

ZORG

Embryonale gezondheid en preconceptiezorg

BELANG VOOR HUIDIGE EN TOEKOMSTIGE GENERATIES

Eric A.P. Steegers

De embryonale groei en ontwikkeling verloopt niet hetzelfde in elke zwangerschap. Constitutionele maternale kenmerken en invloeden uit de omgeving zijn van invloed op de grootte van het embryo. Wanneer de groei van het embryo vertraagd is, bestaat er een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties, zoals foetale groeivertraging. Een kind dat als embryo klein was, heeft meer kans op een nadelig cardiovasculair risicoprofiel op 6-jarige leeftijd. Het belang van embryonale gezondheid maakt de algemene beschikbaarheid van preconceptiezorg noodzakelijk.

Vanaf 1986 verschenen de eerste aanwijzingen voor een verband tussen de prenatale groei en ontwikkeling van de foetus, de conditie van het kind bij de geboorte, en de gezondheid op latere leeftijd.¹ Kinderen die geboren worden met een relatief laag geboortegewicht blijken meer kans te hebben op cardiovasculaire ziekten en diabetes mellitus type 2 op volwassen leeftijd. Vroeger werd dit de Barker-hypothese genoemd, maar na jaren van uitgebreid epidemiologisch en dierexperimenteel onderzoek was er zo veel bewijs voorhanden, dat deze hypothese werd omgedoopt in het paradigma van de 'Developmental origin of health and disease' (DOHaD). Ook de toekomstige vruchtbaarheid van het kind kan tijdens de prenatale periode mogelijk al nadelig beïnvloed worden.^{1,2} De oorzaak van deze associaties lijkt verband te houden met het aanpassingsvermogen oftewel de plasticiteit van de orgaan-systemen van de foetus aan prenatale omgevingsblootstellingen. Voorbeelden hiervan zijn prenatale maternale voeding, roken, alcohol- en geneesmiddelengebruik, en expositie aan toxische stoffen via het werk en uit het milieu.

PERICONCEPTIEPERIODE EN EPIGENETICA

De laatste 5 jaar zijn er steeds meer aanwijzingen dat de periconceptieperiode de gevoeligste periode in het leven is voor omgevingsblootstellingen. Deze periode van 24 weken kan men onderverdelen in een preconceptieperiode van 14 weken vóór tot en met een postconceptionele periode van 10 weken na de bevruchting.³ Gedurende de preconceptieperiode vindt de rijping plaats van de vrouwelijke en mannelijke geslachtscellen die het genetisch materiaal leveren voor het toekomstige kind. Na de bevruchting en gedurende de eerste 10 weken van de zwangerschap worden de embryonale organen en de placenta gevormd en geprogrammeerd.

Deze biologische en epigenetische processen in de periconceptionele periode worden beïnvloed door een samenspel van genetische factoren en omgevingsblootstellingen. Hierdoor kan het embryo al in de eerste weken anticiperen op de eigen toekomstige omgeving in de tweede helft van de zwangerschap en de postnatale periode. Dit aanpassingsvermogen lijkt in de jonge zwangerschap aanzienlijk groter te zijn dan tijdens de postnatale ontwikkeling van het kind tot volwassene en bejaarde.

Erasmus MC, afd. Verloskunde en Gynaecologie, subafd. Verloskunde en Prenatale Geneeskunde, Rotterdam.
Prof.dr. E.A.P. Steegers, gynaecoloog (e.a.p.steegers@erasmusmc.nl).

Het is dan ook niet verwonderlijk dat juist schadelijke blootstellingen rondom de bevruchting en tijdens de jonge zwangerschap bijdragen aan de gevoeligheid voor het optreden van zwangerschapscomplicaties en ziekten op latere leeftijd. Omdat epigenetische variaties overerfbaar zijn, heeft dit waarschijnlijk ook invloed op de gezondheid van toekomstige generaties.⁴

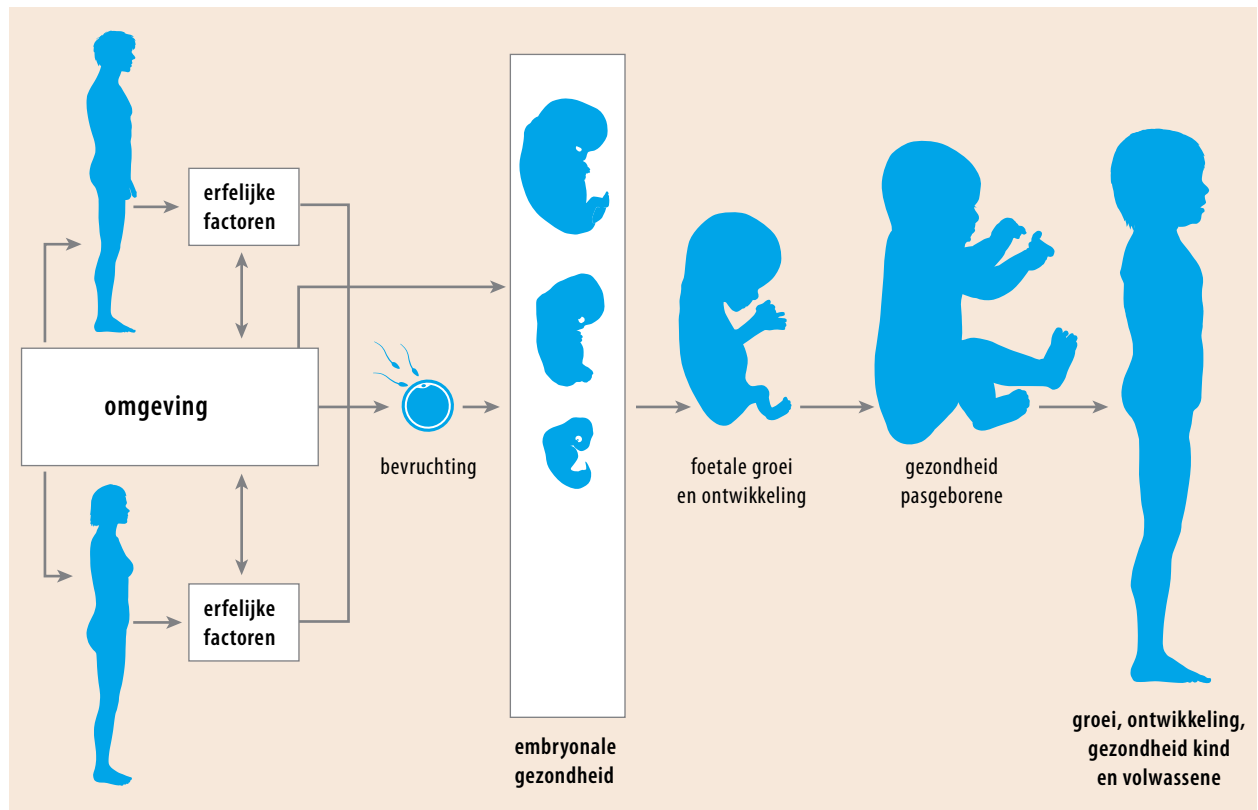
DOGMA VAN UNIFORME EMBRYONALE GROEI

Een van de dogma's in de verloskundige zorg is altijd geweest dat de embryonale groei uniform is en niet verschilt tussen vrouwen en tussen zwangerschappen. Om die reden wordt met echoscopisch onderzoek de kruin-stuitlengte gemeten voor het bepalen van de zwangerschapsduur. Dit dogma blijkt een misvatting te zijn.⁵ Een embryo blijkt bijvoorbeeld groter te zijn als de moeder ouder of negroïde is, als het een mannelijk embryo betreft of als de moeder een sterk energierijk dieet gebruikt tijdens de zwangerschap.⁶⁻¹⁰ Een embryo is juist kleiner als de moeder rookt, alcohol gebruikt, een verhoogde bloeddruk heeft of periconceptioneel geen foliumzuur gebruikt.^{8,9}

Embryonale groei is gerelateerd aan het geboortegewicht.¹¹ We weten nu ook dat als een embryo naar verhouding klein is, er een verhoogde kans bestaat op complicaties in de zwangerschap, zoals een chromosomale afwijking of het optreden van een miskraam, een laag geboortegewicht, een groeiachterstand en prematuriteit.¹²⁻¹⁶ Heel recent is gebleken dat groei-vertraagde embryo's op 6-jarige leeftijd al een nadelig cardiovasculair risicoprofiel hebben, wat onder andere blijkt uit een hoger totaal vetpercentage, een hogere diastolische bloeddruk en een hogere totaal-cholesterolwaarde.¹⁷

EMBRYONALE GEZONDHEID

Bovenstaande bevindingen behoeven nader onderzoek om de implicaties hiervan nog beter te kunnen inschatten. Embryonale groei en ontwikkeling lijken echter mede bepalend voor de gezondheid bij de geboorte, maar ook later in het leven (figuur). Embryonale gezondheid is daarom een nieuw thema in de geneeskunde. Het scheppen van een zo optimaal mogelijke intra-uteriene omgeving voor het kind, ook wanneer de vrouw pas net zwan-



FIGUUR De embryonale groei en ontwikkeling bepaalt de gezondheid bij de geboorte, maar ook later in het leven. De embryonale gezondheid wordt op haar beurt beïnvloed door de omgeving en het genetisch materiaal van de vader en moeder.

ger is, vormt een nieuwe uitdaging in zowel de zorg rond de zwangerschap als het wetenschappelijk onderzoek. Deze zorg moet zich veel meer gaan richten op de weken voorafgaand aan de bevruchting en de eerste weken van de zwangerschap. Dit moet een integraal onderdeel vormen van de verloskundige ketenzorg. Naar verwachting zullen meer gespecialiseerde centra voor jonge zwangerschap ontstaan.

Met de nieuwe kennis is ook een noodzaak ontstaan tot het ontwikkelen van geïndividualiseerde embryonale groeicurven. Het onderzoek naar het DOHaD-paradigma zal gaan verschuiven van het moment rond de geboorte en de tweede helft van de zwangerschap naar de eerste helft van de zwangerschap en de preconceptieperiode. Zorg en wetenschappelijk onderzoek binnen de vakgebieden van de voortplantingsgeneeskunde en verloskunde zullen daarom meer bij elkaar worden gebracht, waarbij de periconceptie-epidemiologie een bindende rol kan spelen. De mogelijkheden om de intra-uteriene omgeving positief te beïnvloeden zullen alleen maar toenemen. Embryonale gezondheid en foetale geneeskunde zullen dan ook meer in samenhang met de postnatale adaptatie en neonatale uitkomsten bestudeerd gaan worden.

Nieuwe beeldvormende technieken hebben geresulteerd in veel meer mogelijkheden in de studie van de embryogenese en de vroege placentatie. Daardoor zal de echoscopische prenatale diagnostiek voor een deel naar het eerste trimester van de zwangerschap verschuiven. Een voorbeeld van innovatief driedimensionaal beeldvormend onderzoek is het I-Space virtual-realitysysteem dat diepte kan weergeven.¹⁸ Toepassing van nieuwe moleculair-genetische technieken op foetaal DNA in het moederlijk bloed in het eerste trimester zal, naast het diagnosticeren van foetale chromosomale afwijkingen, ook een rol gaan krijgen in de vroege predictie van zwangerschapscomplicaties, zoals foetale groeivertraging en pre-eclampsie. Kennis van de embryologie en het belang van embryonale gezondheid zal ook veel nadrukkelijker een plaats moeten krijgen in het curriculum van de studie geneeskunde en de opleidingen tot verloskundige en gynaecoloog.

PRECONCEPTIEZORG

De genoemde nieuwe inzichten in de embryonale ontwikkeling sluiten aan bij een breed gedragen opvatting dat zorg gericht op zwangerschap bij voorkeur al start op het moment dat een kinderwens is ontstaan. Dit wordt preconceptiezorg genoemd. De Gezondheidsraad heeft op basis van de beschikbare kennis al in 2007 geadviseerd deze zorg voor iedereen toegankelijk te maken.¹⁹ Preconceptiezorg kan worden onderverdeeld in algemene individuele preconceptiezorg, specialistische individuele preconceptiezorg en een pakket van collectieve voorlichting en maatregelen.

Ook een eerdere zwangerschap die heeft geleid tot een suboptimale uitkomst moet altijd aanleiding zijn voor een preconceptieconsult. Het bezoek aan een consultatiebureau kan een geschikt moment zijn om die zorg aan te bieden. Dit wordt ook wel interconceptiezorg genoemd. Er is voldoende wetenschappelijk bewijs dat preconceptie-interventies zwangerschapsuitkomsten positief beïnvloeden, en kosteneffectief en zelfs kostenbesparend zijn.¹⁹ Meer kennis is nodig om over te gaan tot specifieke preconceptie-interventies ter vermindering van de cardiovasculaire risico's van het nageslacht.

In het veranderen van risicogewoonten, zoals in de voeding en leefstijl, ligt een verantwoordelijkheid bij zowel de zorgverleners als de paren met een kinderwens zelf. Mensen moeten daarbij wel worden geholpen en daarbij moet er ook rekening worden gehouden met de forse negatieve effecten van armoede.²⁰ Preconceptieprogramma's moeten daarom op maat worden gegeven, afgestemd op zowel het individu als de wijk waarin de zorg wordt aangeboden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 februari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7373

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/PERSPECTIEF**

LITERATUUR

- 1 Barker D, Barker M, Fleming T, Lampl M. Support mothers to secure future public health. *Nature*. 2013;504:209-11.
- 2 Gardner DS, Ozanne SE, Sinclair KD. Effect of the early-life nutritional environment on fecundity and fertility of mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:3419-27.
- 3 Steegers-Theunissen RP, Twigt J, Pestinger V, Sinclair KD. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Hum Reprod Update*. 2013;19:640-55.
- 4 Low FM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and epigenetic mechanisms underpinning metabolic and cardiovascular diseases. *Epigenomics*. 2011;3:279-94.
- 5 Dickey RP, Gasser RF. Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod*. 1993;8:331-7.

- 6 Bottomley C, Daemen A, Mukri F, et al. Assessing first trimester growth: the influence of ethnic background and maternal age. *Hum Reprod.* 2009;24:284-90.
- 7 Bukowski R, Smith GC, Malone FD, et al; FASTER Research Consortium. Human sexual size dimorphism in early pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1216-8.
- 8 Bouwland-Both MI, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, et al. A periconceptional energy-rich dietary pattern is associated with early fetal growth: the Generation R study. *BJOG.* 2013;120:435-45.
- 9 Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. *JAMA.* 2010;303:527-34.
- 10 Van Uiter EM, van der Elst-Otte N, Wilbers JJ, et al. Periconception maternal characteristics and embryonic growth trajectories: the Rotterdam Predict study. *Hum Reprod.* 2013;28:3188-96.
- 11 Van Uiter EM, Exalto N, Burton GJ, et al. Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight. *Hum Reprod.* 2013;28:1753-61.
- 12 Baken L, van Heesch PN, Wildschut HI, et al. First-trimester crown-rump length and embryonic volume of aneuploid fetuses measured in virtual reality. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:521-5.
- 13 Abuelghar WM, Fathi HM, Ellaithy MI, Anwar MA. Can a smaller than expected crown-rump length reliably predict the occurrence of subsequent miscarriage in a viable first trimester pregnancy? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:1449-55.
- 14 Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med.* 1998;339:1817-22.
- 15 Bukowski R, Smith GC, Malone FD, et al; FASTER Research Consortium. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ.* 2007;334:836.
- 16 Salomon LJ, Hourrier S, Fanchin R, Ville Y, Rozenberg P. Is first-trimester crown-rump length associated with birthweight? *BJOG.* 2011;118:1223-8.
- 17 Jaddoe VWV, de Jonge LL, Hofman A, Steegers EAP, Gaillard R. First-trimester growth restriction and cardiovascular risk factors in childhood. *BMJ.* 2014;348:g14.
- 18 Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EAP. Innovatieve driedimensionale beeldvorming: kansen voor virtuele embryoscopie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1606.
- 19 Preconceptiezorg: voor een goed begin. *Publicatienr.* 2007/19. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007.
- 20 Steegers EA, Denktas S, De Graaf JP, Bonsel GJ. Sociale verloskunde voorkomt armoedeval. *Med Contact (Bussum).* 2013;68:714-17.