

University of Groningen

## Foliumzuur rond de conceptie

Cornel, Martina; De Walle, Hermien; De Jong-van den Berg, Lolkje

*Published in:*  
Huisarts en Wetenschap

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2002

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Cornel, M., De Walle, H., & De Jong-van den Berg, L. (2002). Foliumzuur rond de conceptie: De huidige stand van zaken. *Huisarts en Wetenschap*, 45(7), 354-357.  
<https://www.henw.org/system/files/download/henw-2002-07-354.pdf>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Foliumzuur rond de conceptie

## De huidige stand van zaken

Martina Cornel, Hermien de Walle, Lolkje de Jong-van den Berg

### Inleiding

*Een vrouw heeft uw spreekuur bezocht. Ze staat met de deurkruk in de hand, het consult is eigenlijk al afgelopen. Ze vertelt u nog enthousiast: 'O ja, dokter, wat ik nog wilde vertellen. Ik haal geen herhalingsrecepten meer voor de pil, want we willen graag een kindje. Is er nog nieuws over foliumzuur? Ik wilde binnenkort een doosje gaan halen bij de drogist.'*

### Samenvatting

Cornel MC, De Walle HEK, De Jong-van den Berg LTW.  
Foliumzuur rond de conceptie. De huidige stand van zaken.  
Huisarts Wet 2002;45(7):354-7.

In 1993 stelde de Inspectie van de Volksgezondheid dat aan vrouwen met zwangerschapswens geadviseerd moet worden foliumzuurtabletjes te gebruiken van vier weken voor de conceptie tot acht weken erna. Dit leidt tot een vermindering van het risico op foetale neurale-buisdefecten met 50-70%. In 1995 volgde een informatiecampagne onder huisartsen en andere professionals en publiek. Sindsdien nam de frequentie van foliumzuurgebruik rond de conceptie in Nederland tot 1998 toe, waarna het stabiliseerde. Sinds 1998 gebruikte ruim 60% van de zwangeren foliumzuur in (een deel van) de geadviseerde periode, en 36% gebruikte het gedurende de gehele geadviseerde periode. Gegevens uit Nederlandse registraties geven aanwijzingen dat de frequentie van neurale-buisdefecten inderdaad gedaald is. Inmiddels lijkt foliumzuur ook te beschermen tegen andere aangeboren afwijkingen, zoals aangeboren hartafwijkingen, gespleten lip en verhemelte, reductiedefecten van de ledematen en afwijkingen van de urinewegen. In het buitenland is verrijking van voedsel met foliumzuur sinds het begin van jaren negentig steeds meer toegepast, in Nederland is dat verboden. Een recent rapport van de Nederlandse Gezondheidsraad gaat niet verder dan de aanbeveling verrijking toe te staan van producten die gericht zijn op de doelgroep. De minister van VWS adviseerde in 2001 dan ook voorlopig door te gaan met profylaxe met tabletten.

VU Medisch Centrum, afdeling Klinische Genetica en Antropogenetica, Amsterdam: dr. M.C. Cornel, arts-epidemioloog;  
Rijks Universiteit Groningen, disciplinegroep Medische Genetica: dr. H.E.K. de Walle, epidemioloog en disciplinegroep Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie: prof.dr. L.T.W. de Jong-van den Berg, apotheker-epidemioloog  
Correspondentie: dr. M.C. Cornel, e-mail: mc.cornel@vumc.nl  
Mogelijke belangenverstrengeling: niet aangegeven.

In 1993 ontvingen alle huisartsen een brief van de Inspectie van de Volksgezondheid waarin werd gesteld dat alle vrouwen met zwangerschapswens moet worden aangeraden dagelijks een foliumzuurtablet (5 µg) in te nemen, in de periode van 4 weken vóór tot 8 weken na de conceptie. Hierdoor wordt het risico op een kind met een neurale-buisdefect verkleind. Om dit advies bekend te maken, werd in 1995 een campagne gehouden waarbij zowel via de media als via huisartsen en andere professionele zorgverleners informatie werd verspreid. Sindsdien zijn er veel wetenschappelijke artikelen over tal van aspecten rond periconceptieel foliumzuurgebruik verschenen.

In dit artikel beantwoorden we de volgende vragen:

- ▶ In hoeverre gebruiken Nederlandse vrouwen foliumzuur rond de conceptie?
- ▶ Heeft dit geleid tot een daling van het aantal pasgeborenen met neurale-buisdefecten in Nederland?
- ▶ Beschermt foliumzuur ook tegen andere aangeboren afwijkingen?
- ▶ Hoe is het beleid voor de toekomst: blijft tabletgebruik de aanbeveling of wordt voeding verrijkt met foliumzuur?

### Gebruik van foliumzuur in Nederland

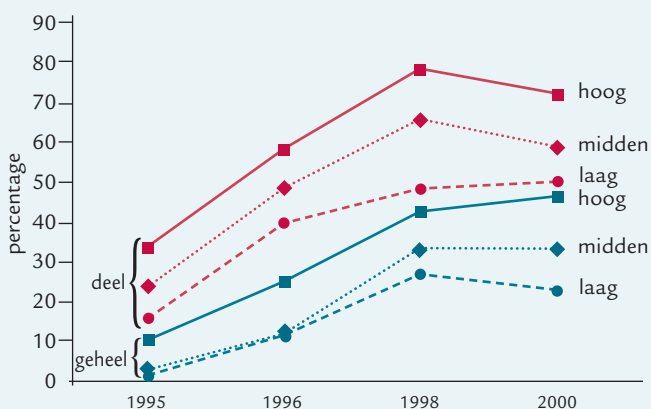
In 1994 werd een schriftelijke enquête gehouden onder 485 vrouwen in het noorden of westen van het land die voor zwangerschapscontrole kwamen.<sup>1</sup> Dit onderzoek was een samenwerkingsverband tussen de Rijks Universiteit Groningen (EUROCAT-registratie van aangeboren afwijkingen Noord-Nederland en Sociale Farmacie en Farmaco-epidemiologie) en TNO-Preventie en Gezondheid te Leiden. Van de zwangeren had 7,8% foliumzuur gebruikt, bij 0,8% was dit gedurende de gehele geadviseerde periode rond de conceptie. Naar aanleiding van de landelijke foliumzuurcampagne in het najaar van 1995 werd in 1995 en 1996 nog tweemaal onderzocht hoe de kennis, attitude en gedrag van vrouwen ten aanzien van foliumzuur rond de conceptie waren. Aan vrouwen werd bij eerste of tweede zwangerschapscontrole gevraagd een vragenlijst in te vullen. In 1995 waren er 1636 en in 1996 1612 respondenten. Aangezien in de campagne speciaal aandacht was besteed aan lagere sociaal-economische klassen, werd opleiding als indicator voor SES (sociaal-economische status) in de vragenlijsten meegenomen. Naast de twee genoemde onderzoeksinstellingen deden ook de GG en GD's Midden-Brabant en Achterhoek mee aan deze twee metingen. In de regio's van deze twee GG en GD's vonden gelijktijdig met de nationale campagne regionale campagnes plaats, gericht op lageropgeleiden.<sup>2</sup> Ongeveer de helft van de respondenten kwam uit deze twee regio's.

De landelijke activiteiten leidden tot een stijging van foliumzuurgebruik, zowel onder hoog- als onder lageropgeleiden (figuur). Het verschil in foliumzuurgebruik naar opleiding dat voor de campagne bestond, werd door de campagne niet verkleind.

In 1998 en 2000 werd in het noorden van het land nogmaals foliumzuurgebruik rond de conceptie onderzocht.<sup>3,4</sup> Het aantal respondenten was 453 in 1998 en 461 in 2000. Tot 1998 nam het foliumzuurgebruik verder toe; in de laatste jaren (1998-2000) is het gestabiliseerd. Sinds 1998 gebruikte ruim 60% van de vrouwen foliumzuur in ten minste een deel van de geadviseerde periode en 36% gedurende de gehele geadviseerde periode.

In alle onderzoeken kwam een verschil naar sociaal-economische status naar voren: lager opgeleide vrouwen slikten gemiddeld minder foliumzuur dan hoger opgeleide vrouwen. Tijdens de campagne in 1995 bleven de sociaal-economische verschillen even groot, daarna namen ze zelfs licht toe (figuur). Er wordt onderscheid gemaakt naar vrouwen die foliumzuur gebruikten tijdens de gehele geadviseerde periode (van vier weken voor de conceptie tot acht weken erna) en vrouwen die foliumzuur tijdens een deel van deze periode gebruikten. Deze laatste groep vrouwen begon meestal korter dan vier weken voor de conceptie met foliumzuurgebruik.

**Figuur** Gebruik van foliumzuur in geheel of deel van de geadviseerde periode\*, naar jaar van het onderzoek en opleidingsniveau van de vrouwen†



\* van 4 weken voor de conceptie tot 8 weken erna  
† hoog, midden en laag

### Aantal gevallen van neurale-buisdefecten in Nederland

Helaas is er geen landelijke registratie van aangeboren afwijkingen waarin ook alle zwangerschappen zijn opgenomen die na prenatale diagnostiek van een aangeboren afwijking zijn afgebroken. Er blijven twee mogelijkheden over om naar de frequentie van neurale-buisdefecten in Nederland te kijken. In de eerste plaats kan gebruik worden gemaakt van de landelijke registratiesystemen van bepaalde beroepsgroepen, zoals het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde. In deze registratie is een daling van de frequentie van levendgeborenen met neurale-

### De kern

- ▶ Sinds 1995 krijgen vrouwen die zwanger willen worden het advies foliumzuurtabletten te gebruiken om het risico op foetale neurale-buisdefecten te verlagen.
- ▶ Waarschijnlijk beschermt foliumzuur ook tegen bepaalde andere aangeboren afwijkingen.
- ▶ De aanbeveling foliumzuurtabletten rond de conceptie te gebruiken is nog steeds actueel.
- ▶ Verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur is in Nederland niet toegestaan.

buisdefecten vastgesteld.<sup>5</sup> In 1994-1996 was de geboorteprevalentie 4,6 en in 1997-1998 was dat 3,8 per 10.000 levendgeborenen. Het verschil was echter niet statistisch significant. Mogelijk is deze daling een gevolg van primaire preventie door middel van foliumzuur, maar het zou ook een gevolg van een toegenomen impact van prenatale diagnostiek en selectieve abortus kunnen zijn.

De tweede bron is de EUROCAT-registratie Noord-Nederland, waar wel zwangerschappen die zijn afgebroken na een prenatale diagnose van een aangeboren afwijking worden geregistreerd. Deze registratie ontvangt meldingen van diverse beroepsgroepen, niet alleen van kinderartsen, maar ook van obstetrici, verloskundigen, huisartsen en het Spina Bifida Team. Kinderen met een neurale-buisdefect met een dermate slechte prognose dat de kinderarts niet geconsulteerd wordt, kunnen wel geregistreerd worden bij EUROCAT. Ook hier is een daling van de frequentie van neurale-buisdefecten te zien, echter door de kleinere aantallen is deze daling niet statistisch significant.<sup>4</sup>

### Alleen neurale-buisdefecten?

Steeds meer aangeboren afwijkingen lijken een relatie met foliumzuur te hebben. In RCT's is het beschermend effect van foliumzuur op neurale-buisdefecten aangetoond. Het is nu niet meer mogelijk door middel van RCT's aan te tonen dat ook andere aangeboren afwijkingen minder voorkomen bij adequate foliumzuurinname. Geen enkele medisch ethische commissie zou dergelijk onderzoek goedkeuren. Uit observationeel onderzoek (case-control-onderzoek) blijkt dat aangeboren hartafwijkingen, gespleten lip en verhemelte, urinewegafwijkingen en reductiedefecten van de ledematen minder voorkomen bij periconceptioneel gebruik van foliumzuur.<sup>4</sup>

Drie onderzoeken laten een beschermend effect van foliumzuur rond de conceptie op het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen zien.<sup>6-8</sup> Het lijkt met name te gaan om ventrikelseptumdefecten en conotruncale afwijkingen, zoals transpositie van de grote vaten. Eén onderzoek naar foliumzuurconsumptie in het jaar voor de zwangerschap toonde geen effect op hartafwijkingen aan.<sup>9</sup> Ten slotte liet ook een onderzoek uit Boston, Philadelphia en Toronto geen effect zien.<sup>10</sup>

Voor gespleten lip en gehemelte is al in 1977-1980 bij gezinnen met een eerder kind met een schisis een non-randomised trial gedaan in Tsjecho-Slowakije.<sup>11</sup> De dosering foliumzuur was 10 mg

(dus zo'n 20 maal de huidige geadviseerde dosering). De relatieve risicoschatting was destijds 0,34 (95%-BI 0,1-1,1). In recentere onderzoeken zijn lagere doseringen foliumzuur gebruikt, vaak in een multivitaminenpreparaat. In een Canadees onderzoek leek er geen effect op te treden,<sup>12</sup> maar in een aantal andere onderzoeken wel.<sup>10,13-15</sup> Aangezien er tevens gen-omgevingsinteracties beschreven zijn,<sup>16,17</sup> is het denkbaar dat foliumzuur slechts in bepaalde populaties en/of bij hoge doseringen tegen gespleten lip en gehemelte beschermt.

In vier onderzoeken naar het effect van foliumzuur op het ontstaan van urinewegafwijkingen werd steeds een beschermend effect gezien.<sup>7,10,18-20</sup> Deze resultaten zijn consistent. Hoewel de aantallen in de afzonderlijke onderzoeken niet erg groot zijn, laten de resultaten significante dalingen in risico op aangeboren urinewegafwijkingen na periconceptioneel foliumzuurgebruik zien.

Ook naar effecten van periconceptioneel foliumzuurgebruik op het ontstaan van reductiedefecten van de ledematen is in vier gebieden onderzoek gedaan.<sup>6,10,18,19,21</sup> Ook hier zijn de resultaten consistent met risicoschattingen onder de 1 (dus beschermend). Hoewel het ook hier om kleine aantallen gaat, zijn de beschermende effecten in drie onderzoeken statistisch significant.<sup>6,10,21</sup>

Ook in de Noord-Nederlandse EUROCAT-gegevens is een beschermend effect van foliumzuur op deze andere foliumzuurgevoelige afwijkingen aangetoond met een case-control-benadering.<sup>4</sup> In dit onderzoek was het beschermend effect statistisch significant voor hartafwijkingen (OR 0,52; 95%-BI 0,35-0,78) en urinewegafwijkingen (OR 0,54; 95%-BI 0,29-1,02). Voor het totaal van de foliumzuurgevoelige afwijkingen (neurale-buisdefecten, hartafwijkingen, gespleten lip en gehemelte, urinewegafwijkingen en reductiedefecten van de ledematen) was de gecorrigeerde odds-ratio 0,67 (95%-BI 0,49-0,92).

Een kanttekening bij al deze informatie is dat het stoppen van het foliumzuurgebruik acht weken na de conceptie – het Nederlandse advies uit 1993 – gebaseerd was op de periode waarin de neurale buis zich sluit. Waarschijnlijk beschermt foliumzuur ook na die periode, zij het dat het dan om andere aandoeningen gaat. Voor de bescherming tegen andere aangeboren afwijkingen zou de zwangere nog enkele weken door kunnen gaan. Er zijn landen waar men adviseert om tot drie maanden na de conceptie door te gaan met het innemen van foliumzuur.

Voorts is er discussie over een mogelijk beschermend effect van foliumzuur voor cardiovasculaire aandoeningen op de volwassen leeftijd. Homocysteïne is een onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten op volwassen leeftijd.<sup>22</sup> Extra foliumzuur verlaagt de homocysteïnespiegel. Of extra foliumzuur de kans op cardiovasculaire aandoeningen verlaagt, wordt nog onderzocht.

### Voedselverrijking in de toekomst?

Toen de Inspectie voor de Volksgezondheid in 1993 vrouwen met kinderwens adviseerde foliumzuurtabletten te gebruiken, werd dit gezien als een voorlopig advies. Een alternatief beleid, namelijk voedselverrijking, moest nader worden onderzocht. In de

Verenigde Staten is verrijking van meelproducten met foliumzuur sinds 1996 toegestaan en sinds 1998 zelfs verplicht. Na deze maatregelen is inderdaad een verlaging van de frequentie van neurale-buisdefecten opgetreden.<sup>23</sup> Voor alle neurale-buisdefecten is een daling van 19% te zien, voor spina bifida is deze daling 23%. Deze daling is in tijd duidelijk gerelateerd aan de voedselverrijking.

Ook in Groot-Brittannië overweegt men tot verrijking over te gaan. Men wil 240 µg foliumzuur per 100 gram meel toevoegen. Hiermee wordt voor een hogere dosering dan in de Verenigde Staten gekozen waar 140 µg per 100 gram meel wordt toegevoegd. Bij een hogere gemiddelde foliumzuurinnname wordt een grotere daling van het aantal neurale-buisdefecten verwacht. Ook in Hongarije, Bolivia, Colombia, Mexico, Venezuela en Zuid-Afrika is verrijking van bepaalde meelproducten verplicht.<sup>24</sup> In tal van andere landen is verrijking wel toegestaan, maar niet verplicht. In Noorwegen, Zweden en Finland is, net als in Nederland, verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur niet toegestaan.<sup>24</sup> De Gezondheidsraad in Nederland heeft verschillende malen over dit onderwerp geadviseerd, maar heeft nog reserves voordat tot verrijking op grote schaal kan worden overgegaan. Wel heeft zij in 2000 geadviseerd toe te laten producten die op de doelgroep gericht zijn, te verrijken met foliumzuur.<sup>24</sup> Aangezien voedingsproducten die gericht zijn op aanstaande zwangeren er (nog) niet zijn, zal de impact van deze stap niet groot zijn. Bovendien zal de vrouw ook hier bewust voor moeten kiezen, net als bij het kopen van tabletten. De overheid had al eerder 'restaurantie' toegestaan: producten die van nature foliumzuur bevatten, maar waarbij dat bij bereiding verloren gaat, mogen tot de natuurlijke concentratie verrijkt worden. Er zijn, voor zover wij weten, nog geen producenten geweest die bijvoorbeeld spinazie of sinaasappelsap verrijkt hebben. De minister van VWS heeft 15 augustus 2001 per brief gereageerd op dit rapport van de Gezondheidsraad en stelt dat voortzetting en intensivering van het beleid gericht op profylaxe met vitaminenpreparaten met voldoende foliumzuur de beste optie is. De Gezondheidsraad zal de mogelijke betekenis van de verlaging van het homocysteïnegehalte in het bloed door middel van voedingsinterventie (onder andere foliumzuurverrijking) voor de preventie van hart- en vaatziekten evalueren als de resultaten van interventieonderzoeken bekend zijn, aldus de minister.

### Conclusie

Aan de vrouw genoemd aan het begin van dit artikel die uw spreekuur bezoekt met vragen over foliumzuur kunt u zeggen: 'Wij adviseren nog steeds foliumzuurtabletten van vier weken vóór tot acht weken na de conceptie. Dit helpt zeker tegen open ruggetjes en hoofdjes. Waarschijnlijk verkleint u zo ook de kans op een aantal andere aangeboren afwijkingen bij uw kind, zoals aangeboren hartafwijkingen, gespleten lip en verhemelte, afwijkingen aan armen en benen en urinewegafwijkingen. Aan toevoeging van foliumzuur aan het voedsel zijn we in Nederland nog niet toe. Misschien komt daar binnen afzienbare tijd wel verandering in.'

## Literatuur

- 1 De Jong-van den Berg LTW, Cornel MC, Tijmstra T, Buitendijk SE. Folate prophylaxis in pregnancy. *Lancet* 1995;346:1227-8.
- 2 Van der Pal-de Bruin KM, De Walle HEK, Jeeninga W, De Rover C, Cornel MC, De Jong-van den Berg LTW, et al. The Dutch "Folic Acid Campaign"- have the goals been achieved? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:111-7.
- 3 De Walle HEK, De Jong-van den Berg LTW, Cornel MC. Periconceptual folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet* 1999;353:1187.
- 4 De Walle HEK. Awareness and use of folic acid in the Netherlands: from science to practice [Proefschrift]. Rijks Universiteit Groningen, 2001.
- 5 Van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE, Hirasing RA, Den Ouden AL. Geboorteprevalentie van neurale buisdefecten voor en na campagne voor periconceptioneel foliumzuurgebruik. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(36):1732-6.
- 6 Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptual use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995;59(4):536-45.
- 7 Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptual multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996; 62(2):179-83.
- 8 Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol* 2000; 151(9):878-84.
- 9 Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villasenor A, Khoury MJ, et al. Preconceptional folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. Baltimore-Washington Infant Study Group. *Epidemiology* 1998;9(1):95-8.
- 10 Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol* 1999; 150(7):675-82.
- 11 Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptual supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology* 1995;51(2):71-8.
- 12 Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA. Case-control study of periconceptual folic acid supplementation and oral clefts. *Am J Epidemiol* 1996;143(12):1229-34.
- 13 Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 1995;346(8972):393-6.
- 14 Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999;104(6):e66.
- 15 Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* 2001; 63(2):79-86.
- 16 Shaw GM, Rozen R, Finnell RH, Todoroff K, Lammer EJ. Infant C677T mutations in MTHFR, maternal periconceptual vitamin use, and cleft lip. *Am J Med Genet* 1998;80(3):196-8.
- 17 Shaw GM, Wasserman CR, Murray JC, Lammer EJ. Infant TGF-alpha genotype, orofacial clefts, and maternal periconceptual multivitamin use. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35(4):366-70.
- 18 Czeizel AE. Periconceptual folic acid use containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;78(2):151-61.
- 19 Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy. *Teratology* 1996;53(6):345-51.
- 20 Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Periconceptual multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995;6(3):212-18.
- 21 Yang Q, Khoury MJ, Olney RS, Mulinare J. Does periconceptual multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring? *Epidemiology* 1997;8(2):157-61.
- 22 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 23 Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-6.
- 24 Gezondheidsraad. Risico's van foliumzuurverrijking. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/21.



Dr. G. Moscoso / Science Photo Library