

Prof.dr. A.B. te Pas

De equilibrist



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

De equilibrist

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. A.B. te Pas

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar van de
Leerstoel Kindergeneeskunde,
in het bijzonder “perinatale transitie en neonatale reanimatie”
aan de Universiteit Leiden
op 11 februari 2019.



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Vol trots en dankbaarheid sta ik voor u om met deze oratie mijn benoeming tot hoogleraar kindergeneeskunde met de leeropdracht “perinatale transitie en neonatale reanimatie” officieel aan te vangen. De neonatologie, het specialisme waarbij zorggedragen wordt voor ernstig zieke pasgeborenen en te vroeg geboren, is een prachtig, uitdagend en een mij zeer dierbaar specialisme. Niet alleen omdat aan ons de zorg voor bijzonder broze, prille levens is toevertrouwd, maar ook omdat we te maken hebben met heel kwetsbare ouders. Zij verheugden zich maandenlang op het magische moment van de geboorte van hun kind. Als wij nodig zijn, verandert hun wereld vol blijde verwachting plots in een bange wereld van zorg om de toekomst van hun kind. Als wij nodig zijn, betekent dit dat ouders hun kind aan ons, onbekenden, moeten overdragen, uit handen moeten geven. En dat terwijl iedere ouder weet dat je je net geboren kindje het liefst tegen je aan wilt drukken en het wilt beschermen tegen de buitenwereld. Dit is wat de neonatologie tot zo’n bijzonder specialisme maakt. Maar als onze zorg succesvol is, toont het direct de pracht van onze professie.

Het beroep van de neonatoloog lijkt in zijn diepste essentie veel op dat van een evenwichtskunstenaar, een equilibrist. Ons therapeutisch handelen is een constante, subtiele balansoefening die erop gericht is ernstig zieke pasgeborenen of te vroeg geboren op het koord te houden. Of het nu om zuurstoftoediening gaat, beademing of medicatie; net te veel maar ook net te weinig kan het verschil maken. Dagelijks zijn we als team met deze balansoefening bezig. Het is een kunst om binnen zeer smalle therapeutische marges de meest optimale, effectieve behandeling te bieden. Het handelen binnen deze smalle marges maar ook de exploratie daarvan via onderzoek, zie ik als een grote uitdaging met een zeer belangrijk doel: de overlevingskansen maximaliseren en de risico’s op schade minimaliseren.

De neonatologie is een relatief jong specialisme. De eerste neonatale intensive care units (de NICU’s) ontstonden in de jaren vijftig van de vorige eeuw, maar de werkelijke progressie in de neonatologie is in de laatste vijftientig jaar geboekt. Wetenschappelijk onderzoek en technologische innovaties hebben zich met name gericht op verbetering van de zorg op de NICU’s. Hierdoor zijn de overlevingskansen van neonaten sterk verbeterd. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar perinatale transitie en neonatale reanimatie. In het laatste decennium is echter het bewustzijn ontstaan dat de perinatale transitie een zeer kritieke fase is en ons handelen bij opvang of neonatale reanimatie schade kan opleveren.¹ Daarom is nader onderzoek, met inbegrip van klinische studies, nodig om de juiste zorg te kunnen bieden.

Met mijn leeropdracht betreed ik dus een vrijwel onontgonnen terrein waar nog veel winst te behalen valt in termen van overlevingskansen en in termen van het verminderen van risico’s op blijvende schade bij neonaten. Ik ben het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC daarom zeer erkentelijk dat zij hierin een voortrekkersrol durven spelen door deze leerstoel te creëren en mij het vertrouwen hebben geschonken deze te bekleden. Met deze leerstoel wil ik de huidige onderzoekslijn bestendigen en uitbreiden om zo de start van een zeer pril leven zo goed mogelijk te waarborgen, niet alleen voor het kind zelf maar ook voor de ouders die zich zo verheugden op een gelukkige toekomst met een gezond kind.

Graag wil ik u in deze rede vertellen hoe ik de invulling van de therapeutische balansoefening die deze leeropdracht met zich meebrengt, voor mij zie. Daarbij zal een keur aan onderwerpen de revue passeren zoals twee doorbraken in wetenschappelijk, klinisch onderzoek, de importantie van dieronderzoek, het vraagstuk rondom het retrospectief consent, nieuwe technologieën, educatie en onderwijs. Ook de fonkelnieuwe *single room care* op de Leidse afdeling Neonatologie komt aan bod. Ja, daar waren mijn collega’s al een beetje bang voor, maar ook daarop

heb ik een visie die ik graag met u deel. En tot slot dromen we nog even weg over de ideale vorm van opvang in de toekomst. Maar nu zal ik eerst, met het oog op de niet in dit vakgebied ingewijde luisteraars, de termen van de leeropdracht ‘perinatale transitie’ en ‘neonatale reanimatie’ kort toelichten.

Perinatale transitie en neonatale reanimatie

Voordat een foetus buiten de baarmoeder kan overleven, moet deze enorme fysiologische veranderingen ondergaan, deze overgang noemen wij de *perinatale transitie*. In feite is dit de grootste en meest abrupte fysiologische verandering die ieder van ons ooit zal meemaken: de geboorte is het moment waarop je bevorderd wordt van foetus tot neonaat, wat letterlijk ‘nieuwgeborene’ betekent.

4

Met name de longen en het hart maken een belangrijke transitie door. Bij de geboorte zal de neonaat met een aantal flinke ademteugen de longen van vocht vrijmaken en deze zo luchthoudend maken.² De doorbloeding van de longen neemt hierdoor enorm toe, waardoor deze kunnen zorgdragen voor de gaswisseling.² Dit is voor ouders het welbekende moment dat zij hun baby voor het eerst horen huilen. Omdat de neonaat dan niet meer afhankelijk is van de gaswisseling via de moederkoek, kan de navelstreng worden doorgesneden, het zogenaamde afnavelen. Los van de moederkoek, moet vervolgens het hart zich nog instellen op een drastische verandering in de bloedsomloop.³

Het merendeel van de perinatale transities verloopt tamelijk vlekkeloos. Toch lukt het, van alle neonaten die dagelijks geboren worden, zo’n tien procent niet om zelfstandig door deze fase heen te komen.⁴ De hulp die wij dan bieden om de ademhaling en bloedsomloop op gang te krijgen, noemen we *stabilisatie* of, in levensbedreigende situaties, *reanimatie*. De voornaamste redenen voor stabilisatie en reanimatie zijn vroeggeboorte en asfyxie, zuurstoftekort rondom de geboorte.

Te vroeg geboren, prematuren, hebben het doorgaans bijzonder moeilijk bij de transitie. In Nederland worden er jaarlijks circa 12.000 neonaten te vroeg geboren, wereldwijd zo’n 15 miljoen.⁵ We spreken van vroeggeboorte als de baby eerder dan 37 weken geboren wordt, en van extreme vroeggeboorte als het eerder dan 32 weken ter wereld komt. Deze extreem vroeggeborenen zijn doorgaans niet in staat om de transitie zelfstandig door te maken omdat hun organen onrijp zijn. Dit impliceert dat zij, om te overleven, vanaf de geboorte afhankelijk zijn van intensieve specialistische hulp en zorg op de NICU. Bij overleving bestaat het risico op levenslange gezondheidsproblemen of de ontwikkeling van handicaps op latere leeftijd. Het is daarom van groot belang om interventies bij problematische perinatale transities te verbeteren.

Gelukkig hebben we het laatste decennium grote vooruitgang geboekt op dit terrein via wetenschappelijk onderzoek. Twee wetenschappelijke doorbraken zal ik nu uitlichten met mijn ambities voor verder onderzoek.

Twee wetenschappelijke doorbraken

Om de behandeling van neonaten die niet zelfstandig door de transitie komen te optimaliseren, wordt wetenschappelijke kennis vergaard met dierexperimenteel onderzoek. Succesvolle bevindingen worden vervolgens vertaald naar de kliniek, waar klinisch bewijs voor onze hypotheses wordt gezocht. De klinische bevindingen roepen op hun beurt nieuwe vragen op die we dan weer met dierexperimenteel onderzoek proberen op te lossen.

Met deze bi-directionele onderzoeksaanpak is al veel bereikt. Deze heeft geleid tot belangrijke nieuwe inzichten in de fysiologische mechanismen en processen bij de transitie, die hun vruchten afwerpen bij de opvang van pasgeborenen en veranderingen in de kliniek met zich mee brachten. Recentelijk hebben we twee belangrijke ontdekkingen gedaan die de opvang van neonaten in nood aanmerkelijk zouden kunnen verbete-

ren. Het betreft hier ten eerste de functie van de stembanden tijdens de transitie en ten tweede de opvang en stabilisatie aan de navelstreng.

De functie van de stembanden bij de transitie

De meeste prematuren hebben hulp nodig om de ademhaling goed op gang te krijgen. Met een beademingsapparaat waarmee we de ademhaling in feite overnemen, geven we voorzichtig ademteugen via een masker dat over de neus en mond wordt geplaatst. Omdat we inmiddels weten dat de longen bij geboorte zeer kwetsbaar zijn, weten we dat het geven van deze maskerbeademing zeer nauw luistert: te veel maar ook te weinig beademing en zuurstoftoediening kan tot long- en hersenschade leiden.

Terwijl we zochten naar manieren om deze balansoefening te optimaliseren, ontdekten we dat, anders dan werd aangenomen, de meeste vroeggeborenen weldegelijk ademhalingspogingen doen.⁶⁻⁹ Deze zijn echter vaak zo zwak dat ze met het blote oog nauwelijks waarneembaar zijn. Tevens ontdekten we dat de stembanden een belangrijke rol spelen bij de transitie, een rol die tot nu toe over het hoofd was gezien.

De stembanden van de foetus zijn voor de geboorte gesloten en gaan soms kortdurend open tijdens ademhalingsbewegingen. Gebleken is dat gedurende de eerste minuten na de geboorte de stembanden van prematuren gesloten blijven, totdat de ademhaling op gang is gekomen.¹⁰ Doordat de stembanden gesloten zijn, kunnen de longen niet belucht worden met beademing, tenzij de stembanden kortdurend opengaan bij een spontane ademteug.^{8,11,12} Hieruit blijkt dat ook de stembanden een cruciale transitie ondergaan waardoor we onze visie over beademing van te vroeg geboren moeten herzien.⁴

Het betekent namelijk dat de medische interventie niet zozeer gericht moet zijn op het *overnemen* van de ademhaling met beademing, maar op het *stimuleren* en *ondersteunen* van de spontane – en vaak dus nauwelijks waarneembare – ademhaling

waarbij de stembanden zich vanzelf openen zodat de longen belucht kunnen worden.^{4,13} Op deze manier kan maskerbeademing effectiever worden gemaakt en zijn we bovendien minder genoodzaakt om over te gaan tot het laatste redmiddel: intubatie, een meer belastende en risicovoller vorm van beademing waarbij een beademingsbuisje in de longen wordt geplaatst en de stembanden worden gepasseerd.^{4,13}

Het LUMC kan al bogen op mooie onderzoeksresultaten waaruit blijkt dat verschillende methoden om de eigen ademhaling te *stimuleren* zeer effectief zijn.¹⁴⁻¹⁷ De vervolgstap in het onderzoek zal zijn de beste strategie te ontwikkelen om de spontane ademhaling te *ondersteunen*.¹³ Dit zal vervolgens uitmonden in een onderzoek waarin wordt gezocht naar de meest uitgebalanceerde combinatie van methoden van stimulatie en ondersteuning van de spontane ademhaling.

Deze aanpak zou een enorme *gamechanger* kunnen zijn, omdat de verwachting is dat op deze wijze de te vroeg geboren op een veel effectievere manier door de transitie geholpen kunnen worden in vergelijking met de huidige interventiemethode.

Stabilisatie aan de navelstreng

De tweede doorbraak, een prachtig voorbeeld van translationeel, bi-directioneel onderzoek waarbij meerdere disciplines samenwerkten, is de opvang en stabilisatie aan de navelstreng. Bij een gezonde baby wordt de navelstreng pas na een paar minuten doorgesneden, omdat dit tot een hoger bloedgehalte leidt direct na geboorte en tot minder ijzergebrek op latere leeftijd.¹⁸ Bij een problematische transitie wordt de baby echter met spoed afgenaveld, om de reanimatie of stabilisatie op de reanimatietafel zo snel mogelijk te starten.

Uit dierexperimenteel onderzoek bleek echter dat bij een problematische transitie de pasgeborene op een natuurlijke manier stabiel blijft, als gewacht wordt met afnavelen tot de longen luchthoudend zijn gemaakt met beademing.^{19,20} Net als bij gezonde baby's kan de doorbloeding van de longen dan

goed op gang komen. Niet alleen het zuurstofgehalte in het bloed verbetert daardoor maar ook de bloedsomloop blijft stabiel.^{19,20} Sterker nog, de bloedsomloop blijft zelfs stabiel na het afnavelen, omdat deze minder afhankelijk wordt van de bloedsomloop vanuit de moederkoek.^{19,20} Met andere woorden: deze bevindingen uit het dieronderzoek deden vermoeden dat het beter is ook humane prematuren niet onmiddellijk af te navelen, maar te stabiliseren en te reanimeren *aan de navelstreng*, zodat kan worden ingespeeld op natuurlijke fysiologische processen bij de transitie.

Dit plaatste ons echter voor een praktisch probleem in de kliniek. De reanimatietafels waren namelijk niet gebouwd op het verrichten van levensreddende zorg zonder de navelstreng door te knippen. Daarom is er, in nauwe samenwerking met de afdeling Klinische Technologie en de afdeling Verloskunde een nieuwe reanimatietafel ontworpen die dit probleem ondervangt. Binnen een tijdsbestek van twee jaar zijn we van een kartonnen model gekomen tot een volwaardig prototype: de *Concord* genaamd, wat ‘met navelstreng’ betekent.²¹ Een sterk staaltje werk. De *Concord*tafel kan, dankzij het opstarten van het bedrijf *Concord Neonatal BV*, voor alle centra neonatologie in Nederland beschikbaar komen. Inmiddels bestaat er ook in het buitenland grote belangstelling voor de *Concord*tafel.

Toen het praktische probleem opgelost was, realiseerden we ons dat de *Concord*tafel ook nog een cultuuromslag vergde op de werkvloer. De teams van de neonatologie, de verloskunde, en, bij keizersneden, ook de OK, kwamen met de komst van de *Concord* immers in één werkveld te staan en moesten nauw gaan samenwerken.²¹ Dit is in het LUMC buitengewoon soepel en succesvol verlopen. Ook in het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam kon deze werkwijze op enthousiasme rekenen: als bleek dat een pasgeborene was geloot voor opvang op de *Concord*tafel, gaven kinderartsen en obstetrici elkaar een *high five*.

Inmiddels laat de eerste klinische studie met prematuren exact dezelfde positieve effecten zien op het zuurstofgehalte en de

bloedsomloop als de dieronderzoeken, wanneer gewacht wordt met afnavelen tot de longen luchthoudend zijn.²² Dat resultaten uit dierexperimenteel onderzoek en klinisch onderzoek precies een-op-een lopen, daar durft een onderzoeker alleen maar van te dromen. Dit overtuigt ons er dus van dat we op de goede weg zijn en deze werkwijze verder kunnen gaan uitrollen. Een neveneffect van de *Concord* dat mij zeer aan het hart gaat, en dat ik daarom niet onbenoemd wil laten, is dat met opvang aan de navelstreng ook onmiddellijk contact tussen moeder en kind mogelijk is. Ik vond het indrukwekkend toen ik dit bij het gebruik van de *Concord* voor het eerst meemaakte.

Onlangs is in het LUMC een grote nationale studie gestart waaraan alle tien de neonatale centra in Nederland gaan deelnemen en waarmee we definitief hopen aan te tonen dat stabiliseren aan de navelstreng de opvang van te vroeg geboren en in belangrijke mate verbetert.

De ambitie is om opvang aan de navelstreng ook klinisch te onderzoeken bij pasgeborenen die om een andere reden dan vroeggeboorte, niet zelfstandig door de transitie heen komen. Vooral pasgeborenen met *perinatale asfyxie*, die door zuurstoftekort in slechte conditie ter wereld komen, kunnen naar verwachting profiteren van opvang aan de navelstreng.²³ Hetzelfde geldt voor pasgeborenen met een *hernia diaphragmatica*, een aangeboren gat in het middenrif, hetgeen resulteert in ademhalingsmoeilijkheden bij de geboorte.²⁴ Dierexperimenteel onderzoek heeft al aangetoond dat er voor beide patiëntgroepen winst te behalen valt. De verwachtingen zijn dan ook hooggespannen nu binnenkort in het expertisecentrum van het Erasmus Medisch Centrum voor pasgeborenen met een *hernia diaphragmatica*, een studie van start gaat naar opvang aan de navelstreng met de *Concord*tafel.

De importantie van dieronderzoek

De zojuist besproken wetenschappelijke doorbraken zijn te danken aan dieronderzoek. Zoals algemeen bekend onder

medici houdt *evidence-based medicine* in dat artsen hun interventies baseren op het best beschikbare bewijs, om zo de meest effectieve therapie toe te passen.

Het probleem hierbij is echter dat in de medische wetenschap het door onderzoek beschikbaar gekomen bewijs piramidaal gewaardeerd wordt: gegevens verkregen uit een gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek of meta-analyses worden als het hoogste, zuiverste bewijs aangemerkt en gegevens verkregen uit dierexperimenteel onderzoek als het laagste, zwakste bewijs.²⁵ Als klinisch bewijs ontbreekt, wordt wetenschappelijk bewijs uit dierstudies vaak niet meegenomen bij het ontwikkelen van richtlijnen. Mijns inziens ten onrechte. In tegenstelling tot opinies, die op onbewezen aannames, dogma's of traditie berusten, leiden zowel dieronderzoek als klinische studies immers tot wetenschappelijk kennis en bewijs. En wetenschappelijke kennis behoort ten grondslag te liggen aan ons handelen.²⁵

Een voorwaarde is natuurlijk wel dat de gebruikte diermodellen goed vergelijkbaar zijn met de humane pasgeborenen. In de neonatologie is dat het geval. Onderzoek met pasgeboren konijnen en lammeren, zijn lang gevestigde diermodellen waarvan bewezen is dat (patho)fysiologische veranderingen van de longen, bloedsomloop en hersenen zeer goed zijn te vertalen naar de humane pasgeborene.²⁵ De echt grote vooruitgangen in de neonatologie hebben we te danken aan deze diermodellen. Zo is via dierexperimenteel onderzoek ontdekt dat door toediening van antenatale steroïden²⁶ en surfactant^{27,28} de overlevingskansen van humane pasgeborenen aanzienlijk toenamen.

Dierstudies behoren in mijn visie bovendien de basis te vormen van klinische studies. Immers, hoe overtuigender de uitkomsten van dieronderzoek zijn, hoe groter de kans op een succesvol gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek. Gegevens verkregen uit dierexperimenteel onderzoek moeten dus niet als 'laag en zwak bewijs' worden weggezet, maar als een hooggewaardeerde, onmisbare schakel in het bi-directione-

le onderzoek gewaardeerd te worden in ons streven de neonatologie via klinische studies naar een hoger plan te tillen.

Het dieronderzoek naar de perinatale transitie is inmiddels behoorlijk geavanceerd en als klinisch wetenschapper ben ik zeer dankbaar dat ik zo nauw mag samenwerken met fysiologen en natuurkundigen die twee voor de neonatologie unieke diermodellen ontwikkeld hebben. Het eerste betreft het dieronderzoek met de synchrotron, een deeltjesversneller die speciale röntgenstralen opwekt waarmee bijvoorbeeld longen, bloedsomloop en stembanden van te vroeg geboren konijnen in beeld gebracht kunnen worden.^{10,29,30} Dit maakt het mogelijk tot in detail te bekijken en te meten wat er gebeurt met bepaalde fysiologische processen tijdens de transitie en welk effect een interventie teweegbrengt. Het tweede diermodel betreft onderzoek waarbij meetinstrumenten in nog ongebooren lammeren geplaatst worden om alle fysiologische veranderingen te bestuderen en het effect van interventies tijdens de transitie te meten.^{19,20}

Deze twee diermodellen zijn complementair: wat we met het ene model niet kunnen meten, meten we met het andere. De bi-directionele onderzoeksaanpak met deze diermodellen is zeer succesvol gebleken en heeft – en met wat ik nu ga zeggen wil ik nogmaals het belang en de waarde van dieronderzoek onderstrepen – al meerdere lang gekoesterde, niet bewezen aannames en dogma's over mechanismen van de transitie teniet gedaan en tot nieuwe interventies geleid.

Voor de duidelijkheid wil ik opmerken dat ik geen voorstander ben van een directe vertaling van gegevens uit dieronderzoek naar grote klinische studies. De bevindingen uit dieronderzoek kunnen het best via een tussenstap geverifieerd worden bij humane pasgeborenen. Die tussenstap, waar de afdeling Neonatologie van het LUMC inmiddels bekend om staat, houdt in dat een speciaal ontwikkelde reanimatiemonitor fysiologische parameters van de pasgeborene tijdens de geboorte registreert.^{31,32} Deze metingen gebeuren uiteraard op een veilige,

non-invasieve manier en verstoren de pasgeborene niet. De gegevens die we met deze monitor verzamelen, leveren veel klinische informatie op die samen met de gegevens uit dieronderzoek het wetenschappelijk fundament vormen van een goed doordacht studieprotocol voor grote nationale en internationale klinische studies.

Gelet hierop mogen mijns inziens kritische kanttekeningen geplaatst worden bij de huidige onderwaardering van dieronderzoek in de perinatale transitie en neonatale reanimatie: dieronderzoek zou samen met klinische informatie die via de tussenstap is verkregen, het wetenschappelijk fundament moeten zijn bij opzetten van grote klinische studies en dieronderzoek zou leidend moeten zijn bij het opstellen van richtlijnen wanneer klinisch onderzoek ontbreekt. Hoe wetenschappelijk verantwoord is het immers om te interveniëren op basis van richtlijnen die zijn gebaseerd op onbewezen aannames of dogma's?

Klinisch onderzoek en ouderlijk consent

Zoals ik in de inleiding al zei, is er nog weinig klinisch onderzoek gedaan naar perinatale transitie en neonatale reanimatie, waarschijnlijk omdat het verrichten van klinische studies bij deze groep pasgeborenen moeilijk ligt. Dat komt doordat voor deelname van een kind aan wetenschappelijk onderzoek altijd vooraf toestemming van de ouders nodig is. Dit heet *prospectief consent*. Het probleem bij klinisch onderzoek naar de perinatale transitie en neonatale reanimatie is, dat voor het vragen van prospectief consent de tijd kan ontbreken, omdat de pasgeborene zich in een levensbedreigende situatie bevindt.

Wanneer er wel tijd is om vooraf toestemming te vragen, kan het vanuit ethisch oogpunt eveneens als ongepast worden ervaren de ouders te benaderen omdat zij op dat moment buitengewoon veel emotionele en fysieke stress ervaren door het plotselinge besef dat hun kindje hoogstwaarschijnlijk te vroeg geboren gaat worden.³³⁻³⁵ Het vragen van *retrospectief consent*,

toestemming achteraf, wordt echter ook als ethisch ongepast ervaren. Voor de wetenschappelijke vooruitgang van de neonatologie, waarin klinisch bewijs als het hoogste en zuiverste bewijs wordt aangemerkt, levert dit een klassieke *catch-22*-situatie op die degelijk klinisch onderzoek vrijwel onmogelijk zou maken.^{33,36}

Deze *catch 22* wordt in nationale en internationale wet- en regelgeving voor medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen echter onderkend en ondervangen door retrospectief consent in uitzonderingssituaties toe te staan.³⁷⁻⁴⁰ Dit is vanzelfsprekend met uiterst strenge voorwaarden omkleed. Zo moet de patiënt in een noodsituatie verkeren, moet de behandeling ten goede komen aan de patiënt en moet er sprake zijn van een minimaal risico en een minimale belasting in vergelijking met de standaardbehandeling.³⁶

Ondanks het feit dat onze wetgeving voorziet in retrospectief consent bij klinisch medisch-wetenschappelijk onderzoek, in ons geval pasgeborenen, blijft retrospectief consent, niet alleen nationaal maar ook wereldwijd, onderwerp van discussie onder collega's.⁴¹ Als afdeling Neonatologie van het LUMC nemen wij deze discussie serieus. Immers, in onze studies zijn wij veelal afhankelijk van retrospectief consent en we vinden het dan ook onze verantwoordelijkheid om helderheid te scheppen over dit probleem. De overtuiging dat met medisch-wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de perinatale transitie en neonatale reanimatie de opvang van deze pasgeborenen in hoge mate verbeterd kan worden, moet immers ook duidelijk aan aanstaande ouders worden overgebracht.

Daarom is er, in samenwerking met de sectie Ethiek en Recht van het LUMC, een promovendus aangesteld die onder meer onderzoek doet gericht op de vraag hoe ouders het hebben ervaren dat hun baby deelnam aan een studie terwijl zij pas achteraf benaderd zijn voor toestemming. Dit onderzoek is nog niet afgerond, maar wel wordt al duidelijk dat het een belangrijke meerwaarde kan hebben om bij het ontwikkelen van stu-

die protocollen waarin retrospectief consent nodig is, ouders te betrekken die dit hebben meegemaakt. Ook wordt gezocht naar wegen om maatschappelijk bewustzijn te creëren, met name bij toekomstige ouders, over het belang van medisch-wetenschappelijk onderzoek bij pasgeborenen ter verbetering van de zorg.

Educatie en training

Niet alleen via onderzoek, maar ook door universitaire educatie en training streven academische ziekenhuizen naar verbeteringen in de zorg van neonaten. In het Leidse curriculum van de studie Geneeskunde en de opleiding Kindergeneeskunde heeft het onderwerp ‘perinatale transitie en neonatale reanimatie’ sinds 2014 een plaats gekregen. Elke keer als ik hierover college geef kan ik vaststellen dat de Leidse geneeskundestudent een kritische denker is en word ik goed scherp gehouden met moeilijke vragen. Uit alle educatie en training die het LUMC over dit onderwerp aanbiedt, wil ik twee leervormen uitlichten die de opleiding Kindergeneeskunde op dit vlak uniek maakt.

Ten eerste is in de neonatale reanimatietraining van onze opleiding Kindergeneeskunde het onderdeel maskertechniek opgenomen. Een adequate beheersing van het geven van maskerbeademing vormt de hoeksteen van een effectieve stabilisatie en reanimatie. We hebben aangetoond dat dit geen sinecure is en dat inadequate maskerbeademing geen goed doet aan de subtiele balansoefening die we trachten uit te voeren.^{6,42} Gelet hierop is in 2011 in samenwerking met het bedrijf *Advanced Life Diagnostics* een zogeheten ‘reanimatiemonitor’ ontwikkeld, die tijdens de training direct feedback geeft op de vraag hoe effectief en adequaat de maskertechniek van de zorgverlener is.³² Gelet op het leerrendement en de noodzaak van een adequate maskertechniek is het aanbevelingswaardig deze training in landelijke neonatale reanimatiecursussen te integreren.⁴³

Ten tweede hebben we op de NICU van het LUMC wekelijkse *audits* ingevoerd. Dit houdt in dat we ons eigen handelen bij de opvang van pasgeborenen via de reanimatiemonitor op beeld

vastleggen en deze beelden op vaste momenten met het hele team terugkijken.⁴⁴ We geven elkaar dan *blame and shame free* feedback op ons handelen in een acute situatie. Hier kunnen we allemaal van leren in termen van educatie, informatie en zorgverbetering. Zo wisselen we op die momenten bijvoorbeeld van gedachten over de wijze waarop we technische interventies kunnen verbeteren om de te volgen richtlijnen optimaal te implementeren. Recentelijk hebben we na onderzoek aangetoond dat deze werkwijze een zeer positief effect heeft op de kwaliteit van opvang en verslaglegging.⁴⁵ Dit onderstreept het belang van professionalisering door collegiaal leren.

Nu ik in deze rede toch op de NICU van het LUMC ben aanbeland, blijf ik daar nog even om de *single room care* onder uw aandacht te brengen.

Single room care

Pasgeborenen die in een kritische toestand verkeren, komen op de NICU terecht. Tot voor kort lagen zij samen op een zaal. Na een flinke verbouwing is onze unit omgetoverd tot een afdeling met *single room care* wat inhoudt dat iedere pasgeborene een eigen kamer heeft. Het valt bijna niet uit te leggen hoezeer de hiermee geboden privacy door ouders wordt gewaardeerd. *Single room care*, ook wel gelijkgesteld aan het concept ‘gezinsgerichte zorg’, geeft ouders de mogelijkheid dag en nacht bij hun pasgeboren kind te zijn, een rol te spelen in de dagelijkse verzorging en in rust met zorgverleners te kunnen spreken over de medische conditie en behandeling van hun kind. Overigens was voor ons verpleegkundig en medisch team de werkwijze van gezinsgerichte zorg niet nieuw: wij stonden en staan al jarenlang garant voor gezinsgerichte zorg en hechten daar veel waarde aan. Ik ben voor de gezinnen dan ook oprecht blij met de *single room care*.

Waar we ons naar mijn mening echter op verkeken hebben, is de werklast en de werkdruk die *single room care* voor het verpleegkundig team met zich meebrengt. In tegenstelling tot

voorheen, toen meerdere neonaten op een zaal lagen, kunnen verpleegkundigen niet langer in een oogopslag de toestand van meerdere pasgeborenen tegelijkertijd controleren. In die situatie was het voor de verpleegkundigen ook makkelijker om in drukke tijden elkaar kortdurend uit de brand te helpen en zorgtaken over te nemen. Ik vind het dan ook zorgelijk dat de *single room care* geleid heeft tot een bijzonder hoge werkdruk bij het verpleegkundig team. Het kost hen namelijk veel inspanning om in deze nieuwe situatie op hetzelfde kwalitatief hoge niveau als voorheen gezinsgerichte zorg te bieden. De gouden oplossing bij *single room care*, zou een-op-een verpleging zijn, dus één verpleegkundige per pasgeborene. Deze oplossing is echter heel kostbaar en bovendien moeilijk realiseerbaar gelet op het huidige tekort aan verplegend personeel in de gezondheidszorg.

Daarom blijft het zaak naar andere oplossingen te zoeken om de werkdruk van de verpleging te verminderen en tegelijkertijd de gezondheid van pasgeborenen optimaal in balans te houden. Nieuwe technologieën kunnen hier een uitkomst bieden.

Nieuwe technologieën

De komst van nieuwe technologieën, al dan niet in combinatie met kunstmatige intelligentie, hebben de laatste twintig jaar veel handmatig werk op de NICU overbodig gemaakt en de zorg verbeterd. Anders gezegd, de inzet van nieuwe technologieën is een perfect middel om niet alleen de werkdruk te verlagen, maar ook om binnen zeer smalle therapeutische marges de meest uitgebalanceerde, effectieve behandeling te bieden aan pasgeborenen.

Een bekend voorbeeld hiervan is de wereldwijd gebruikte servo-gecontroleerde couveuse, die de temperatuur in de couveuse automatisch regelt. Ook beademingsapparatuur wordt steeds geavanceerder door ingebouwde software, die algoritmes bevatten om heel nauwkeurig de juiste mate van beademing van de pasgeborene te bepalen.

Een prachtige nieuwe technologie die veel subtieler is dan handmatige zorg, is de automatische zuurstoftitratie bij hypoxie. Bij hypoxie is het zuurstofgehalte in het bloed te laag. Veel vroeggeborenen kampen met dit verschijnsel, dat ook nog eens vaak achter elkaar kan optreden.⁴⁶ Verpleegkundigen moesten dan met spoed handmatig extra zuurstof toedienen en, als het zuurstofgehalte weer op peil was, de zuurstoftoediening voorzichtig, handmatig afbouwen om hyperoxie, te veel zuurstof in het bloed, te voorkomen.⁴⁷ Zowel hypoxie als hyperoxie zijn bewezen schadelijk voor prematuren.⁴⁸

Op de NICU in het LUMC hebben we met onderzoek aangetoond dat door automatische zuurstoftitratie vroeggeborenen vaker en langer het juiste zuurstofgehalte in het bloed behouden.⁴⁹ Daarom laten we op onze NICU, als een van de eerste klinieken ter wereld, alle zieke pasgeborenen profiteren van deze nieuwe technologie. Automatisering levert hier een winst situatie op: het vermindert de werkdruk en faciliteert de meest uitgebalanceerde zorg binnen een zeer smalle, therapeutische marge.

Hetzelfde geldt voor een nieuwe technologie die bij apneu kan worden ingezet. Apneu doet zich frequent voor bij vroeggeborenen omdat deze, door een onrijp ademhalingscentrum, als het ware vergeten adem te halen.⁵⁰ De verpleegkundige zal dan, naast het geven zuurstof, de ademhaling moeten stimuleren door bijvoorbeeld zachtjes over de huid te wrijven. Deze manuele stimulatie kan overgenomen worden door een trilmechaniekje dat bij een dreigende apneu automatisch – en dus sneller – ingrijpt.⁵¹ Dieronderzoek naar deze geautomatiseerde werkwijze is succesvol afgerond en de hoop is volgend jaar het eerste prototype klinisch te testen.

Inmiddels is ook het tijdperk aangebroken van onderzoek waarbij kunstmatige intelligentie wordt gebruikt waarmee op grond van alle meetgegevens en data – oftewel *big data* – algoritmes worden ontwikkeld die een aankomend gezondheidsincident kunnen voorspellen van welke aard dan ook,

hypoxie, apneu, infectie, enzovoorts. Dit zou de mogelijkheid bieden tijdig in te grijpen zodat voorkomen kan worden dat de gezondheidstoestand van de pasgeborene uit balans raakt en buiten de gewenste therapeutische bandbreedte terecht komt.

Overigens hoeft technologie niet buitengewoon geavanceerd of complex te zijn om grote gezondheidseffecten te sorteren. Recentelijk hebben we, in samenwerking met de afdeling Kindercardiologie van het LUMC, een groot onderzoek afgerond waarbij alle verloskundigen in de regio Leiden, Haarlem en Amsterdam zijn voorzien van een saturatiemeter, een apparaatje dat op eenvoudige wijze het zuurstofgehalte in het bloed meet. Dit bleek een uiterst eenvoudige methode om potentieel levensbedreigende aandoeningen, zoals hartafwijkingen, infecties of longproblemen, in een vroeg stadium te detecteren, waardoor kan worden ingegrepen voordat ernstige symptomen ontstaan.⁵² Met deze simpele technologie is de gezondheid van pasgeborenen in de thuissituatie veel beter te monitoren.

Toch is bij al dit optimisme een woord van voorzichtigheid geboden. Moeder natuur is zeer complex en het zal een grote uitdaging zijn om bij de ontwikkeling van technologieën deze complexiteit het hoofd te bieden. Daarnaast betekent de inzet van nieuwe technologieën ook dat van zorgverleners nieuwe vaardigheden worden vereist: zij moeten de technologie kunnen bedienen, doorgronden en haperingen en artefacten kunnen herkennen. De overgang naar geautomatiseerde, technologische zorg, zal dus betekenen dat technisch geneeskundigen aan het neonatale team moeten worden toegevoegd. Maar bovenal moeten we ons realiseren dat technologie de mens niet overbodig maakt, de klinische blik blijft noodzakelijk.

Toekomstdroom

Zoals beloofd wil ik u tot slot een moment gunnen om even met mij weg te dromen. In mijn toekomstdroom doet de arts *hands off stabilisation* en komt alleen aan de pasgeborene als het echt nodig is, waardoor het hechtingsproces tussen moe-

der en kind niet verstoord wordt. In de verloskamer staan de teams van Verloskunde en Neonatologie samen klaar bij de geboorte van een baby na vijftieng weken zwangerschap. Er heerst een ontspannen sfeer, omdat de medische teams inmiddels weten dat ze de baby effectief kunnen bijstaan in het op gang brengen van de ademhaling. Moeder heeft vlak voor de geboorte medicijnen gekregen die de ademhaling van de baby bij de geboorte al stimuleren. Vlak na de geboorte zal de neonatoloog haast onmerkbaar een neusbrilletje plaatsen, zodat met extra luchttoediening de eigen ademhaling van de pasgeborene wordt ondersteund en de longen luchthoudend worden. Ondertussen is de baby in een speciale deken gewikkeld om afkoeling te voorkomen en op een ingenieus matje gelegd dat met regelmaat trillingen afgeeft die de ademhaling van de baby automatisch stimuleren. Bij het geven van alle noodzakelijke zorg blijft de baby rustig op de Concordtafel via de navelstreng verbonden aan de moederkoek, waardoor de bloedsomloop en de hartactie mooi stabiel blijven. Pas als de natuurlijke fysiologische processen bij de transitie optimaal op gang zijn gekomen, wordt de baby afgenaveld en komt dan naast de moeder in een vernuftige couveuse te liggen die met de meest geavanceerde technologieën de gezondheidstoestand optimaal houdt. In deze droom levert de neonatoloog als equilibrist binnen de zeer smalle therapeutische marges de meest ultieme vorm van zorg zodat voor de baby een toekomst in volle gezondheid open ligt.

Terug in de werkelijkheid wil ik besluiten met een woord van dank.

Dankwoord

Een mijlpaal bereiken in je carrière zie ik als een gelukkige samenloop van omstandigheden die mede ontstaat door een combinatie van eigen inzet en die van anderen. Daarom ben ik heel veel mensen om mij heen dankbaar omdat ze mij hulp, steun of juist ruimte hebben gegeven. Ik hoop dat ik al veel eerder en veel vaker mijn dankbaarheid heb betuigd en dat dit

12 dus nu niet in deze oratie als een verrassing komt. Aan allen die weten waar ik het over heb, zeg ik vanuit de grond van mijn hart: bedankt!

College van Bestuur van de Universiteit Leiden, Raad van Bestuur van het LUMC en Edmond Rings in het bijzonder, ik vind deze benoeming een hele eer.

Collega-hoogleraar Enrico Lopriore, mijn capo, in de loop der jaren kreeg ik steeds meer respect voor je, nu ook voor je onconventionele manier van leiderschap. *Gallina vecchia fa buon brodo*. Letterlijke vertaling: van een oude kip kun je goede bouillon trekken. Figuurlijke betekenis: goede kwaliteit verloochent zich niet.

Collega-stafleden van de Neonatologie, de waarheid is simpel: zonder jullie had ik hier niet gestaan. Met de oratie heb ik veel te vieren, dat jullie mijn collega's zijn is al een feest op zich. Optimale zorg voor pasgeborenen is wat ons bindt, maar de zorg voor elkaar en elkaar iets gunnen, maken ons als team zo hecht. Dat voelt als een warm bad, elke dag weer.

Verpleegkundig team en doktersassistenten van de Neonatologie, er is geen technologie in de wereld die jullie toegewijde zorg en inzet kan vervangen. *Physician Assistants*, er is maar weinig dat ik jullie niet toevertrouw.

Romy Berkhout, sinds jouw aantreden als *research nurse* is onderzoek doen veel makkelijker geworden. Wendy Matthijssen, ik kan het me niet veroorloven, maar je bent de perfecte *personal assistant*.

Ik ben dankbaar voor de buitengewoon vruchtbare samenwerking met de afdeling Verloskunde, de afdeling Kindercardiologie, de sectie Ethiek en Recht, de afdeling Technische Ontwikkeling en de collega's neonatologie van andere ziekenhuizen.

Het ras-optimisme van collega-neonatoloog Ronny Knol en obstetricus Frans Klumper en het probleemoplossend vermogen van technoloog Alex Vernooij is medebepalend geweest voor de vooruitgang die we geboekt hebben met ons onderzoek naar de opvang aan de navelstreng.

Kindercardiologen Arno Roest en Nico Blom, onze samenwerking was voor jullie orgaan-overschrijdend en dat heeft zijn vruchten afgeworpen. Ik ben ervan overtuigd dat deze samenwerking tevens zal leiden tot minder consulten kindercardio op de neonatologie met als conclusie: "probleem niet cardiaal".

Collega-hoogleraar Steffen Pauws, man van weinig woorden maar man van veel data, iedereen roept *big data*, wij ook, maar wel met een duidelijk onderzoeksplan. Ik zie uit naar de uitvoering.

Ik heb veel begeleiders gehad die mij de kneepjes van het vak leerden en van wie ik ook het vertrouwen en de vrijheid kreeg om mij te ontwikkelen tot de onderzoeker die ik nu ben. Jan Maarten Wit en Frans Walther, dank voor de geboden kansen en begeleiding. *Colin Morley, Peter Davis and Stuart Hooper, for me the three wise men did not come from the east but from down under. The three of you are my great examples. Except Stuart, you are not: you are my greatest example.*

Achter iedere succesvolle hoogleraar staan slimme promovendi en studenten. Allen die ik klinisch of wetenschappelijk begeleid of heb begeleid, ik hoop dat ik meegeef of meegaf datgene wat ik zo gewaardeerd heb van mijn opleiders en begeleiders: een aanstekelijk enthousiasme en nieuwsgierigheid. Denk daar maar aan als ik weer eens roep 'dat het in een middagje wel moet lukken'.

Vader, moeder en zus, jullie hadden als eersten heel goed door dat ik het liefst zelf bepaal hoe ik van A naar B kom en jullie namen mijn omwegen voor lief. Inmiddels hebben anderen om mij heen dat ook begrepen. Dank voor de geboden vrijheid en het vertrouwen.

Leyla en Diba, het is niet in woorden uit te drukken hoe geweldig het is om jullie vader te zijn. Jullie zijn het mooiste wat me is overkomen, op jullie moeder na dan.

Sara, je noemt mijn laptop mijn zilveren prinses, maar jij bent mijn ware prinses. Dat is iets heel groots voor iemand die zelf geen prins is. Maar mijn liefde voor jou is van koninklijke proporties.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Polglase GR, Miller SL, Barton SK, et al. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: effects on cardiovascular function and the development of brain injury. *Pediatr Res* 2014;75:682-8.
2. Hooper SB, te Pas AB, Kitchen MJ. Respiratory transition in the newborn: a three-phase process. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;101(3):F266-71.
3. Hooper SB, Binder-Heschl C, Polglase GR, et al. The timing of umbilical cord clamping at birth: physiological considerations. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2016;2:4.
4. Foglia EE, Te Pas AB. Effective ventilation: The most critical intervention for successful delivery room resuscitation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:340-6.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013;10 Suppl 1:S2.
6. Schilleman K, van der Pot CJ, Hooper SB, Lopriore E, Walther FJ, te Pas AB. Evaluating Manual Inflations and Breathing during Mask Ventilation in Preterm Infants at Birth. *J Pediatr* 2013;162(3):457-63.
7. O'donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Crying and breathing by extremely preterm infants immediately after birth. *J Pediatr* 2010;156:846-7.
8. van Vonderen JJ, Hooper SB, Hummler HD, Lopriore E, te Pas AB. Effects of a sustained inflation in preterm infants at birth. *J Pediatr* 2014;165:903-8.
9. Huberts TJP, Foglia EE, Narayan IC, van Vonderen JJ, Hooper SB, Te Pas AB. The Breathing Effort of Very Preterm Infants at Birth. *J Pediatr* 2018;194:54-9.
10. Crawshaw JR, Kitchen MJ, Binder-Heschl C, et al. Laryngeal closure impedes non-invasive ventilation at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F112-F9.
11. van Vonderen JJ, Hooper SB, Krabbe VB, Siew ML, te Pas AB. Monitoring tidal volumes in preterm infants at birth: mask versus endotracheal ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F43-F6.
12. van Vonderen JJ, Lista G, Cavigioli F, Hooper SB, te Pas AB. Effectivity of ventilation by measuring expired CO2 and RIP during stabilisation of preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F514-8.
13. Martherus T, Oberthuer A, Dekker J, et al. Supporting breathing of preterm infants at birth: a narrative review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:F102-F7.
14. Dekker J, Hooper SB, van Vonderen JJ, Witlox R, Lopriore E, Te Pas AB. Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res* 2017;82:290-6.
15. Dekker J, Martherus T, Cramer SJE, van Zanten HA, Hooper SB, Te Pas AB. Tactile Stimulation to Stimulate Spontaneous Breathing during Stabilization of Preterm Infants at Birth: A Retrospective Analysis. *Front Pediatr* 2017;5:61.
16. Dekker J, Hooper SB, Martherus T, Cramer SJE, van Geloven N, Te Pas AB. Repetitive versus standard tactile stimulation of preterm infants at birth - A randomized controlled trial. *Resuscitation* 2018;127:37-43.
17. van Vonderen JJ, Narayan NE, Walther FJ, et al. The administration of 100% oxygen and respiratory drive in very preterm infants at birth. *PLoS ONE* 2013;8:e76898.
18. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol* 2013;591:2113-26.
19. Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PLoS One* 2015;10:e0117504.
20. Knol R, Brouwer E, Vernooij ASN, et al. Clinical aspects of incorporating cord clamping into stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F493-F7.

21. Brouwer E, Knol R, Vernooij ASN, et al. Physiological-based cord clamping in preterm infants using a new purpose-built resuscitation table: a feasibility study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018.
22. Polglase GR, Blank DA, Barton SK, et al. Physiologically based cord clamping stabilises cardiac output and reduces cerebrovascular injury in asphyxiated near-term lambs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F530-F8.
23. Lefebvre C, Rakza T, Weslinck N, et al. Feasibility and safety of intact cord resuscitation in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia (CDH). *Resuscitation* 2017;120:20-5.
24. Hooper SB, Te Pas AB, Polglase GR, Wyckoff M. Animal models in neonatal resuscitation research: What can they teach us? *Semin Fetal Neonatal Med* 2018;23:300-5.
25. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969;45:515-23.
26. Enhorning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972;50:58-66.
27. Enhorning G, Grossman G, Robertson B. Effect of tracheal deposition of surfactant on air expansion of lungs--study on premature rabbit fetuses. *Arch Dis Child* 1973;48:162.
28. Hooper SB, Kitchen MJ, Siew ML, et al. Imaging lung aeration and lung liquid clearance at birth using phase contrast X-ray imaging. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36:117-25.
29. Lang JA, Pearson JT, te Pas AB, et al. Ventilation/perfusion mismatch during lung aeration at birth. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117(5):535-43
30. van Vonderen JJ, Roest AA, Siew ML, et al. Noninvasive measurements of hemodynamic transition directly after birth. *Pediatr Res* 2014;75:448-52.
31. van Vonderen JJ, van Zanten HA, Schilleman K, et al. Cardiorespiratory Monitoring during Neonatal Resuscitation for Direct Feedback and Audit. *Front Pediatr* 2016;4:38.
32. O'donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Ethical and legal aspects of video recording neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F82-F4.
33. Jansen-van der Weide MC, Caldwell PH, Young B, et al. Clinical Trial Decisions in Difficult Circumstances: Parental Consent Under Time Pressure. *Pediatrics* 2015;136:e983-92.
34. Woolfall K, Frith L, Gamble C, et al. How parents and practitioners experience research without prior consent (deferred consent) for emergency research involving children with life threatening conditions: a mixed method study. *BMJ Open* 2015;5:e008522.
35. Rich W, Finer NN, Gantz MG, et al. Enrollment of extremely low birth weight infants in a clinical research study may not be representative. *Pediatrics* 2012;129:480-4.
36. Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. <https://wettenoverheid.nl/BWBR0009408/2018-08-01/artikel/6.4>.
37. Council of Europe. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Article 352014.
38. Federal Register. Waiver of Informed Consent Requirements in Certain Emergency Research. Rules and Regulations 1996;61.
39. National Health and Medical Research Council. National Statement on Ethical Conduct in Human Research. 2007.
40. Songstad NT, Roberts CT, Manley BJ, Owen LS, Davis PG, investigators Ht. Retrospective Consent in a Neonatal Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2018;141.
41. Schilleman K, Witlox RS, Lopriore E, Morley CJ, Walther FJ, te Pas AB. Leak and obstruction with mask ventilation during simulated neonatal resuscitation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F398-F402.
42. van Vonderen JJ, Witlox RS, Kraaij S, te Pas AB. Two-minute training for improving neonatal bag and mask ventilation. *PLoS One* 2014;9:e109049.
43. Schilleman K, Siew ML, Lopriore E, Morley CJ, Walther FJ, te Pas AB. Auditing resuscitation of preterm infants at birth by recording video and physiological parameters. *Resuscitation* 2012;83(9):1135-9.

44. L. Root, H.A. van Zanten,, M.C. den Boer, E.E. Foglia, R.S.G.M. Witlox, A.B. te Pas. Improving guideline compliance and documentation through auditing neonatal resuscitation. submitted.
45. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, et al. Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants. *JAMA* 2015;314:595-603.
46. van Zanten HA, Tan RN, van den Hoogen A, Lopriore E, te Pas AB. Compliance in oxygen saturation targeting in preterm infants: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2015;174:1561-72.
47. Di Fiore JM, Poets CF, Gauda E, Martin RJ, MacFarlane P. Cardiorespiratory events in preterm infants: interventions and consequences. *J Perinatol* 2016;36:251-8.
48. van Zanten HA, Kuypers KL, Stenson BJ, Bachman TE, Pauws SC, te Pas AB. The effect of implementing an automated oxygen control on oxygen saturation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102(5):F395-F399
49. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM, Baird TM. Apnoea of prematurity. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S377-82.
50. Cramer SJE, Dekker J, Dankelman J, Pauws SC, Hooper SB, Te Pas AB. Effect of Tactile Stimulation on Termination and Prevention of Apnea of Prematurity: A Systematic Review. *Front Pediatr* 2018;6:45.
51. Narayen IC, Blom NA, van Geloven N, et al. Accuracy of Pulse Oximetry Screening for Critical Congenital Heart Defects after Home Birth and Early Postnatal Discharge. *J Pediatr* 2018;197:29-35.

PROF.DR. A.B. TE PAS



1987-1995	Studie Geneeskunde aan de Universiteit Leiden
1996-2001	Opleiding tot Kinderarts, Leids Universitair Medisch Centrum
2001-2004	Opleiding tot Neonatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum
2004-2006	Staflid Neonatologie, Leids Universitair Medisch Centrum
2007-2008	<i>Research Fellow</i> , Royal Women's Hospital in Melbourne, Australia
2008-heden	Staflid Neonatologie, Leids Universitair Medisch Centrum
2009	Promotie "Spontaneous breathing and respiratory support of preterm infants at birth", Leids Universitair Medisch Centrum
2018-heden	Hoogleraar Kindergeneeskunde, in het bijzonder perinatale transitie en neonatale reanimatie"

Arjan te Pas is in 1968 in Spijkenisse thuis geboren bij een zwangerschapsduur van 43 weken. De bevalling werd begeleid door de huisarts en de transitie verliep vlekkeloos. Na zijn opleiding tot kinderarts en neonatoloog heeft hij promotieonderzoek gedaan naar de ademhaling en beademing van te vroeg geboren bij de geboorte. Sindsdien heeft hij naast zijn klinische werkzaamheden gewerkt aan het opzetten van zijn onderzoeksprogramma "perinatale transitie en neonatale reanimatie". Zijn doel is om de kennis over de (patho)fysiologische processen van de transitie te vergroten en de beste strategieën voor reanimatie van pasgeborenen te ontwikkelen. Te Pas verricht experimentele studies waarvoor hij nauw samenwerkt met professor Stuart Hooper, fysioloog bij Monash University in Melbourne, Australië. Deze experimentele bevindingen worden vertaald naar de kliniek door eerst studies met fysiologische metingen bij pasgeborenen te verrichten, alvorens grote klinische trials uit te voeren.



Universiteit
Leiden