van de komende decennia.

Elk beschaafd land moet investeren in de gezondheid van de toekomstige generaties. Preventieve strategieën zouden daarom prioriteit moeten krijgen binnen de gezondheidszorg. Dat is echter niet het geval in Nederland. Slechts 1 à 2 procent van het nationaal budget wordt hieraan besteed. Wat daarvan naar preventieve verloskundige zorg gaat is dus te verwaarlozen. De verloskunde is al het slachtoffer geweest van het kappen van de relatie tussen de uitgaven aan de curatieve zorg, via de AWBZ, en het te besteden geld aan preventieonderzoek<sup>135</sup>. De consequenties van het opheffen van het Praeventiefonds zijn nog steeds voelbaar in verloskundig Nederland. Willen investeren in preventie is ook een politieke keuze. Door de verdubbeling van de accijns op rookwaren zouden meerdere grote preventieprogramma's kunnen worden gefinancierd. De totale kosten van een éénmalig preconceptieconsult door de huisartsen aan alle echtparen met zwangerschapswens zouden, inclusief een publiekscampagne, naar schatting nog geen 8 miljoen Euro op jaarbasis bedragen<sup>136</sup>. Wat betreft het wetenschappelijk onderzoek moeten prioriteiten mijns inziens minder komen te liggen bij implementatieonderzoek en veel meer bij etiologisch gericht basaal-wetenschappelijk onderzoek. Om dit ook meer kans te geven binnen ons vakgebied zouden meer jonge hoogleraren – en dan bedoel ik nog jonger dan ikzelf – moeten worden benoemd, misschien voor een beperkte duur, die zich geheel hierop kunnen richten.

Om prioriteit te kunnen geven aan de onderzoekslijnen die ik heb geschetst moet de organisatie ook toekomstgericht zijn. In oktober 2002 is door een gezamenlijke aanpak, naar aanleiding van het planningsbesluit 'Bijzondere Perinatologische Zorg', het Moeder en Kind Centrum tot stand gekomen. Dit geeft veel kansen. Ik zie er naar uit hier samen met de Hooggeleerden van Goudoever en Tibboel daar verder invulling aan te geven. Belangrijk is te komen tot afgestemde gestandaardiseerde follow-up programma's van moeders en kinderen. Ik hecht ook erg aan het streven te komen tot een Rotterdams Center of Excellence voor aangeboren anatomische afwijkingen.

Ik heb u laten zien op welke manier het Erasmus MC sturend wil zijn in transmurale verloskundige zorginnovatie in de stadsregio. Het te creëren Vrouwengezondheidscentrum van onze afdeling – dat preventiezorg als speerpunt zal kennen – in het naburige Havenziekenhuis, zal daarin ook een plaats krijgen.



## Dankwoord

**M**ijnheer de Rector, Dames en Heren, aan het einde gekomen van mijn rede is dit het moment voor een dankwoord. Allereerst gaat mijn dank uit naar het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC voor het vertrouwen dat zij in mij hebben getoond. Het is een voorrecht te werken in een organisatie met zoveel potentie en ambitie, en waar het streven is dat iedereen trots is om er te werken. Het is ook door de actieve opstelling van de Raad van bestuur dat veel van de door mij genoemde initiatieven zo snel tot stand zijn gebracht. In dat kader wil ik ook Martin Slooff danken.

Hooggeleerde Helmerhorst, hoofd van de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten. Beste Theo, je bent voor mij een voorbeeld wat betreft je transparante en wijze manier van leidinggeven aan een grote klinische afdeling waarin elke subafdeling haar kansen krijgt. Dank voor de ruimte en met name ook het vertrouwen dat je mij vanaf het begin geboden hebt. Hooggeleerde Wladimiroff, beste Juriy, het is een voorrecht in jouw voetsporen te kunnen doorwerken binnen een afdeling waarin de prenatale diagnostiek door jou tot internationaal grote hoogte is gebracht. Dat de wisseling van de wacht tussen ons zo geruisloos is verlopen is jouw verdienste. Hooggeleerde Burger. Beste Curt, met bewondering heb ik gezien hoe je, jouw subafdeling gynaecologie en gynaecologische oncologie, met hoogstaande patiëntenzorg, door de afgelopen jaren hebt geloodst. We moeten elkaar vaker zien.

Hooggeleerden Fauser en Macklon. Beste Bart en Nick, dat ik eigenlijk van mening ben dat een belangrijk deel van het onderzoek in de voortplantingsgeneeskunde tot de prenatale geneeskunde behoort, heeft zeker te maken met het uitstekende werk dat in jullie regie de afgelopen jaren is verricht. De samenwerking zal worden gecontinueerd.

Gynaecologen, arts-echoscopisten, wetenschappelijk medewerkers, klinisch verloskundigen, research-verpleegkundigen en verpleegkundigen van de subafdeling Verloskunde en Prenatale Geneeskunde. Wij zijn de grootste, en misschien wel de beste, afdeling verloskunde en prenatale geneeskunde in Nederland. De afgelopen jaren hebben we zowel de klinische als de wetenschappelijke formatie daaraan kunnen aanpassen. Met elkaar zullen we de komende jaren veel bereiken. Nog een speciaal woord van dank aan twee sleutelfiguren binnen de subafdeling. Zeergeleerde Duvekot, beste Hans. Je komst naar het Erasmus MC is erg belangrijk geweest. Een academische kliniek kan zich geen betere chef-de-clinique wensen. Zeergeleerde Wildschut, beste Hajo. Je onbaatzuchtige steun en vriendschap is bijzonder. Je aansturing binnen de polikliniek is van groot belang. Ik wil ook al een woord van welkom richten aan de Hooggeleerde Brezinka uit Oostenrijk. Beste Christoph, jouw komst over enkele maanden garandeert dat Rotterdam internationaal toonaangevend zal blijven in het ultrageluidonderzoek.

Ook een speciaal woord van dank aan José van Tol, unithoofd, en de medewerkers van cluster 12, Hanneke de Graaf, Eric Booden en Esther Hartog. Jullie betrokkenheid

bij diverse innoverende ontwikkelingen is bepalend geweest voor het slagen ervan. Het zijn van manager hoort bij de functie van hoogleraar. Ik doe dat met veel plezier maar dat heeft alles te maken met jullie aanwezigheid en steun. In dat kader wil ook nadrukkelijk Sylvia Sollie-Breur, mijn secretaresse noemen.

De kracht van een opleidingscluster ligt voor een belangrijk deel ook bij de perifere klinieken. Ik streef ernaar dat de samenwerking met onze partners in het kader van de genoemde innovatieve ontwikkelingen en het wetenschappelijk onderzoek alleen maar zal toenemen.

De leden van de afdeling obstetrie en gynaecologie van het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen wil ik danken voor de zowel klinische- als wetenschappelijke stimulerende werkomgeving gedurende de 15 jaar dat ik daar werkzaam was.

Tenslotte enkele persoonlijke woorden tot mijn leermeesters en dierbaren.

Hooggeleerde Eskes, beste Tom. Je bent een voorbeeld, in de traditie van de Hooggeleerde Stolte, als het gaat om wetenschappelijke nieuwsgierigheid en internationale oriëntatie. Acht van de nu zittende hoogleraren verloskunde en gynaecologie in Nederland hebben hun opleiding bij jou genoten. Dat is niet toevallig. Dear Professor Symonds, we have continued to be in close contact, since I worked with you as your SHO in Nottingham. Mentorship, like motherhood, is forever. I consider myself highly privileged for having been associated with you in these last 15 years. Hooggeleerde Merkus, beste Hans. De eerste jaren als gynaecoloog waren onder jouw hoede. Dat was je zeer toevertrouwd. Dank voor de genereuze kansen die je me in Nijmegen gaf in het uitbouwen van het wetenschappelijk onderzoek. Dit heeft in korte tijd geresulteerd in 11 proefschriften.

Lieve ouders. Begin bij het begin. Een beter begin dan bij jullie had ik me niet kunnen wensen. Monique, zus en collega. Je bent voor mij een waar voorbeeld van wat een dokter voor patiënten kan betekenen. Ik ben trots op je. Ik wil mijn schoonmoeder bedanken voor de zorg die ze mijn gezin vele jaren gegeven heeft. Lieve Régine, echtgenote en collega, eigenlijk al 25 jaar. Zonder jouw onvoorwaardelijke steun, zowel professioneel als thuis, had ik hier niet gestaan. Het feit dat jij niet eerder dan ik een oratie hebt uitgesproken is je eigen keuze geweest en een teken van je kracht. Lieve Cathelijne en Koen, de destijds in mijn proefschrift genoemde twinkeling in jullie ogen als ik over het werk spreek is er nog steeds. Nooit hebben jullie mij het gevoel gegeven dat ik er te weinig was, terwijl dat zeker zo is geweest... en zo zal blijven.

Zeergewaarde toehoorders, ik dank u voor uw aanwezigheid en belangstelling.

Ik heb gezegd.

## Referenties

- <sup>1</sup> De Snoo K. Leerboek der verloskunde. 6e druk. Groningen: J.B. Wolters Uitgeversmaatschappij, 1943.
- <sup>2</sup> Heringa MP. Computer-ondersteunende screening in de prenatale zorg. Proefschrift. Rijksuniversiteit Groningen, 1998.
- <sup>3</sup> Waterstone M, Wolfe C, Hooper R, Bewley S. Postnatal morbidity after childbirth and severe obstetric morbidity. *BIOG* 2003; 110: 128-33.
- <sup>4</sup> Zhang W-H, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Macfarlane A, the MOMS-B Group. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005; 112: 89-96.
- <sup>5</sup> Garssen J, van der Meulen A. Perinatal mortality in the Netherlands. Backgrounds of a worsening international ranking. *Demographic Research* 2004; 11: 357-394.
- <sup>6</sup> Stichting Perinatale Registratie Nederland, 2005
- <sup>7</sup> Schuitemaker N. Confidential enquiries into maternal deaths in The Netherlands 1983-1992. Proefschrift, Rijksuniversiteit Leiden, 1998.
- <sup>8</sup> Bennebroek Gravenhorst J, van Roosmalen J, Schuitemaker N, Briët JW, Visser W, Pel M, Steegers E. Toename van de moedersterfte een reden tot ongerustheid? *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 2001; 114: 75-6.
- <sup>9</sup> TNO report. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2002, 2004.
- <sup>10</sup> Schutte JM, de Boer K, Briët JW, Pel M, Santema JG, Schuitemaker NWE, Steegers EAP, Visser W, Roosmalen van J. Moedersterfte in Nederland: het topje van de ijsberg. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol*, in press.
- <sup>11</sup> Indicators to Monitor and Evaluate Perinatal Health in Europe: Results from the PERISTAT project. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111 supplement 1.
- <sup>12</sup> Buitendijk SE, Nijhuis JG. Hoge perinatale sterfte in Nederland in vergelijking tot de rest van Europa. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2004; 148: 1855-60.
- <sup>13</sup> Zusterzeel PLM, te Morsche R, Rajmakers MTM, Roes EM, Peters WHM, Steegers EAP. Paternal contribution to the risk for pre-eclampsia. *J Med Genet* 2002; 39: 44-5.
- <sup>14</sup> Jaquet D, Swaminathan S, Alexander GR, Czernichow P, Collin D, Salihi HM, Kirby RS, Lévy-Marchal. Significant paternal contribution to the risk of small for gestational age. *BJOG* 2005; 112: 153-9.
- <sup>15</sup> Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
- <sup>16</sup> Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323: 1213-7.
- <sup>17</sup> Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1999; 341: 1749-56.
- <sup>18</sup> Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of preeclampsia. *Hypertension* 2003; 42: 39-42.
- <sup>19</sup> Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004; 175: 189-202.
- <sup>20</sup> Ray JG. Dysmetabolic syndrome, placenta-mediated disease and future risk of cardiovascular disease. *Fetal Maternal Medicine Review* 2004; 15: 231-46.
- <sup>21</sup> Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 465-71.
- <sup>22</sup> Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for screening? *BMJ* 2002; 325: 157-60.
- <sup>23</sup> McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538-46.
- <sup>24</sup> Huppertz B, Kaufmann P, Kingdom J. Trophoblast turnover in health and disease. *Fetal Maternal Medicine Review* 2002; 13: 103-18.
- <sup>25</sup> Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
- <sup>26</sup> Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal Maternal Medicine Review* 2003; 14: 97-117.
- <sup>27</sup> Jauniaux E, Greenwold N, Hempstock J, Burton GJ. Comparison of ultrasonographic and Doppler mapping of the intervillous circulation in normal and abnormal early pregnancies. *Fertil Steril* 2003; 79: 100-6.
- <sup>28</sup> Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol* 2003; 162: 115-25.
- <sup>29</sup> Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 342-52.
- <sup>30</sup> Rajmakers MTM, Peters WHM, Steegers EAP, Poston L. Amino thiols, detoxification and oxidative stress in pre-eclampsia and other disorders of pregnancy. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11: 711-34.
- <sup>31</sup> Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Oxygen, early embryo metabolism and free radical-mediated embryopathies. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 84-96.
- <sup>32</sup> Smith SK. Angiogenesis and reproduction. *BJOG* 2001; 108: 777-83.
- <sup>33</sup> Carmichael SL, Shaw GM, Schaffer DM, Laurent C, Selvin S. Dieting behaviors and risk of neural tube defects. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1127-31.
- <sup>34</sup> Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, Ocke MC, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Low maternal dietary intakes of iron, magnesium, and niacin are associated with spina bifida in the offspring. *J Nutr* 2004; 134: 1516-22.
- <sup>35</sup> Krapels IP, Rooij van IA, Ocke MC, West CE, van der Horst CM, Steegers-Theunissen RP. Maternal nutritional status and the risk for orofacial cleft offspring in humans. *J Nutr* 2004; 134: 3106-13.
- <sup>36</sup> Worthington-Roberts B. The role of nutrition in pregnancy course and outcome. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1985; 5: 1-80.
- <sup>37</sup> Wynn A, Wynn M. The effects of food shortage on human reproduction. *Nutr Health* 1993; 9: 43-52.
- <sup>38</sup> Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 451-8.
- <sup>39</sup> Christian P. Maternal nutrition, health, and survival. *Nutr Rev* 2002; 60: 559-63.
- <sup>40</sup> De Weerd S, Steegers-Theunissen RPM, de Boo TM, Thomas CMG, Steegers EAP. Maternal periconceptional biochemical and hematological parameters, vitamin profiles and pregnancy outcome. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1128-34.

- <sup>41</sup> Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle. Evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 2002; 105: 893-8.
- <sup>42</sup> Franco OH, Bonneau L, de Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. The Polymeal: a more natural, safer and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329: 1447-50.
- <sup>43</sup> Millen BE, Quatromoni PA, Nam BH, O'Horo CE, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RB. Dietary patterns, smoking, and subclinical heart disease in women: opportunities for primary prevention from the Framingham Nutrition Studies. *J Am Diet Assoc* 2004; 04: 208-14.
- <sup>44</sup> Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP. Nutrient-gene interactions in early pregnancy: a vascular hypothesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 115-7.
- <sup>45</sup> Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 2004; 561: 355-77.
- <sup>46</sup> Stubbs A, van der Spek PJ. Microarray bioinformatics. In: *Nature encyclopedia of the human genome*. Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group. 2003; 912-917.
- <sup>47</sup> De Groot CJM, Steegers-Theunissen RPM, Güzel C, Steegers EAP, Luider TM. Peptide patterns of laser capture dissected human trophoblasts of placenta tissue analyzed by MALDI-TOF mass spectrometry. *Proteomics* 2005; 5: 597-607.
- <sup>48</sup> Konje JC, Huppertz B, Bell SC, Taylor DJ, Kaufmann P. 3-dimensional colour power angiography for staging human placental development. *Lancet* 2003; 362: 1199-201.
- <sup>49</sup> Wijman MJNC, de Clippel KAJ, Struijk PC, Wladimiroff JW, Steegers EAP. Vroege placentatie en zwangerschapuitkomst. Een longitudinale pilot studie met behulp van drie-dimensionale power doppler. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 2004; 117: 169.
- <sup>50</sup> Ursem NT, Stekelenburg-de Vos S, Wladimiroff JW, Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC, Hu N, Clark EB. Ventricular diastolic filling characteristics in stage-24 chick embryos after extra-embryonic venous obstruction. *J Exp Biol* 2004; 207: 1487-90.
- <sup>51</sup> Stekelenburg-de Vos S, Steendijk P, Ursem NT, Wladimiroff JW, Delfos R, Poelmann RE. Systolic and diastolic ventricular function assessed by pressure-volume loops in the stage 21 venous clipped chick embryo. *Pediatr Res* 2005; 57: 16-21.
- <sup>52</sup> Hofman A, Jaddoe VVW, Mackenbach JP, Noll HA, Snijders RFM, Steegers EAP, Verhulst FC, Witteman JCM, Büller HA. Growth, development and health from early fetal life until young adulthood; the generation R study. *Paed Perinat Epidemiol* 2004; 18: 61-72.
- <sup>53</sup> Coolman M, Steegers EAP, Snijders RJM, Hofman A, de Groot CJM. Early pregnancy risk factors for preeclampsia: a first analysis of the Generation R cohort. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 125.
- <sup>54</sup> Vaessen N, Heutink P, Houwing-Duistermaat JJ, Snijders PJ, Rademaker T, Testers L, Batstra MR, Sandkuijl LA, van Duijn CM, Oostra BA. A genome-wide search for linkage-disequilibrium with type 1 diabetes in a recent genetically isolated population from the Netherlands. *Diabetes* 2002; 51: 856-9.
- <sup>55</sup> Abramowicz JS. Technical advances in ultrasound equipment. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 839-49.
- <sup>56</sup> Timor-Tritsch IE, Platt LD. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 569-75.
- <sup>57</sup> Chaoui R, Hoffmann J, Heling KS. Three-dimensional (3D) and 4D color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 535-45.
- <sup>58</sup> Eik-Nes SH, Blaas HGK, Tegnander E. Fetal medicine – a reality thanks to ultrasound. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24: 164-8.
- <sup>59</sup> Flake AW. Surgery in the human fetus: the future. *J Physiol* 2003; 547: 45-51.
- <sup>60</sup> Kumar S, O'Brien A. Recent developments in fetal medicine. *BMJ* 2004; 328: 1002-6.
- <sup>61</sup> Baart EB, Martini E, van Opstal D. Screening for aneuploidies of ten different chromosomes in two rounds of FISH: a short and reliable protocol. *Prenat Diagn* 2004; 24: 955-61.
- <sup>62</sup> Gezondheidsraad. Advies "Prenatale screening. Downsyndroom, neuralebuis-defecten, routine-echoscopie". 2001/11.
- <sup>63</sup> Gezondheidsraad. Advies "Prenatale screening (2). Downsyndroom, neuralebuis-defecten. 2004/06.
- <sup>64</sup> Gezondheidsraad. Advies "Wet bevolkingsonderzoek: screening op downsyndroom vroeg in de zwangerschap", 2003/01WBO.
- <sup>65</sup> Getz L, Kirkengen AL. Ultrasound screening in pregnancy: advancing technology, soft markers for fetal chromosomal aberrations, and unacknowledged ethical dilemmas. *Soc Sci Med* 2003; 56: 2045-57.
- <sup>66</sup> Grijseels EWM, Ludy JAM, Galjaard RJH, Wildschut HJ. Prenataal onderzoek naar downsyndroom: medisch-technische overwegingen en dilemma's voortkomend uit de huidige toepassingsmogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 2166-71.
- <sup>67</sup> De Weerd S, Steegers EAP. The past and present practices and continuing controversies of preconception care. *Community Genet* 2002; 5: 50-60.
- <sup>68</sup> Moos MK. Preconceptional health promotion: a health education opportunity for all women. *Women Health* 1989; 15: 55-68.
- <sup>69</sup> Huisjes HJ. Zwangerschapsvoorzorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 1971; 115: 1660.
- <sup>70</sup> De Snoo K. 40 jaren verloskunde. Afscheidscollege, 16 december 1947.
- <sup>71</sup> Bruins JW. Het onderzoek vóór het huwelijk. Open brief aan de leden van de Staten-Generaal. *Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol* 1953; 53: 297-303.
- <sup>72</sup> De Weerd S, van der Bij AK, Braspenning JCC, Cikot RJLM, Braat DDM, Steegers EAP. Psychological impact of preconception counseling: assessment of anxiety before and during pregnancy. *Community Genet* 2001; 4: 129-33.
- <sup>73</sup> De Weerd S, Steegers EAP, Heinen MM, van den Eertwegh S, Vehof RMEJ, Steegers-Theunissen RPM. Preconception nutritional intake and lifestyle factors: first results of an exploratory study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 167-72.
- <sup>74</sup> Schirm E, Meijer WM, Tobi H, de Jong - van den Berg LTW. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in The Netherlands with reference to the Australian classification system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114: 182-8.
- <sup>75</sup> Schirm E, Pedersen L, Tobi H, Nielsen GL, Sorensen HT, de Jong - van den Berg LTW. Drug use among fathers around time of conception: two register based surveys from Denmark and the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2004; 13: 609-13.

- <sup>76</sup> Crone MR, Reijneveld SA, van Soelen P. Reactie op "Nadelige effecten van passief roken op het (ongeboren) kind. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 782-3.
- <sup>77</sup> Crone MR. The prevention of involuntary smoking by children. Proefschrift UvA, Amsterdam, 2003.
- <sup>78</sup> Richtlijn behandeling van tabaksverslaving. CBO kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg. Februari 2004.
- <sup>79</sup> Gezondheidsraad. Advies "Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding", 2004.
- <sup>80</sup> Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001056.
- <sup>81</sup> De Weerd S, Thomas CMG, Cikot RJLM, Steegers-Theunissen RPM, de Boo TM, Steegers EAP. Preconception counseling improves folate status of women planning pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 45-50.
- <sup>82</sup> De Weerd S, Wouters MGAJ, Mom-Boertjens J, Bos KL, Steegers EAP. Preconceptionele advisering: evaluatie van een polikliniek in een academisch ziekenhuis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2125-30.
- <sup>83</sup> Gaytant MA, Cikot RJLM, Braspenning JCC, Grol RPTM, Merkus JMWM, Steegers EAP. Preconceptionele advisering in de huisartsenpraktijk; een enquête onder 100 huisartsen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1206-10.
- <sup>84</sup> De Weerd S, van der Bij AK, Cikot RJLM, Braspenning JCC, Braat DDM, Steegers EAP. Preconception care: a screening tool for health assessment and risk detection. *Prev Med* 2002; 34: 505-11.
- <sup>85</sup> Enkin M, Chalmers I. Effectiveness and satisfaction in antenatal care. London, Heinemann, 1982: 285.
- <sup>86</sup> Muchowski K, Paladine H. An ounce of prevention: the evidence supporting periconception health care. *J Fam Pract* 2004; 53: 126-33.
- <sup>87</sup> Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731-6.
- <sup>88</sup> Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001; 94: 435-44.
- <sup>89</sup> Herman WH, Janz NK, Becker MP, Charron-Prochownik D. Diabetes and pregnancy. Preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs. *J Reprod Med* 1999; 44: 33-8.
- <sup>90</sup> Cox M, Whittle MJ, Byrne A, Kingdom JC, Ryan G. Prepregnancy counseling: experience from 1,075 cases. *BJOG* 1992; 99: 873-6.
- <sup>91</sup> Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counseling for women with epilepsy – is it effective? *Seizure* 1999; 8: 322-7.
- <sup>92</sup> Platt LD, Koch R, Hanley WB, Levy HL, Matalon R, Rouse B, Trefz la Cruz F, Gutter F, Azen C, Friedman EG. The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria: a report of a 12-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 326-33.
- <sup>93</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists. Preconceptional care. ACOG technical bulletin no. 205. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 50: 201-7.
- <sup>94</sup> De Weerd S, Polder JJ, Cohen-Overbeek TE, Zimmermann LJ, Steegers EAP. Preconception care: preliminary estimates of costs and effects of smoking cessation and folic acid supplementation. *J Reprod Med* 2004; 49: 338-44.
- <sup>95</sup> Bonsel GJ. Perinatale sterfte en etniciteit. Symposium Verloskundige zorg en etniciteit (Rotterdam, 13 januari 2005).

- <sup>96</sup> Breuning MH, Bakker E. Van gen naar ziekte; marenostriene en familiale mediterrane koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 2545-9.
- <sup>97</sup> Heijboer H, van den Tweel XW, Peters M, Knuist M, Prins J, Heymans HSA. Een jaar neonatale screening op sikkelcelziekte in het Emma Kinderziekenhuis / Academisch Medisch Centrum Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1795-9.
- <sup>98</sup> Grootjans-Geerts I. Hypovitaminose D: een versluierde diagnose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2057-60.
- <sup>99</sup> Middelkoop B. Diabetes: a true trouble. Proefschrift. GGD Den Haag, 2001.
- <sup>100</sup> Thomas RM, Mehta NM. Cases of congenital rubella may be the tip of the iceberg. *BMJ* 2002; 325: 596-7.
- <sup>101</sup> Dijkshoorn H, Uitenbroek DG, Middelkoop BJC. Prevalentie van diabetes mellitus en hart en vaatziekten onder Turkse, Marokkaanse en autochtone Nederlanders. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 28: 1362-6.
- <sup>102</sup> Bruijnzeels MA. Kwaliteit en gebruik van zorg. Symposium Verloskundige zorg en etniciteit (Rotterdam, 13 januari 2005).
- <sup>103</sup> Stam MJ, Bouwens-Makiyi NHR, Bakker R, Chote A, Wong Chung REC, Schneider AJ, Steegers EAP. Verloskundige zorgverlening in Rotterdamse achterstandswijken. Symposium Verloskundige zorg en etniciteit (Rotterdam, 13 januari 2005).
- <sup>104</sup> De Graaf JP, Stam-Happel M, Willems MC, van Wieren WJ, Steegers EAP. Bevallen in een geboortecentrum. Reorganisatie van de verloskundige zorg. *Medisch Contact* 2003; 58: 1815-7.
- <sup>105</sup> Bais JMJ, Eskes M, Bonsel GJ. Determinanten van hoge Nederlandse perinatale sterfte onderzocht in een complete regionale cohort, 1990-1994. *Ned Tijdschr. Geneesk* 2004; 148: 1873-8.
- <sup>106</sup> Bais JMJ. Risk selection and detection. Proefschrift, Universiteit van Amsterdam, 2004.
- <sup>107</sup> Van Diem MT, Eskes M. Perinatale sterfteregistratie en –audit: een belangrijk middel voor verbetering van de verloskundige zorg. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 2003; 116: 281-4.
- <sup>108</sup> Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG* 2003; 110: 97-105.
- <sup>109</sup> Schuitemaker N, Briët JW, van Roosmalen J, Visser W, Steegers E, Pel M, Bennebroek Gravenhorst J. Substandard care bij moedersterfte. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 2001; 114: 77-8.
- <sup>110</sup> Slooff MJ, Pool-Tromp C, Spittje JD, van Heesch PNACM, Franx A, Steegers EAP. Ontwikkelingen verloskundige zorg in Nederland vragen om klinisch verloskundige. *Ned Tijdschr Obstet Gynaecol* 2004; 117: 36-8.
- <sup>111</sup> Steegers EAP, Pool-Tromp C, Spittje JD, van Heesch PNACM, Franx A, Slooff MJ. Onderwijs verloskundigen. *Medisch Contact* 2004; 59: 56-7.
- <sup>112</sup> Pel M, Heres MH, Hart AA, van der Veen F, Treffers PE. Provider-associated factors in obstetric interventions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 129-34.
- <sup>113</sup> Steegers EAP. Editorial. *BJOG*, in press.
- <sup>114</sup> Wolfers I, van Elteren M, van Diemen - Steenvoorde JAAM. Cultureel vaardig. Studenten leren omgaan met allochtone patienten. *Medisch Contact* 2005; 60: 26-9.
- <sup>115</sup> Mackenbach JP. Het onzichtbare succes van preventie. *Medisch Contact* 2002; 57: 1024-5.