

**EXPERIMENTEEL ONDERZOEK
IN DE OBSTETRIE**

EXPERIMENTEEL ONDERZOEK IN DE OBSTETRIE

REDE

UITGESPROKEN TER GELEGENHEID
VAN DE AANVAARDING
VAN HET AMBT VAN GEWOON LECTOR
IN DE OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
AAN DE
ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM

OP

WOENSDAG 21 NOVEMBER 1973

DOOR

DR. H. C. S. WALLENBURG



1973

STAFLEU'S WETENSCHAPPELIJKE
UITGEVERSMAATSCHAPPIJ B.V. LEIDEN

ISBN 90 6016 423 7

Si nemo ex me quaerat, scio,
si quaerenti explicare velim,
nescio.

Augustinus

Zeer geachte toehoorders,

Volgens traditie maakt een lector zijn officiële entree in de universitaire gemeenschap met het houden van een voor alle belangstellenden toegankelijke voordracht over een onderdeel van zijn vakgebied. Het is te betreuren, dat dit gebruik de laatste jaren wat lijkt te verwateren. Immers, deze zogenoemde 'openbare les' biedt een unieke gelegenheid om aan een gehoor van gevarieerde samenstelling iets over te brengen van bepaalde ontwikkelingen op wetenschappelijk gebied, die de spreker van belang acht en waarbij hij zich betrokken voelt. Tegen die achtergrond wil ik vanmiddag enkele beschouwingen wijden aan de eisen waaraan experimenteel obstetrisch onderzoek moet voldoen en U iets laten zien van de mogelijkheden die met name de dierexperimentele obstetrische research biedt.

De obstetrie of verloskunde omvat dát onderdeel van de curatieve geneeskunde, dat zich bezighoudt met de zorg rond de zwangerschap, de baring en het kraambed. Deze zorg is er in de ruimste zin op gericht om elke zwangerschap ongestoord te doen verlopen en te laten culmineren in een gezonde baby en een gezonde moeder. Adequate obstetrische zorg kan slechts bestaan bij de gratie van de obstetrische wetenschap, die zich ten doel stelt om door middel van wetenschappelijk onderzoek inzicht te verkrijgen in de normale en pathologische structurele en functionele veranderingen, die in de zwangerschap plaatsvinden.

Evenals op andere terreinen van medisch-wetenschappelijke research kan men ook in de obstetrie onderscheid maken tussen observationeel en experimenteel onderzoek (DE JONGE, 1963). Bij observationeel obstetrisch onderzoek beperkt men zich tot het verrichten van waarnemingen. Zo kan men een - longitudinaal - observationeel onderzoek verrichten, in een volgens welomschreven criteria samengestelde steekproef van gezonde zwangeren, naar het verloop van de gewichtstoename of de veranderingen in de bloeddruk van het begin tot het einde van de graviditeit. Een groot deel van de research op het gebied van de gestoorde zwangerschap bij de mens is eveneens observationeel, bijvoorbeeld het onderzoek naar de uitscheiding van placentahormonen als oestrogenen, progesteron en HPL bij zwangerschapstoxicose, foetale onderontwikkeling en andere vormen van zwangerschapspathologie.

Zoals de titel van deze voordracht aangeeft zullen wij ons verder bezighouden met het experimentele onderzoek, waarbij de elementen van een steekproef worden onderworpen aan één of meer experimenten en waarnemingen worden verricht vóór, tijdens of na het experiment. Onder

een experiment dient men hierbij te verstaan het doelbewust wijzigen van een variabele door middel van het toedienen van een geneesmiddel of een andere stof, het uitvoeren van een chirurgische ingreep en dergelijke. Experimenteel obstetrisch onderzoek kan worden uitgevoerd aan zwangere vrouwen (klinisch-experimenteel onderzoek) en aan zwangere proefdieren (dierexperimenteel onderzoek). Ik wil U er in dit verband op wijzen dat het onderscheid tussen klinisch- en dierexperimenteel onderzoek niet samenvalt met de nog veelvuldig gehanteerde tegenstelling tussen 'toegepast' en 'fundamenteel' onderzoek. Veel van de moderne klinisch-experimentele obstetrische research is duidelijk fundamenteel gericht, bijvoorbeeld het onderzoek naar bepaalde eigenschappen van het foetale tachogram (DE HAAN, 1971) of naar de contractiepatronen van de zwangere en de niet-zwangere uterus (BRAAKSMA, 1970; HEIN, 1972), terwijl dierexperimenteel onderzoek niet zelden een duidelijk toegepast karakter draagt. Daarbij zijn de overgangen tussen toegepast en fundamenteel, of liever, direct en niet-direct op toepassing gericht onderzoek (VAN BEKKUM, 1972), vloeïend en onvoorspelbaar: van onderzoekresultaten die vandaag nog geen enkele waarde voor de kliniek lijken te hebben, kan morgen blijken dat zij een nog ontbrekend stukje vormen van de legpuzzel waarin uiteindelijk een nieuwe diagnostische of therapeutische toepassing zichtbaar wordt.

HET STRAMIEN VAN EXPERIMENTEEL OBSTETRISCH ONDERZOEK

Aan het experimentele onderzoek in de obstetrie ligt, evenals aan de research in andere medisch-biologische richtingen, een bepaald basispatroon ten grondslag. Laten wij zowel enkele algemene als enkele specifiek obstetrische onderdelen van dit stramien nader bezien.

Het idee

Een wetenschappelijk onderzoek wordt geboren uit een idee, met als achtergrond een klinische waarneming, een waarneming bij laboratorium- of dierexperimenteel onderzoek, theoretische overwegingen voortkomend uit een literatuurstudie of soms ook een plotseling opgekomen gedachte, een brainwave. De conceptie van een idee vereist dat de onderzoeker op grond van inzicht, kennis en kunde verbanden legt tussen schijnbaar onsamenhangende feiten en observaties. Tot een idee komt men, om met Francis Bacon (1650) te spreken, door 'A mind, nimble and versatile enough to catch the resemblances of things, and at the same time steady enough to fix and discern their subtle differences'. Dit is geen mystieke gave, het is iets dat geleerd kan worden; wetenschappelijke onderzoekers worden niet als zodanig geboren, zij worden gemaakt.

Het idee moet dan omgevormd worden tot een duidelijk geformuleerde vraagstelling. Dit is niet zelden het moeilijkste onderdeel van het onderzoek; veel briljante ideeën zijn blijven steken in de rijstebrijberg van de literatuurstudie, die meestal voor het verkrijgen van een scherpomlijnde vraagstelling noodzakelijk is.

De planning

Wanneer de vraagstelling geformuleerd is, moet een proefopzet worden ontworpen. Het zal overigens niet elke vraagstelling gegeven zijn om deze fase te bereiken; het kan inmiddels duidelijk geworden zijn, dat een bepaald wetenschappelijk probleem weliswaar wel op te lossen is, maar niet binnen het kader van het researchprogramma van de betreffende afdeling of onderzoeksinstituut, of van het door de in de W.U.B. voorgeschreven onderzoekcommissie uitgestippelde onderzoekbeleid van de faculteit. In de nabije toekomst zal mogelijk de kanalisering van de z.g. tweede geldstroom een vergaande invloed op het vaststellen van researchprogramma's gaan uitoefenen, een ontwikkeling die mij met zorg vervult.

Een systematische bespreking van de gehele planning van een experimenteel obstetrisch onderzoek valt buiten het bestek van deze voordracht; ik moet mij weer beperken tot enkele onderdelen. Eén daarvan, en meestal het eerste vraagstuk waarmee men geconfronteerd wordt, is de keuze van het experimentele model. Zal men het onderzoek gaan uitvoeren aan een klinisch- of aan een dierexperimenteel model? Laat ons beide mogelijkheden iets nader beschouwen.

Het klinisch-experimentele model

Het klinisch-experimentele onderzoek stelt ons voor medisch-ethische problemen, die het allereerst noodzakelijk maken om te komen tot een definiëring van wat men onder experimenteel obstetrisch onderzoek bij de mens moet verstaan. Mede gezien de eerder gegeven omschrijving van een experiment versta ik onder experimenteel onderzoek aan zwangeren al datgene, wat in het kader van het beantwoorden van een wetenschappelijke vraag aan een zwangere vrouw wordt gedaan of nagelaten wordt te doen en dat volgens de opvatting van ter zakekundige artsen niet van direct diagnostisch of therapeutisch belang geacht moet worden voor de zwangere zelf of voor haar ongeboren kind.

Ik realiseer mij dat deze omschrijving enkele moeilijk te definiëren elementen bevat; wie zijn de ter zakekundigen en waar liggen de grenzen van het directe therapeutische en diagnostische belang? Het is daarom een dwingende eis om elk gepland klinisch-experimenteel onderzoek niet alleen binnen het team van onderzoekers, maar ook, en vooral, binnen de voor de patiëntenbehandeling verantwoordelijke medische staf te bespreken. Bij elk klinisch-experimenteel onderzoek dient zonder meer

het belang van het individu gesteld te worden boven het algemene belang dat met het onderzoek gediend wordt. In dit licht bezien zal experimenteel obstetrisch onderzoek aan zwangeren aan enkele principiële voorwaarden moeten voldoen.

- a. De deelneming aan een experimenteel onderzoek dient altijd geheel vrijwillig te zijn. De zwangere zal in voor haar begrijpelijke termen over het experiment moeten worden voorgelicht en zij zal haar toestemming moeten geven.
- b. Het onderzoek zal bij gezonde zwangeren geen enkel risico mogen inhouden van verstoring van de zwangerschap of van anderszins nadelige gevolgen voor moeder of foetus. Hieruit volgt, dat het risico van een bepaalde experimentele methode bekend moet zijn, hetzij op grond van diagnostische of therapeutische ervaring, hetzij uit dierproeven. Zo zal men, om een voorbeeld te noemen, de uiterste terughoudendheid betrachten met onderzoek waarbij röntgenstralen of radioisotopen worden gebruikt; toepassing van de ultrageluidstechniek kan daarentegen als volledig verantwoord worden beschouwd (TROOSTWIJK, 1972).
- c. Voor onderzoek bij vrouwen met een op enigerlei wijze gestoord verlopende zwangerschap gelden dezelfde voorwaarden. Hieraan kan nog worden toegevoegd dat het wetenschappelijke onderzoek niet zal mogen interfereren met de noodzakelijk geachte diagnostische en therapeutische maatregelen. Een bijzonder probleem kan zich voordoen wanneer men het therapeutisch effect van een ingreep of een geneesmiddel onderzoekt. De onderzoeker kan op allerlei gronden reeds in een vroeg stadium zó zeer van de gunstige invloed van de te onderzoeken ingreep of het te testen middel op de ziekte of afwijking overtuigd zijn, dat hij het niet behandelen van de statistisch noodzakelijke controlegroep niet langer voor zijn geweten kan verantwoorden. Een ieder zal begrip ervoor kunnen opbrengen, dat de voor een dergelijk dilemma geplaatste onderzoeker de controlegroep dan óók gaat behandelen, dat wil zeggen, dat hij het experimentele onderzoek doet wijken voor wat het belang van het individu zijns inziens vordert. Het bewijs van de werkelijke effectiviteit van de behandeling is dan echter nog steeds niet geleverd en een andere onderzoeker zal voor hetzelfde probleem komen te staan.
- d. Het onderzoek dient voor de zwangere en haar omgeving (man, gezin) sociaal en psychologisch aanvaardbaar te zijn. Experimenteel onderzoek bij gezonde zwangeren onder streng gecontroleerde condities – waarvoor langdurige opname in een verloskundige afdeling noodzakelijk is – is om deze reden praktisch moeilijk uitvoerbaar.

Mijns inziens is experimentele obstetrische research bij zwangere vrouwen onder de genoemde voorwaarden medisch-ethisch aanvaardbaar. Zulk onderzoek vormt een onmisbare schakel in de keten van onderzoekingen, die ons meer en beter inzicht moeten verschaffen in de fysiologie en pathofysiologie van de zwangerschap.

Het klinisch-experimentele model heeft echter duidelijke nadelen. Deze betreffen vooral de moeilijkheden bij de selectie van proefpersonen en bij het uitvoeren van controle-experimenten, alsmede de beperkingen in de toepassing van experimentele technieken en meetmethoden. Deze nadelen kunnen bij gebruik van een dierexperimenteel model grotendeels worden vermeden.

Het dierexperimentele model

Bij proefdieren is het, veel beter dan bij mensen, mogelijk om een representatieve steekproef samen te stellen; ook kan de proefopzet veelal eenvoudiger gehouden worden en is een betere standaardisatie van de meetmethoden en waarnemingen mogelijk. Er kunnen meer uitgebreide experimenteel-chirurgische technieken worden toegepast, waardoor niet alleen, zoals bij de mens, het moederlijke compartiment en het vruchtwater, maar ook de foetus zelf direct voor waarnemingen toegankelijk is. Ten slotte kan, als het experiment dat – bijvoorbeeld voor pathologisch-anatomisch onderzoek – vereist, niet alleen de zwangerschap worden onderbroken, maar kunnen ook de foetus en het moederdier voor verdere research worden opgeofferd. Hier raken wij aan de ethiek van het dierexperimentele onderzoek. Hebben wij als mensen het recht om, voor duidelijk antropocentrische research zoals in de obstetrie, gebruik te maken van het dier als proefobject? Ik zou deze vraag kunnen omzeilen met de opmerking dat wij, als mensen die ons zelf in staat stellen om bij tijd en wijle bij wijze van recreatie een halve kip uit de automaat te trekken en te nuttigen, zeker aan eenzelfde kip wetenschappelijk onderzoek zullen mogen verrichten. De zaak gaat echter dieper. De mens is enerzijds een onderdeel van de natuur, dat in bouw en functie en als schakel in de voedselketen principieel niet verschilt van alle andere levende organismen. Anderzijds is de mens door zijn typisch menselijke gaven, die hebben geleid tot de ontwikkeling van een complex van technische vaardigheden, tot kunst, cultuur en religie, boven de rest van de natuur uitgestegen. Hierdoor kan de mens beheerder van de natuur zijn, een taak waartoe hij ook door zijn Schepper geroepen is (Genesis 1 : 26). Naar mijn persoonlijke overtuiging wortelt in deze verantwoordelijkheid ons biologisch onderzoek en ligt daarin de ethische basis van de dierexperimentele research (zie ook LEVER, 1967). Een duidelijk vraagteken wil ik wel zetten bij het gebruik van dieren voor het onderwijs aan studenten in de geneeskunde en biologie. Naar mijn mening is een groot deel van de ieder jaar

terugkerende identieke practicumproeven waarbij gebruik gemaakt wordt van proefdieren, overbodig bij een goede toepassing van audiovisuele hulpmiddelen.

De verantwoordelijkheid van de onderzoeker tegenover zijn medeschep-sel, het dier, eist dat ook de dierexperimentele research aan een aantal voorwaarden voldoet.

- a. Er dient een nauwkeurige mathematisch statistische schatting gemaakt te worden van het aantal dieren dat naar verwachting nodig zal zijn om een statistisch betrouwbaar antwoord op de gestelde vraag te kunnen verkrijgen. Dit om overbodig gebruik van proefdieren te voorkomen.
- b. De onderzoekers die de experimenten uitvoeren dienen deskundig te zijn in het verrichten van experimenten op dieren. Dit geldt vooral, doch niet uitsluitend, voor het uitvoeren van operatieve ingrepen.
- c. Alle operatieve ingrepen dienen te worden uitgevoerd onder de in de humane chirurgie gebruikelijke voorwaarden, zoals steriliteit, voldoende anesthesie en adequate chirurgische techniek.
- d. De experimenten dienen te worden uitgevoerd in een wat apparatuur en personeel betreft goed geoutilleerd laboratorium, zodat een optimaal wetenschappelijk rendement kan worden verkregen.
- e. De huisvesting, voeding en verzorging van de proefdieren dienen aan de daarvoor voor iedere diersoort te stellen eisen te voldoen.

Voor al met betrekking tot de voor research gebruikte primaten als rhesusapen, bavianen en chimpansees zal om financiële en personele redenen slechts een beperkt aantal instituten aan bovengenoemde eisen kunnen voldoen. Voor deze categorieën proefdieren dient dan ook naar centralisatie in speciale instellingen, zoals bijvoorbeeld het Primatencentrum T.N.O., te worden gestreefd. Daar kunnen ook optimale fokresultaten worden bereikt, wat zowel uit wetenschappelijk oogpunt, alsook ter voorkoming van uitroeiing van deze diersoorten door vangen in de vrije natuur en ter bestrijding van het kwaad van de niet-bonafide dierenhandel van belang moet worden geacht.

De keuze van het proefdier

Iemand heeft eens gezegd dat de mens fysiologisch gezien is opgebouwd uit hart en nieren van de hond, spieren van de kikker, darmen van de rat en chromosomen van de bananevlieg. De obstetricus zou daaraan nog de uterus van het konijn en de foetus van het schaap kunnen toevoegen. Te gemakkelijk wordt vaak aangenomen, dat de resultaten van onderzoek aan al deze proefdieren zonder meer op de mens mogen worden overgebracht.

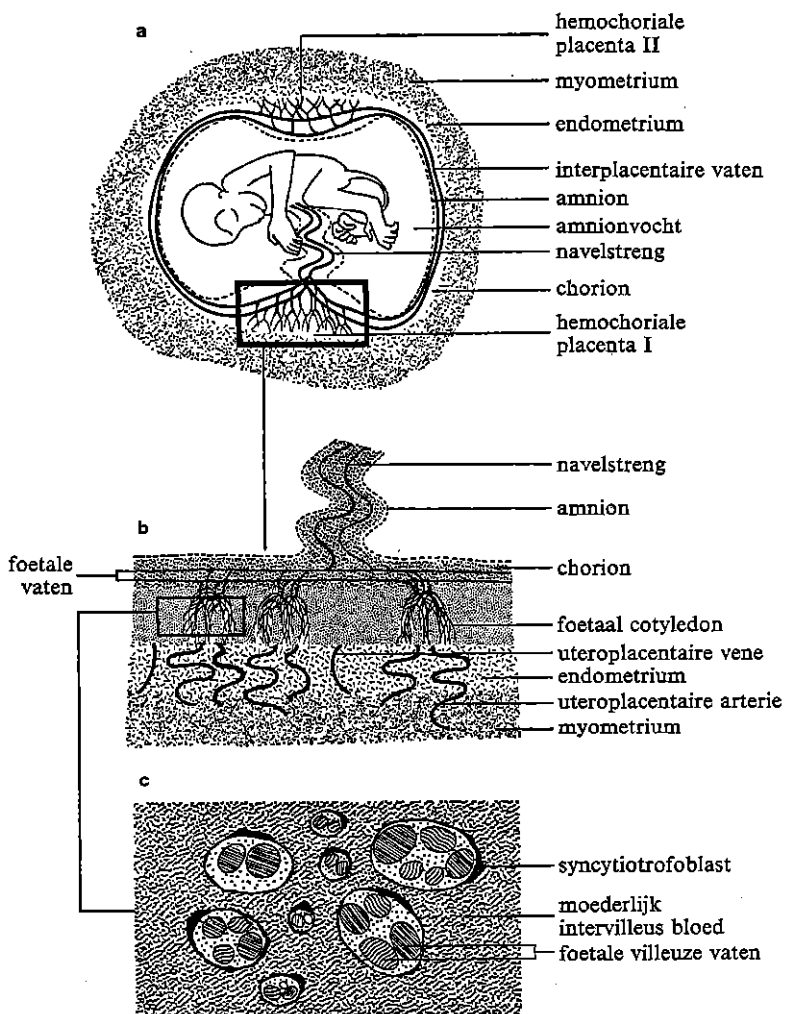
Voor de experimenteel-obstetrische research zullen wij bij voorkeur een

proefdier kiezen dat zwangerschapsmorfologisch en -fysiologisch dicht bij de mens staat. Taxonomisch en fylogenetisch komt men dan in de eerste plaats terecht bij de grote antropoïde apen: de chimpansee, de gorilla en de orang-oetan. De zeldzaamheid, vooral van de laatstgenoemde twee, en de moeilijke verzorging maken deze dieren echter ongeschikt voor algemeen laboratoriumgebruik. Vervolgens heeft men de keus tussen een kleine 500 soorten lagere primaten, waarvan om allerlei redenen de rhesusaap (*Macaca mulatta*) de meest populaire geworden is. Ook van andere makaken (*M. irus* en *M. speciosa*) en van de baviaan wordt in toenemende mate gebruik gemaakt. Ik wil mij hier beperken tot een korte bespreking van enkele, in verband met ons onderwerp belangrijke, aspecten van de rhesusaap, die voor obstetrische research waarbij de placenta direct betrokken is als de beste keus mag gelden.

De structuur en de functie van de placenta en van de placentaïre circulaties van de rhesusaap zijn in vivo en in vitro uitvoerig bestudeerd, aan welke onderzoeken de namen van Elisabeth Ramsey, Uwe Freese, Paul Wilkin, en van onze landgenoot Arts, om er enkele te noemen, verbonden zijn. Het is gebleken, dat de hemochoriale, villieuze placenta van mens en rhesusaap samengesteld is uit cotyledonaire eenheden. Elke eenheid bestaat uit een foetaal cotyledon, een samenstelsel van vertakkingen van foetale vlokken met hun vaatsystemen, uitgaande van een stamvlok, en wordt van moederlijk bloed voorzien via een uteroplacentaïre arterie, die ongeveer in het centrum van het foetale cotyledon uitmondt (fig. 1b). Vandaar stroomt het moederlijke bloed door de intervillieuze ruimten, waar de uitwisseling van gassen en voedingsstoffen plaatsvindt (fig. 1c). Het moederlijke bloed wordt afgevoerd via uteroplacentaïre venen.

Hoewel de placenta's van mens en rhesusaap in hun cotyledonaire opbouw en de daarmee samenhangende hemodynamische verhoudingen volledig overeenkomen, zijn er toch ook verschillen. Het belangrijkste verschil is wel dat rhesus een oppervlakkig in het endometrium geïmplanteerde en meestal dubbele placenta heeft, terwijl de trofoblast bij de mens veel dieper in de decidua penetreert en de placenta vrijwel altijd enkelvoudig is. Deze verschillen blijken echter functioneel van geen belang te zijn (MARTIN en RAMSEY, 1970). Bij de rhesusaap insereert de navelstreng aan één placenta; het foetale vaatsysteem van deze, zogenaamde primaire, placenta is met dat van de andere, de secundaire, placenta verbonden door interplacentaïre vaten, arteriën en venen, die in een aantal bundels in het chorion, aan de buitenzijde van het amnion, verlopen (fig. 1a). Deze interplacentaïre vaten zijn experimenteel-obstetrisch van groot belang. REYNOLDS e.a. (1954) ontwikkelde een techniek, waarbij de interplacentaïre vaten door transilluminatie van de à vue gebrachte uterus zichtbaar worden gemaakt, waarna één of meer interplacentaïre arteriën of venen kunnen worden vrijgeprepareerd en catheters kunnen worden ingevoerd.

Fig. 1
SCHEMA PLACENTATIE AAP



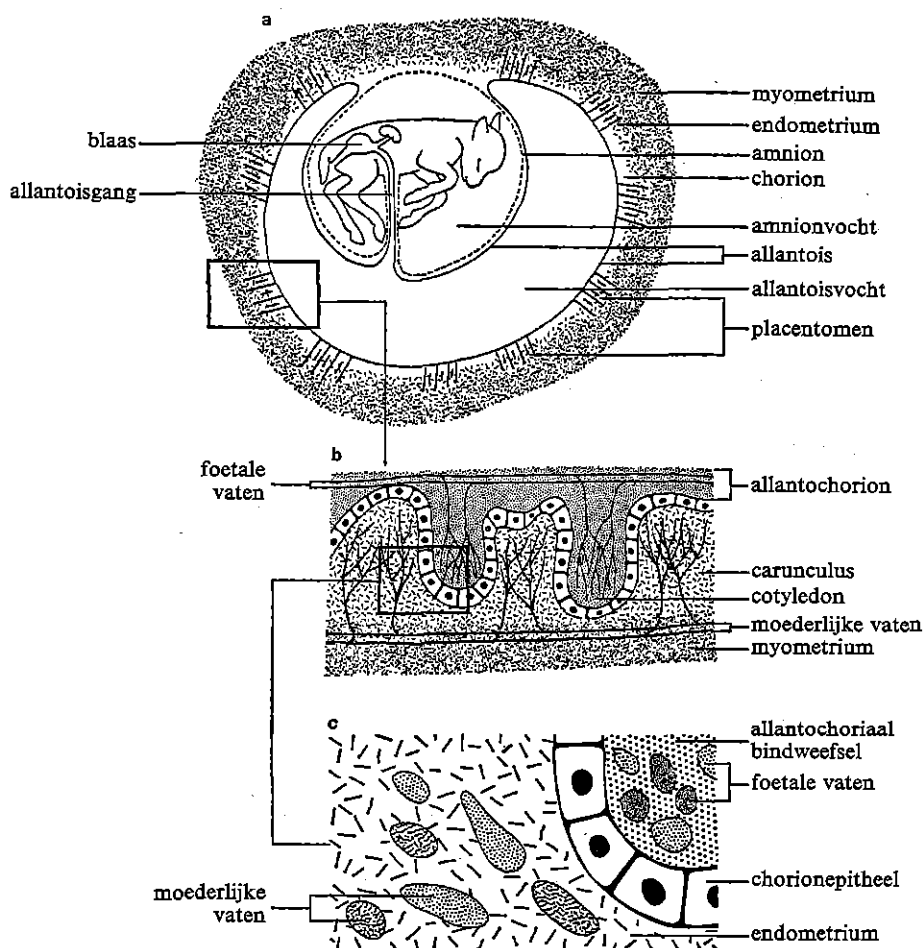
Op deze wijze wordt toegang verkregen tot de foetale circulatie zonder dat openen van de amnionholte noodzakelijk is.

De uitgesproken structurele en vooral ook functionele overeenkomst tussen de placentatie van mens en rhesus maakt, dat resultaten van bij rhesus uitgevoerd experimenteel-obstetrisch onderzoek, bijvoorbeeld op het gebied van placentacirculatie en -transport, op de mens mogen worden overgebracht. Dit geldt in veel mindere mate voor een ander proefdier, dat in de obstetrische research een grote populariteit bezit, het drachtige schaap. Dit proefdier wordt vooral gebruikt voor experimenteel onderzoek van de foetale fysiologie en pathofysiologie. Het schaap heeft een aantal duidelijke voordelen boven de rhesusaap; het is gemakkelijk te verkrijgen, de verzorging en huisvesting zijn eenvoudig en relatief goedkoop, het dier is gemakkelijk te hanteren. Vanuit experimenteel-obstetrisch oogpunt ligt het grootste voordeel in het gewicht en de afmetingen van de foetus; een éénling-foetus weegt tegen het einde van de dracht van 145 dagen rond de 4 kg en meet ongeveer 45 cm van kop tot stuit. Hierdoor kunnen chirurgische en analytische methoden, die bij een ander en kleiner laboratoriumdier de fijnste microtechnieken zouden vereisen, bij de schapefoetus relatief eenvoudig worden toegepast. Het overbrengen van hiermee verkregen gegevens op de mens is echter slechts onder voorbehoud mogelijk, omdat de zwangerschap bij het schaap morfologisch en fysiologisch in de meeste opzichten niet vergelijkbaar is met die bij de mens.

Het schaap bezit een uterus bicornis met een kleine gemeenschappelijke uterusholte. Eén of beide uterushoornen kunnen één of meer foeten bevatten; meerlingzwangerschap komt bij schapen, afhankelijk van het ras, vrij vaak voor. De placenta bestaat uit 50–70 over het allantochorion verspreide groepen foetale vlokken, ook hier cotyledonen genaamd, die passen in groeven van de sponsachtige verdikkingen van de uteruswand, die bekend zijn als carunculi. Elke carunculus met het daarin passende cotyledon vormt een functionele placenta-eenheid, het placentoom (fig. 2a en b). De placenta is van het syndesmochoriale type, d.w.z. tussen de foetale capillairen en het moederlijke bloed bevindt zich, behalve het choriale bindweefsel en de trofoblast, ook nog moederlijk bindweefsel en vaatendotheel (fig. 2c). Tot aan het einde van de dracht kan men de cotyledonen gemakkelijk en zonder beschadiging uit de carunculi los-trekken.

Het verschil in placentatie maakt het drachtige schaap een minder geschikt proefdier voor research op het gebied van placentafysiologie- en pathofysiologie, tenminste als men de resultaten op de mens wil overbrengen.

Fig. 2
SCHEMA PLACENTATIE SCHAAP



Enkele experimenteel-obstetrische in vivo technieken

De volgende stap in de planning van experimenteel onderzoek bij proefdieren is het vaststellen van de methode die toegepast zal worden om de gestelde wetenschappelijke vraag te beantwoorden. Voor dierexperimentele research in de obstetrie heeft men keus uit twee groepen technieken, die van het kortdurende of acute experiment en die van het langdurende of chronische experimentele model.

Bij het acute experiment worden over een tijdsverloop van enkele uren waarnemingen onder experimentele condities uitgevoerd; het proefdier blijft onder narcose. Het sluiten van de operatie-incisie en de beëindiging van de anesthesie betekenen tevens het einde van de waarnemingen en meestal ook van de zwangerschap. Bij chronische experimenten worden ingrepen met een blijvend karakter, zoals implantatie van bepaalde apparatuur (catheters, sondes, flowmeters, enz.) of totale dan wel partiële verwijdering van (delen van) een orgaan, bij het moederdier en/of de foetus uitgevoerd. De zwangerschap wordt hierbij niet verstoord, de incisies worden gesloten en de anesthesie wordt beëindigd. Het moederdier herstelt zich van de operatie en de gevolgen van de verrichte ingreep op het moederlijke en het zich nog steeds in utero bevindende foetale organisme kunnen nu over langere tijd onder fysiologische omstandigheden worden bestudeerd, met behulp van metingen en analyses via de geïmplanteerde apparatuur.

Het 'klassieke' acute model voor dierexperimenteel obstetrisch onderzoek is dat, waarbij de foetus via een sectio caesarea buiten de buikwand gebracht wordt met behoud van de placenta-navelstrengcirculatie. Deze zogenaamde exteriorisatietechniek gaat terug tot het einde van de vorige eeuw (COHNSTEIN en ZUNTY, 1884) en is, met name bij het schaap, door vele onderzoekers – waaronder vooral Barcroft, Alexander en Dawes genoemd moeten worden – toegepast en verfijnd. De foetale organen zijn bij dit preparaat goed toegankelijk voor waarnemingen. Het acute model is echter verre van fysiologisch; afkoeling, uitdroging, vasoconstrictie en andere circulatoire veranderingen, hoe effectief ook bestreden, maken de fysiologische waarde van de aan dit preparaat uitgevoerde waarnemingen op zijn minst twijfelachtig.

Voor perfusie-experimenten in vivo kan men gebruik maken van een ander, eveneens acuut, experimenteel model. Hierbij wordt de foetus geheel verwijderd en de, in de uterus in situ gelaten, placenta via de navelstrengvaten geperfundeerd. Ook de zwangere uterus kan op een dergelijke wijze in situ geperfundeerd worden. Dergelijk onderzoek, dat vooral bij schapen is verricht, is van belang voor het bestuderen van het placenta-transport en -metabolisme (NIXON, 1973).

Een meer fysiologische benadering kan worden bereikt met het acute in-utero-model. De foetus wordt daarbij zoveel mogelijk in de uterus, in

het amnionvocht gelaten. Bij de rhesusaap is, zoals gezegd, de foetale circulatie in utero gemakkelijk bereikbaar, zonder dat daarvoor de vruchtzak behoeft te worden geopend, via catheterisatie van de interplacentaire vaten. Ook bij het schaap kan men catheters inbrengen in de, buiten het amnion naar de navelstreng verlopende, allantochooriale vaten. Een andere methode om de foetale circulatie in utero te bereiken bestaat hieruit, dat een foetale ledemaat of de kop via een kleine incisie buiten de uterus wordt gebracht; na het invoeren van catheters in arteriën of venen wordt het betreffende lichaamsdeel weer teruggebracht in de uterus en de vruchtzak, die vervolgens gesloten worden.

De fysiologische verhoudingen liggen in een dergelijk in-utero-preparaat veel gunstiger dan in een exteriorisatiemodel. Dit blijkt bijvoorbeeld uit een onderzoek van HEYMANN en RUDOLPH (1967), die aantoonde dat de doorstroming van de navelstrengvaten van het schaapefoetus na exteriorisatie, vergeleken met de intra-uteriene waarden, met 21-61 % afneemt. Toch wordt de interpretatie van waarnemingen aan het acute in-utero-preparaat bemoeilijkt door de invloed van de narcose en de onnatuurlijke houding van het dier op de operatietafel, die vooral veranderingen in de bloedsomloop veroorzaken. Deze nadelen vallen weg bij gebruik van het chronische dierexperimentele model.

MESCHIA e.a. (1959) waren waarschijnlijk de eersten die erin slaagden om een bruikbaar fysiologisch model te verkrijgen voor onderzoek over langere tijd van de zuurstof- en koolzuurspanning en de pH in het arteriële en veneuze bloed van de zwangere uterus van het schaap. Zij implanteerden daartoe catheters in de arteria en vena uterina en konden daardoor gedurende enkele weken onder fysiologische omstandigheden bloedmonsters voor onderzoek afnemen, zonder enig schadelijk gevolg voor het moederdier of de foetus. Later bracht dezelfde onderzoeker met zijn medewerkers verblijfs-catheters aan in de navelstrengvaten van schaape- en geitefoeten (MESCHIA e.a., 1965). Sindsdien zijn experimentele waarnemingen via verblijfs-catheters in tal van organen (urineblaas, lymfvaten, trachea, oesophagus) van het schaapefoetus uitgevoerd. Belangrijk zwangerschapsfysiologisch onderzoek is ook verricht door middel van chronisch in het moederdier en de foetus geïmplanteerde elektromagnetische flowmeters (ASSALI, 1968). Deze technieken zijn eveneens toegepast bij rhesusapen, zij het met aanzienlijk meer complicaties en minder succes dan bij het schaap.

Het zojuist besprokene had voornamelijk betrekking op onderzoek van fysiologische fenomenen tijdens de zwangerschap. Het chronische preparaat biedt echter ook unieke mogelijkheden voor pathofysiologisch en -morfologisch onderzoek. Reeds in 1937 verrichtten BARCROFT en BARRON onderzoek aan een pathofysiologisch model van intra-uterien in het centrale zenuwstelsel van het schaapefoetus aangebrachte letsels. Het be-

kende onderzoek van LIGGINS (1967) aan een chronisch schapemodel, waarin de foetale hypofyse door middel van elektrocoagulatie in utero uitgeschakeld was, heeft tot geheel nieuwe inzichten geleid in de mechanismen die betrokken zijn bij het beginnen van de baring.

Bij rhesus zijn de gevolgen op langere termijn bestudeerd van intra-uteriene foetale thymectomie (PARSHALL en SILVERSTEIN, 1969), hypofysectomie (HUTCHINSON e.a., 1962) en nefrectomie (HUTCHINSON e.a., 1962).

Ook aan de placenta zijn experimenteel chirurgisch ingrepen in vivo verricht. MYERS e.a. (1971) deden waarnemingen aan een chronisch model van foetale groeivertraging, dat tot stand gekomen was door verwijdering van de secundaire placenta bij de rhesusaap. Wijzelf verrichtten endocrinologisch onderzoek bij zwangere rhesusapen, waarbij een zekere graad van placenta-infarcting werd bereikt door middel van onderbinding van uteroplacentaire arteriën (WALLENBURG e.a., 1972).

Het protocol

Als de keuze van het proefdier en van de toe te passen experimenteel-obstetrische onderzoekstechniek bepaald is, dient de gehele proefopzet nauwkeurig in een experimenteel protocol vastgelegd te worden. Behalve de technische uitvoering van de chirurgische ingreep zullen ook de methoden van waarnemen en de registratie van de waarnemingen exact beschreven moeten worden. Hierbij dient aandacht besteed te worden aan de betrouwbaarheid van de waarnemings- en registratiemethoden op zichzelf (nauwkeurigheid, gevoeligheid, specificiteit, eventuele systematische fouten). Bij gecompliceerde proefopzetten zal het nodig kunnen zijn om de praktische uitvoerbaarheid van bepaalde onderdelen vooraf in een vooronderzoek na te gaan.

Veel zorg dient besteed te worden aan de controles. Men kan gaan werken met twee aselekt getrokken steekproeven en waarnemingen in de experimenteel behandelde groep vergelijken met op identieke wijze verkregen waarnemingen in de onbehandelde groep. Bij acute dierexperimenten gebruikt men vaak het proefdier als zijn eigen controle, d.w.z. men meet de effecten van een experimentele procedure op bepaalde parameters door deze parameters bij hetzelfde proefdier vóór, tijdens en na het experiment te vergelijken. Om zeker te zijn dat waargenomen effecten een direct gevolg zijn van de te onderzoeken ingreep of de te testen toegediende stof en niet van andere factoren, zoals de narcose, de onnatuurlijke ligging, afkoeling en dergelijke, is het uitvoeren van schijnexperimenten noodzakelijk. Een schijnexperiment onderscheidt zich van het werkelijke experiment slechts daarin, dat de ingreep waarvan het effect bestudeerd moet worden niet wordt uitgevoerd, respectievelijk de te onderzoeken stof niet wordt toegediend; al het overige experimentele randgebeuren vindt op de gebruikelijke wijze plaats.

Persoonlijk acht ik bij het ontwerpen van een proefopzet de hulp van een in medisch-biologische research geschoolde statisticus onontbeerlijk. Juist in de dierexperimentele research kan men zich reeds bij het ontwerpen van de proefopzet baseren op een statistisch proefschema (DE JONGE, 1963). Overtollig gebruik van proefdieren wordt hierdoor voorkomen.

Analyse, interpretatie en publikatie

Een wetenschappelijk verantwoorde analyse van experimenteel verkregen waarnemingen is in bijna alle gevallen slechts mogelijk met behulp van mathematische statistiek. Van elke onderzoeker moet inzicht verwacht worden in de grondslagen van de statistische methoden, niet zozeer om zelf de berekeningen te kunnen uitvoeren dan wel om tot een werkelijke dialoog met de statisticus te kunnen komen en om in staat te zijn tot een juiste interpretatie van de met behulp van statistische methoden verkregen uitspraken. Bij dit laatste wil ik drie kanttekeningen maken. Ten eerste is een flinke dosis gezond verstand meer waardevol dan de meest geavanceerde statistische techniek; ten tweede zal men steeds voor ogen moeten houden dat het verwerpen van de te toetsen hypothese (nulhypothese) op grond van een overschrijdingskans P kleiner dan of gelijk aan een – arbitrair – gekozen drempelwaarde niet betekent dat de alternatieve hypothese zonder meer juist moet zijn; ten derde wil ik erop wijzen dat aan de tegenwoordig nogal eens gebezigde uitspraak 'met behulp van een computer aangetoonde significante verschillen' geen bovennatuurlijke bewijskracht ontleend kan worden.

Voor publikatie van resultaten van experimenteel obstetrisch onderzoek staat een scala van tijdschriften en periodieken ter beschikking. Bij de keuze daarvan, alsook van de taal waarin het artikel geschreven wordt, zal men zich laten leiden door de aard van het onderzoek, het karakter van het tijdschrift en de lezerskring die men wenst te bereiken. Aan het beschikbaar zijn van een 'eigen' European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology mag daarbij niet worden voorbijgegaan.

Geachte toehoorders, het zal u duidelijk geworden zijn dat de experimentele obstetrische research tal van raakvlakken heeft met onder andere, de experimentele chirurgie, de fysiologie, de histologie, de pathologische anatomie, de biochemie en de medische fysica. Slechts in nauwe samenwerking met onderzoekers in deze gebieden, met behoud van ieders identiteit, is vruchtbaar wetenschappelijk onderzoek in de obstetrie mogelijk. In enkele gezamenlijke onderzoekprojecten en in de Board van het Laboratorium Experimentele Chirurgie heeft de samenwerking aan deze Faculteit reeds gestalte gekregen; in andere richtingen zal zij nog moeten worden uitgebouwd.

Het experimentele onderzoek in de obstetrie, waarvan ik U niet meer dan een enigszins systematisch opgezette doch niettemin vaagomlijnde schets heb mogen geven, vormt een boeiend facet van de driedelige taak van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek, die mij is opgedragen. Hoewel ik overtuigd ben dat een zekere mate van specialisatie in elk van deze drie onderdelen bij de huidige snelle ontwikkelingen onvermijdelijk en uit een oogpunt van rendement ook noodzakelijk is, meen ik toch dat het respecteren van de onderlinge verwevenheid van deze taken binnen de Universiteit, de beste garantie biedt voor een evenwichtige ontwikkeling van de obstetrie als onderdeel van de geneeskunst én als wetenschap.

Dames en Heren studenten in de geneeskunde, ik zal U in het onderwijs in de Obstetrie en Gynaecologie steeds weer wijzen op de wetenschappelijke basis van ons klinisch handelen. Ook als Uw toekomstige werkzaamheden volledig in de curatieve of preventieve geneeskunde, met of zonder obstetrie en gynaecologie, zullen liggen, zult U baat vinden bij het systematisch analyserend en synthetiserend denken, dat U zich door het evalueren van wetenschappelijk onderzoek kunt eigenmaken.

Thans moge ik Hare Majesteit de Koningin danken voor de bekrachtiging van mijn benoeming aan deze Universiteit.

Heren Leden van het Algemeen Bestuur, Dames en Heren van de Faculteitsraad, ik ben mij bewust van de verplichtingen die het als eerste bezetten van dit nieuw ingestelde lectoraat met zich brengt. Wilt ervan overtuigd zijn dat ik daaraan mijn volledige werkkracht zal geven.

Hooggeleerde Janssens, hoewel ik, – waarschijnlijk ten gevolge van een zekere erfelijke belasting – reeds voor ik U kende het besluit genomen had om gynaecoloog te worden, kan ik U toch als de peristatische factor aanwijzen, die mij bij dat besluit heeft doen blijven. U hebt mij, eerst als student door Uw enthousiaste en gedegen onderwijs en later, als assistent in opleiding en als stafid aan Uw afdeling, door Uw persoonlijk voorbeeld en begeleiding, toegerust met een solide klinische en wetenschappelijke basis en een voldoende ervaring om mijn specialisme op verantwoorde wijze te kunnen uitoefenen. Ik ben er trots op Uw leerling te zijn.

Hooggeleerde Stolte, de originele en kritische wijze waarop U zich met zoveel verschillende onderdelen van ons vak bezighoudt en daarin ook anderen betreft, heeft veel tot mijn wetenschappelijke vorming bijgedragen. Mede dankzij U kan ik hier thans staan.

Professor Donald Hutchinson, hoofd van de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van Magee-Womens Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, overleed nu twee maanden geleden na een langdurige en invaliderende ziekte. Veel van wat U in deze voordracht gehoord hebt, is de neerslag van zijn visie op en ervaring in de experimentele obstetrische research, zoals ik die in het jaar dat ik met hem heb mogen werken heb ervaren. Ik heb in hem een leermeester en een vriend verloren.

Hooggeleerde Drogendijk, beste Aat, met veel genoegen heb ik je vererende uitnodiging om mij samen met jou in te zetten voor de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, aanvaard. Je vele capaciteiten en je verkwikkende gevoel voor humor heb ik in de afgelopen acht jaar leren kennen en waarderen. Je kunt overtuigd zijn van mijn oprechte wil om onze reeds lang bestaande goede en vriendschappelijke samenwerking ook in de toekomst voort te zetten.

Dames en Heren Collegae van de Staf van de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, wij hebben de afgelopen tien maanden reeds intensief samengewerkt bij de behandeling van patiënten en de organisatie van het onderwijs. Met sommigen Uwer konden enkele research-programma's gestart worden. Laat onze samenwerking gekenmerkt blijven door een vruchtbare gevarieerdheid van meningen, open en eerlijke discussie en een volledige inzet voor de uitbouw van onze afdeling.

Lieve ouders, het vervult mij met vreugde ook jullie hier vanmiddag aanwezig te weten. De wijze waarop jij, vader, het beroep van vrouwen-arts, dat ons beiden zo na aan het hart ligt, nog steeds uitoefent zal altijd een voorbeeld voor mij blijven.

Lieve Frouwke, jouw bijdrage aan het feit dat ik hier sta is niet in woorden uit te drukken en ik weet dat je een poging daartoe ook niet zou waarderen. Hoewel de tijd die wij en de kinderen samen kunnen doorbrengen kwantitatief ook nu wel gering zal blijven, is het de kwaliteit ervan die aan ons werk een dimensie toevoegt.

Ik dank U voor Uw aandacht.

LITERATUUR

- Assali, N.S., *Biology of gestation, I en II*. Academic Press, New York en Londen (1968).
- Barcroft, J. en D.H. Barron, *Experimental 'chronic' lesions in the central nervous system of the sheep's foetus*. J. Physiol. 89, 55 (1937).
- Bekkum, D.W. van, *Het rendement van de medisch-biologische research*. Intermediair 34, 17 en 27 (1972).
- Braaksmā, J.T., *Drukregistratie in de niet zwangere uterus in vivo-onderzoek van een methode*. Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam (1970).
- Cohnstein, J. en N. Zuntz, *Untersuchungen über das Blut, den Kreislauf und die Athmung beim Säugetier-Fötus*. Pflügers Arch. ges. Physiol. 34, 173 (1884).
- Haan, J. de, *De snelle variaties in het foetale hartfrequentiepatroon*. Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam (1971).
- Hein, P.R., *De contractiliteit van de uterus tijdens de menstruele cyclus en na toediening van geslachtshormonen*. Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam (1972).
- Heymann, M.A. en A.M. Rudolph, *Effect of exteriorization of the sheep fetus on its cardiovascular function*. Circul. Res. 21, 741 (1967).
- Hutchinson, D.L., R.A. Bashore en D.W. Will, *Creatinine equilibrium between mother and nephrectomized primate fetus*. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 110, 395 (1962).
- Hutchinson, D.L., J.L. Westover en D.W. Will, *The destruction of the maternal and fetal pituitary glands in subhuman primates. Techniques and preliminary observations*. Amer. J. Obstet. Gynec. 83, 857 (1962).
- Jonge, H. de, *Inleiding tot de medische statistiek. I en II*. Ned. Inst. Praev. Geneesk., Leiden (1963).
- Lever, J., *Is experimenteren met levende dieren geoorloofd?* Geloof en Wetenschap (1967).
- Liggins, G.C., P.C. Kennedy en L.W. Holm, *Failure of initiation of parturition after electrocoagulation of the pituitary of the fetal lamb*. Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 1080 (1967).
- Martin, C.B. en E.M. Ramsey, *Gross anatomy of the placenta of rhesus monkeys*. Obstet. Gynec. 36, 167 (1970).
- Meschia, G., A.S. Wolkoff en D.H. Barron, *The oxygen, carbon dioxide, hydrogen ion concentration in the arterial and venous uterine bloods of pregnant sheep*. Quart. J. exp. Physiol. 44, 333 (1959).
- Meschia, G., J.R. Cotter, C.S. Breathnach en D.H. Barron, *The hemoglobin, oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion concentrations in the umbilical bloods of sheep and goats as sampled via indwelling plastic catheters*. Quart. J. Exp. Physiol. 50, 185 (1965).
- Myers, R.E., D.E. Hill, A.B. Holt, R.E. Scott, E.D. Mellits en D.B. Cheek, *Fetal growth retardation produced by experimental placental insufficiency in the rhesus monkey*. Biol. Neonate 18, 379 (1971).
- Nixon, D.A., *Experimental techniques in fetal and placental physiology*. in: *The mammalian fetus in vitro*. Ed. C.R. Austin, p. 91 e.v., Chapman en Hall, Londen (1973).
- Parshall, C.J. en A.M. Silverstein, *Surgical approaches to the study of fetal immunology in primate animals*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 162, 254 (1969).
- Reynolds, S.R.M., W.M. Paul en A.St.G. Huggett, *Physiological study of the monkey fetus in-utero: a procedure for blood pressure recording, blood sampling and injection of the fetus under normal conditions*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 95, 256 (1954).
- Troostwijk, A.L., *Echoscopie in de jonge zwangerschap*. Proefschrift, Vrije Universiteit, Amsterdam (1972).
- Wallenburg, H.C.S. en D.L. Hutchinson, *Hormonal studies in an experimental model of placental infarction in Macaca Mulatta*. Europ. Surg. Res. 4, 367 (1972).

De afbeeldingen werden vervaardigd door de Audiovisuele Dienst van de Medische Faculteit van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.