

# Op zoek naar de Heilige Graal in de Neonatologie

Rede uitgesproken door

**Prof. dr. F.J. Walther**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
in de kindergeneeskunde en in het bijzonder de neonatologie  
aan de Universiteit Leiden op 10 september 2004

*'Maintaining pulmonary gas exchange without inducing lung injury became neonatology's Holy Grail, long sought but never quite achieved.'*

William E. Truog, 1999.

Mijnheer de Rector Magnificus, hooggeleerde collegae, zeer gewaardeerde toehoorders,

In de 12<sup>e</sup> eeuw vertellen rondtrekkende troubadours verhalen over een heilig voorwerp met mysterieuze krachten.<sup>1</sup> Deze Heilige Graal kan zieken genezen, hongrigeren voeden en een lang leven schenken. In de verhalen kan de Graal de beker met het bloed van Jezus of de beker van het laatste avondmaal zijn, de zoon van Jezus en Maria Magdalena, maar ook de heilige geest in jezelf. Velen hebben naar de Heilige Graal gezocht. Als u deze zomer de bestseller “de Da Vinci Code” van Dan Brown heeft gelezen, bent u helemaal bij. Niet Koning Arthur en de ridders van de Tafelronde, maar moderne wetenschappers gaan daarin op zoek naar de Heilige Graal. In de neonatologie zoeken we actief naar nieuwe behandelstrategieën voor hele kwetsbare en zieke pasgeborenen met nog een heel leven voor zich. Daarom heb ik mijn inaugurele rede de titel ‘Op zoek naar de Heilige Graal in de Neonatologie’ gegeven.

Jaren geleden werd ik, in een stad hier ver vandaan, om half 2 ’s nachts opgeroepen vanuit een surveillance wagen van de politie. Een voorbijganger had kort tevoren op een parkeerplaats een schoenendoos met een baby erin gevonden. De baby was in papier gewikkeld en zag roze, maar maakte een kreunend geluid. De politiewagen was niet ver van het ziekenhuis en ik vroeg de agenten de baby zo snel mogelijk naar de eerste hulp te brengen. In de schoenendoos lag een meisje van nog geen 700 gram dat veel te vroeg geboren was. Zij voelde koud aan en had een snelle, kreunende ademhaling. Omdat zij dit onmogelijk lang zou kunnen volhouden, sloten we haar snel aan op een beademingsapparaat. Na een dosis surfactant knapte ze zienderogen op. In de couveuse kroop haar temperatuur omhoog. De agenten waren behoorlijk aangeslagen van hun nachtelijke vondst en vroegen of er hoop was voor dit veel te vroeg geboren kind met zo’n moeizame start. Een terechte vraag, die we ons als neonatoloog ook iedere keer weer dienen te stellen. Het gaat er immers niet om wat we allemaal technisch kunnen, maar om de reële toekomstverwachting voor het betreffende kind. Niet alleen overleven, maar vooral kwaliteit van leven is belangrijk. De “shoebox baby” werd al vlug door de media, laten we zeggen, “geadopteerd”. U kunt zich de koppen in de kranten wel voorstellen. Een paar dagen later meldde de moeder zich. Op de televisie had ze gehoord dat het goed ging met haar baby. Zij was langzaam in het leven uitgeleden, had het dak boven haar hoofd verloren en zich pas gerealiseerd dat ze weer zwanger was toen ze bij 5½ maand buikpijn en weeën kreeg en de baby veel te vroeg kwam. Het had haar en de baby niet meegezeten: geen zwangerschapscontroles, geen weeënremming, geen behandeling met bijnierschors hormonen om de longrijping van de baby te stimuleren, geen behandeling van de intra-uteriene infectie die waarschijnlijk de bevalling veel te vroeg op gang bracht, en, last but not least, geen optimale opvang bij de vroeggeboorte, maar ademnood op een openbaar toilet. Toen de “shoebox baby” aan het eind van de eerste levensweek symptomen van een infectie ontwikkelde, sprak het ziekenhuisbulletin over een tijdelijke terugslag en presenteerde

het late nieuws een minicursus over complicaties bij prematuren. Ons patiëntje kreeg antibiotica en knapte weer snel op. De schedelecho's toonden op de derde dag een kleine hersenbloeding, die gelokaliseerd bleef. De voeding kwam langzaam maar zeker op gang. Na ruim een week kon de beademing afgebouwd worden en een dag later lag zij zonder extra zuurstof in de couveuse.

Na een paar goede dagen ging haar longfunctie weer langzaam achteruit en nam haar zuurstofbehoefte toe. Zij reageerde goed op continue positieve druk via de neus (CPAP). Haar klinisch beeld en röntgenfoto's van de longen waren typisch voor de ontwikkeling van bronchopulmonale dysplasie. Bronchopulmonale dysplasie is een chronische longaandoening die vooral optreedt bij prematuren met een zwangerschapsduur onder de 30 weken en een geboortegewicht onder de 1200 gram die korte of langere tijd beademd zijn. De ademhalingsondersteuning kon langzaam weer worden afgebouwd en met extra zuurstof en diuretica knapte ze verder op. Toen we na 9 weken opname voorbereidingen troffen voor ontslag uit het ziekenhuis, was dat voor de lokale krant reden om de gevolgen van extreme vroeggeboorte op de lange termijn onder de aandacht te brengen. Er werd uitgebreid ingegaan op de verbeterde overlevingskansen van zeer premature kinderen en het verhoogde risico op lichamelijke handicaps en latere leer- en gedragsproblemen. Onze "shoebox baby" werd met een gewicht van 2200 gram ontslagen naar liefdevolle pleegouders die haar later geadopteerd hebben. Bij ontslag leek zij zich normaal te ontwikkelen en had zij geen extra zuurstof meer nodig. We zagen haar daarna frequent terug op de follow-up polikliniek. Ze dronk en groeide goed, maar was klein en licht in vergelijking met leeftijdsgenoten. Een maand na haar eerste verjaardag liep ze voor het eerst los, bij twee jaar rende ze door de gangen van de polikliniek en vertelde, ondanks haar kortademigheid, hele verhalen. Daarna hebben onze wegen zich gescheiden omdat ik naar Leiden kwam. Uit krantenknipsels, waarmee mijn buurvrouw me op de hoogte hield over het wel en wee in LA, en informatie van mijn ex-collega's begreep ik laatst dat ze goed meekomt op de lagere school, maar niet mee kan doen aan sportactiviteiten omdat ze astma heeft en snel kortademig wordt.

Ik vertel u dit waargebeurde verhaal niet om ons dagelijks werk op de afdeling neonatologie te schetsen. Velen van u weten er alles van. Neonatologie is en blijft een boeiend vak, waarin de zorg voor de zieke pasgeborene centraal staat. Hoewel de meeste kinderen na een zwangerschap van ongeveer 40 weken zonder problemen geboren worden en ruim 3 kilo wegen, gaat de publieke belangstelling meestal uit naar die 1% die extreem vroeg geboren wordt. En men vergeet nogal eens dat de toegenomen kennis en kunde in de neonatologie een dramatische verbetering in de zorg voor die andere 99% heeft bewerkstelligd. Natuurlijk komt het krediet hiervoor niet alleen toe aan de neonatologie. Nauwe samenwerking met de verloskunde – samen vormen we de perinatologie – en de inbreng van verschillende kindergeneeskundige subspecialisten hebben hierbij een belangrijke rol gespeeld. De Heilige Graal van de perinatolo-

gie is natuurlijk de preventie van alle vroeggeboorten. Hoewel er veel onderzoek op dit gebied wordt gedaan, zijn we nog zoekende.

Waarom ik u de ziektegeschiedenis van de “shoebox baby” vertel is om stil te staan bij belangrijke beslispunten tijdens de behandeling van zeer premature kinderen en om enkele belangrijke vragen onder de aandacht te brengen waarvan de beantwoording de neonatologie naar een hoger plan kan tillen. Ik wil u van tevoren melden dat ik geen pasklare antwoorden heb. In dat opzicht lijkt het op de zoektocht naar de Heilige Graal: we denken te weten waar we naar zoeken, maar weten niet precies waar we moeten zoeken en hoe het gezochte zich uiteindelijk aan ons zal openbaren.

De neonatologie heeft een enorme, soms controversiële ontwikkeling doorgemaakt. Honderd jaar geleden kon een arts weinig betekenen voor een premature pasgeborene behalve hem of haar bij de open haard warm houden, borstvoeding (of brandewijn) toedienen, isoleren van vreemden en van elkaar, dagelijks wegen, bidden en er het beste van hopen. Veel prematuren werden thuis behandeld; soms in met huisvlijt in elkaar geknutselde of gehuurde couveuses. Een eeuw later is de technologie zo ver ontwikkeld dat de zorg voor prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 30 weken en een gewicht onder de 1200 gram het exclusieve domein van neonatale intensive care afdelingen is geworden en dat we worstelen met de ethische aspecten van deze ontwikkeling. De overlevingskansen van prematuren zijn enorm verbeterd doordat we de longfunctie kunnen verbeteren door voor de geboorte bijnierschorshormonen toe te dienen, door na de geboorte het in de premature long ontbrekende surfactant aan te vullen, en door een verregaande verfijning van de beademingstechnieken. De absolute ondergrens van levensvatbaarheid ligt daardoor onder tussen bij een zwangerschapsduur van 22 weken. Aan deze ondergrens is de kans op overleven nihil, de kans op overleven zonder handicap nog kleiner en zijn de emotionele en financiële kosten torenhoog. Is het dan ethisch verantwoord om deze minibaby's te reanimeren en te beademen? Ook als we weten dat schijnbaar gezonde prematuren cognitieve en sociale handicaps kunnen ontwikkelen als ze ouder worden? En hoe gaan we om met de dringende vraag van het ene ouderpaar om geen heroïek te bedrijven, terwijl het andere ouderpaar smeekt alles voor hun baby te doen wat mogelijk is? Wat is wijsheid en vooral hoe ga je ermee om? Als neonatoloog behartigen we immers primair de belangen van de pasgeborene in goed overleg met de ouders en het verpleegkundig team. Bij de start van de behandeling en als er tijdens de behandeling complicaties optreden zal de rijpheid, of liever de onrijpheid, van de vitale organen uiteindelijk de doorslag geven over wat technisch mogelijk is. Bij de opvang bij de geboorte en lang daarna zullen we ons bewust af moeten vragen welke behandeling voor het betreffende kind medisch zinvol is. Een kernvraag daarbij is natuurlijk bij welke zwangerschapsduur een prematuur ver genoeg ontwikkeld is om normaal te overleven.

Lange tijd was één van de zekerheden in de neonatologie dat de overlevingskansen bij een geboortegewicht onder de 500 gram nagenoeg nul waren. Nagenoeg. Dr. Edward Bell van de University of Iowa houdt namelijk een register bij van baby's met een geboortegewicht onder de 400 gram. De allerkleinste baby is een meisje van 280 gram, geboren na een zwangerschap van bijna 27 weken.<sup>2</sup> Door groeivertraging in de baarmoeder was zij bij de geboorte veel te licht voor de zwangerschapsduur. Ondertussen is zij 14 jaar, opvallend klein en tener voor haar leeftijd, maar op school doet zij het goed. Haar hobby is viool spelen. Zij draagt een bril en heeft astma, net als de “shoebox baby”.

Professor Jerold Lucey en zijn medewerkers hebben recent eveneens aangetoond dat de ondergrens van 500 gram niet meer hard is. Binnen het Vermont-Oxford Netwerk, een internationaal samenwerkingsverband van 346 neonatale intensive care afdelingen, verzamelden zij data over 4172 prematuren met een geboortegewicht tussen de 400 tot 500 gram.<sup>3</sup> De gemiddelde zwangerschapsduur lag rond de 23 weken. Iets meer dan de helft van de kinderen kon niet gereanimeerd worden en overleed op de verloskamer. Van de opgenomen kinderen overleefde maar één derde. Oftewel, maar 1 op de 6 van de meer dan 4000 zeer premature kinderen verliet levend het ziekenhuis. Verdere analyse van de gegevens leerde dat het vooral meisjes waren die overleefden. Hun gemiddelde zwangerschapsduur lag boven de 25 weken, zodat ze te licht waren voor de zwangerschapsduur. De meeste van hen waren per keizersnede geboren na een kuur bijnierschorschormonen. Over de follow-up zijn geen gegevens voorhanden, maar bij ontslag had 8% van de kinderen ernstige hersenbloedingen, 40% ernstige oogafwijkingen en 74% bronchopulmonale dysplasie. Na de geboorte had 82% van de overlevende kinderen (nog eens) bijnierschorschormonen gehad wegens longproblemen, een behandeling waarvan we ondertussen weten dat deze de hersenontwikkeling kan schaden. In een brief die ik van Dr. Lucey kreeg vatte hij de resultaten kort maar krachtig samen met de woorden “the results ain't good”. Als we ons bedenken dat groeivertraging in de baarmoeder volgens de Barker hypothese<sup>4</sup> kan leiden tot hart- en vaatziekten en diabetes op volwassen leeftijd, dan kunnen we zeggen dat de uitkomsten helemaal niet goed zijn. Dit wordt nog eens bevestigd door een studie van de groep van Professor Joan Hodgman in Los Angeles.<sup>5</sup> Zij volgde het beloop van 104 prematuren met een geboortegewicht onder de 600 gram en een gemiddelde zwangerschapsduur van 24 weken. 21% van de kinderen overleefden, maar 90% van hen had een gestoorde neuromotorische ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar.

Uit deze twee Amerikaanse studies kunnen we de conclusie trekken dat de kans om intact te overleven bij een geboortegewicht onder de 600 gram uitermate klein is. U kunt natuurlijk tegenwerpen dat het hier om wel heel premature kinderen gaat en dat we in Europa de rijpheid liever beoordelen aan de hand van de zwangerschapsduur dan het gewicht. Laten we daarom kijken naar de uitkomsten van de EPICURE studie in Groot-Brittannië en Ierland.<sup>6,7</sup> Professor Neil Marlow en medewerkers analyseerden

de uitkomsten van 4004 premature kinderen geboren na een zwangerschapsduur tussen de 20 en 25 weken. 30% van de kinderen werd levend geboren, maar één derde van hen was niet levensvatbaar of kon niet gereanimeerd worden. Van de kinderen die op een neonatale intensive care werden opgenomen overleed 61%. De sterfte was duidelijk gerelateerd aan de zwangerschapsduur. Bij een zwangerschapsduur van 22 weken overleed 99% van de levend geboren, bij 23 weken 90%, bij 24 weken 74% en bij 25 weken 57%. Goedbeschouwd overleefden maar 1 op de 4 levend geboren kinderen de opname op de neonatale intensive care. En dan waren ze vaak nog niet uit de problemen: 17% had hersenafwijkingen, 51% kreeg nog zuurstof wegens bronchopulmonale dysplasie en 14% had ernstige oogafwijkingen. Follow-up bij 30 maanden liet zien dat maar de helft van de kinderen normaal functioneerde.

Terugredenerend was de behandeling van prematuren met een zwangerschapsduur van 22 en 23 weken synoniem met overlijden of een ernstige handicap, bij 24 weken overleefde 1 op de 8 prematuren zonder handicap en bij 25 weken 1 op de 4. Onlangs zijn de voorlopige resultaten van na-onderzoek bij 6 jaar gepresenteerd en blijkt dat alle groepen het relatief nog slechter doen dan bij 2,5 jaar. Dit is ook de ervaring in het Nederlandse POPS onderzoek dat premature pasgeborenen uit 1983 met een zwangerschapsduur onder de 32 weken tot de leeftijd van 19 jaar heeft vervolgd. Als de kinderen ouder worden en er hogere eisen aan hen worden gesteld, lopen zij meer en meer tegen hun cognitieve en sociale beperkingen aan.<sup>8</sup> De EPICURE data bevestigen dat reanimatie en intensieve behandeling van prematuren onder de 25 weken een heel lage kans heeft op overleven zonder handicap, en dat zelfs bij 25 weken de uitkomsten zodanig zijn dat terughoudendheid op zijn plaats is. De discussie over de consequenties van dit onderzoek komt aan de andere kant van de Noordzee aarzelend op gang. De BBC besteedt hier later deze maand een aflevering van het actualiteiten programma Panorama aan. Dat de EPICURE data ook anders zijn te interpreteren, blijkt uit de uitspraak van de Britse minister-president Tony Blair dat de wettelijke grens voor abortus op sociale gronden misschien wel naar beneden moet. Mijn opinie hierover heeft u recent in de NRC kunnen lezen.<sup>9</sup>

Hoe zit het dan met de uitkomsten van prematuren in eigen land? Gelukkig kunnen we daarbij terugvallen op Leids onderzoek, het Leiden Follow-Up Project on Prematurity, onder leiding van Dr. Sylvia Veen. In dit onderzoek zijn 266 prematuren met een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken en een geboortegewicht onder de 1500 gram opgenomen die in 1996 en 1997 in de regio Leiden-Den Haag-Delft werden geboren. Gerlinde Stoelhorst deed verleden jaar in haar proefschrift verslag van een vergelijking met de POPS gegevens uit 1983.<sup>10</sup> Zij constateerde dat de neonatale sterfte sinds 1983 is teruggelopen van 30 naar 11%. Helaas ging deze verbetering ten koste van een evenredig groter aantal kinderen dat bij ontslag van de afdeling als neurologisch abnormaal werd geclassificeerd. Monique Rijken uit onze groep heeft in een recente publicatie in het toonaangevende tijdschrift *Pediatrics*<sup>11</sup> laten zien dat op de leeftijd van 2 jaar maar 8% van de kinderen met een zwangerschapsduur van 23-

24 weken zonder handicap overleeft, tegen 36% bij 25 weken, 65% bij 26 weken en 82% bij een zwangerschapsduur van 27 tot 32 weken. Oftewel de situatie in Zuid-Holland is niet veel anders dan in de Verenigde Staten van Amerika en Groot-Brittannië.

Het zal u duidelijk zijn geworden dat prematuren onder de 25 weken weinig uitzicht hebben op overleven zonder een handicap. Daarboven worden de kansen snel beter, maar zelfs bij 32 weken overlijden prematuren soms nog aan ademhalingsproblemen, hersenbloedingen en infecties. Op basis van de voorliggende gegevens lijkt het voor de hand te liggen om tot 25 weken een terughoudend beleid bij een dreigende vroeggeboorte te voeren. Maar waar je ook een grens trekt, deze zal nooit scherp zijn en net boven die grens is er toch nog steeds een aanzienlijke kans op sterfte en handicaps. Ik denk dan ook dat het van wijsheid getuigt dat in Nederland bij een zwangerschapsduur onder de 25 weken alleen bij hoge uitzondering actief wordt behandeld en bij 25-26 weken met een zekere terughoudendheid wordt gewerkt. Het is belangrijk in de gesprekken met betrokken ouders open te zijn over de prognose van prematuren. Wij kunnen de toekomst niet exact voorspellen, maar de beschikbare gegevens over de uitkomsten van hele jonge prematuren zijn internationaal met elkaar in overeenstemming en geven een behoorlijk houvast. Ik denk dat we op moeten passen dat de allerkleinsten de zorg voor iets grotere prematuren niet in het gedrang brengen en dat we de grenzen voor opname van prematuren in een perinataal centrum niet verder laten afglijden. Dr. Barbara Warner en medewerkers uit Cincinnati beschreven recent dat prematuren onder de 32 weken die niet in een perinataal centrum worden geboren, twee maal zo vaak overlijden of een ernstige handicap ontwikkelen.<sup>12</sup> Daarom wil ik er nog eens voor pleiten dat alle prematuren onder de 32 weken te allen tijde in de perinatale centra geboren en behandeld worden.

Maar hoe is het nu zover gekomen dat in de landen om ons heen en over de oceaan prematuren van 22, 23 weken met een extreem laag geboortegewicht actief behandeld worden? Ik denk door "sluipende vooruitgang".<sup>13</sup> Wat ik daarmee bedoel is dat veel therapieën die na gedegen onderzoek zijn geïmplementeerd bij prematuren boven de 1000 gram zonder veel verder onderzoek toegepast zijn bij veel onrijpere prematuren. We geven surfactant, hoogfrequente oscillatiebeademing en soms ook bijnierschors-hormonen, terwijl deze prematuren weinig of geen longblaasjes hebben, omdat hun longen nog in een heel primitief ontwikkelingsstadium verkeren. We dienen antibiotica en andere medicamenten toe die nooit in deze groep zijn getest en weten weinig over de behoefte aan voedingsstoffen van het snel groeiende brein. Deze hele jonge prematuren zijn geen wonderkinderen, ze overleven immers maar heel zelden zonder ernstige handicaps. En neonatologen zijn ook geen wonderdokters. Zij werken met heel onrijpe kinderen en laten hun nog primitieve organen een volwassen taak uitvoeren. Als we de vitale organen versneld zouden kunnen laten uitrijpen, zouden de eerder geschetste complicaties waarschijnlijk achterwege blijven. Lang is gedacht dat



toediening van bijnierschors hormonen aan de moeder bij het optreden van premature weëen deultieme oplossing zou zijn. Helaas is deze behandeling maar ten dele effectief en niet de Heilige Graal waar we naar op zoek zijn.

Levensvatbaarheid wordt in eerste instantie bepaald door het ontwikkelingsstadium van de longen. Bij extreme vroeggeboorte is de ontwikkeling van het longweefsel en met name van de alveoli, de longblaasjes waar de gasuitwisseling tussen buitenlucht en bloed plaatsvindt, nog maar net op gang gekomen. Vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken beginnen de longen surfactant te produceren. Surfactant is een mengsel van lipiden en eiwitten dat de oppervlaktespanning verlaagt. Zonder surfactant is het uitermate moeilijk om adem te halen. Door de hoge oppervlaktespanning klappen de longen tijdens de uitademing in, blijft er geen lucht in de longen achter en moeten de longen bij inademing weer als een nieuwe ballon opgeblazen worden. Als u wel eens achter elkaar 10 ballonnen voor een kinderpartijtje hebt opgeblazen, begrijpt u vast waar ik het over heb en ervaart u zelf hoe surfactant deficiëntie de gasuitwisseling onder druk zet.

Vroeggeboorte onderbreekt de normale ontwikkeling van de long en brengt het risico met zich mee om te overlijden aan ademhalingsproblemen, bekend onder de naam respiratoir distress syndroom. In relatief grote prematuren, met een zwangerschapsduur van 30 weken of meer, is er sprake van een surfactant deficiëntie bij een relatief rijpe longstructuur. Met natuurlijk surfactant, gewonnen uit koeien en varkens longen, en kortdurende ondersteuning van de ademhaling, kan dit goed ondervangen worden. Bij veel jongere prematuren, met een zwangerschapsduur onder de 30 weken, is structurele onrijpheid van de longen het hoofdprobleem. Blootstelling aan een relatief hoge zuurstofspanning en mechanische beademing kan bij hen de ontwikkeling van alveoli (alveolarisatie) en het capillaire vaatnetwerk (vaatontwikkeling) in de longen tot stilstand brengen. Deze stop in de alveolarisatie en vaatontwikkeling is het voornaamste pathobiologische kenmerk van bronchopulmonale dysplasie en kan tot levenslange longfunctiebeperking leiden. Bronchopulmonale dysplasie is in zekere zin de prijs die we betalen voor de betere overlevingskansen van zeer premature kinderen.

Naast prematuriteit en beademing met extra zuurstof spelen meerdere factoren een rol bij het ontstaan van bronchopulmonale dysplasie. Onze "shoobox baby" kreeg het immers ondanks relatief milde ademhalingsproblemen en kortdurende beademing. Dr. Kristi Watterberg beschreef voor het eerst dat de foetale long versneld rijpt als een vroeggeboorte wordt voorafgegaan door blootstelling aan een intra-uteriene ontsteking, ook wel chorioamnionitis genoemd.<sup>14</sup> Dit leidt tot een pulmonale paradox: door de chorioamnionitis zijn de ademhalingsproblemen na de geboorte relatief mild, maar het ontstekingsproces leidt uiteindelijk wel tot de ontwikkeling van bronchopulmonale dysplasie. Ook vruchtwateronderzoek suggereert dat de oorzaak van bron-

chopulmonale dysplasie misschien al intra-uterien gevonden kan worden. Blootstelling aan ontstekingsmediatoren, zoals cytokines, groeifactoren en chemokines, of infectie kan de foetale long zodanig aantasten dat minimaal beschadigende gebeurtenissen na de geboorte een excessieve ontstekingsrespons provoceren, die de normale alveolaire en vaatontwikkeling onderdrukt, met bronchopulmonale dysplasie als gevolg.<sup>15-18</sup> Gelijktijdige intra-uteriene toediening van bijnierschorshormonen en endotoxinen in schapenexperimenten leidt tot een late toename van de ontstekingsrespons.<sup>19</sup> Oftewel, toediening van bijnierschorshormonen aan de moeder kan de afweer van premature longen tegen door endotoxinen geïnduceerde ontsteking verstoren en indirect leiden tot bronchopulmonale dysplasie. Je zou bijna kunnen zeggen, dat deze prematuren te vroeg en toch ook weer te laat zijn geboren. Een recent commentaar over deze materie had dan ook niet voor niets de veelzeggende titel “Luid de alarmbel. Pas op voor de effecten van ontsteking in de longen vroeg in de zwangerschap.”<sup>20</sup>

Onder normale omstandigheden worden de longen tegen ontsteking verdedigd door het aangeboren afweersysteem. Surfactant en vooral de surfactant eiwitten A en D zijn hierbij nauw betrokken. Prematuren met bronchopulmonale dysplasie blijken een deficiëntie van surfactant eiwit A te ontwikkelen en zijn daardoor gevoeliger voor bacteriële infecties. De surfactant preparaten die we in de kliniek gebruiken bevatten wel surfactant eiwit B en C, maar geen surfactant eiwit A of D. Een meer compleet surfactant met alle vier surfactant eiwitten, verlaagt niet alleen de oppervlaktespanning in de long, maar kan theoretisch ook ontstekingsremmend werken. Mijn surfactant onderzoeksgroep in Los Angeles werkt hard aan de ontwikkeling van een synthetisch surfactant met ontstekingsremmende kwaliteiten.

Als bronchopulmonale dysplasie is toe te schrijven aan een ontstekingsproces in de longen, lijkt het logisch om bij prematuren met ademhalingsproblemen een ontstekingsremmend middel toe te dienen. Bijnierschorshormonen zijn geweldige ontstekingsremmers en zijn dan ook in diverse doseringsschema's in de kliniek uitgetoet. Helaas gaat het gebruik ervan gepaard met een toegenomen incidentie van darmperforaties in de neonatale periode en van spasticiteit bij follow-up. Klinische toepassing wordt dan ook ondertussen ernstig afgeraden.<sup>21</sup> Dat maakt het er in de kliniek niet gemakkelijker op, omdat er op het ogenblik geen echt alternatief voorhanden is.

Bij mijn terugkomst in Nederland is de “shoobox baby” mij steeds bijgebleven. Mijn wens om prematuren met bronchopulmonale dysplasie effectief te kunnen behandelen of zelfs op termijn te kunnen genezen, heeft geleid tot de oprichting van het Neonatologisch Laboratorium in het LUMC in het voorjaar van 2001. In dit laboratorium, ingehuisd in het Biochemisch Laboratorium van de afdeling Kindergeneeskunde, geleid door Ben Poorthuis, proberen we met geavanceerd moleculair biologisch onderzoek nieuwe kennis te vergaren over de wijze waarop broncho-

pulmonale dysplasie ontstaat. Immers, een goed begrip van de processen die tijdens de uitgroei van de long plaatsvinden, vooral de alveolarisatie en vaatontwikkeling, en van de reactie van premature longen op beschadiging, kan ons op weg helpen om behandelstrategieën te ontwikkelen die de ontwikkeling van de premature long weer in goede banen kunnen leiden. De centrale hypothese bij ons onderzoek is dat bronchopulmonale dysplasie het gevolg is van een combinatie van perinatale ontsteking, oxidatieve stress en surfactant deficiëntie. Ontsteking en surfactant deficiëntie heb ik al eerder beschreven, oxidatieve stress nog niet. In het lichaam wordt 2 tot 3 procent van de ingeademde zuurstof in de cel omgezet in vrije zuurstofradicalen. De productie van vrije zuurstofradicalen neemt toe bij blootstelling aan hoge concentraties zuurstof en kan dan zijn tegenhanger, het antioxidant systeem, overtroeven. We spreken dan van oxidatieve stress.

Bij ons onderzoek maken we gebruik van een prematuur rattenmodel. In de nabije toekomst zullen we overstappen naar de premature muis als proefdiermodel om onderzoek aan genetisch gemodificeerde dieren mogelijk te maken. Bij de rat vindt de alveolarisatie van de long in de eerste twee weken na de geboorte plaats. De ontwikkeling van de longen van een premature rat is dus vergelijkbaar met die van een prematuur menskind. De premature rattenjongen ontwikkelen bronchopulmonale dysplasie als ze gedurende de eerste 10-14 levensdagen aan zuurstof worden blootgesteld. Uit praktische overwegingen, pasgeboren ratten wegen maar 5 gram, wordt de rol van mechanische beademing in dit onderzoek buiten beschouwing gehouden. Dit technisch hoogstaand onderzoek wordt geleid door Gerry Wagenaar, moleculair-bioloog in onze groep.

Bij het opzetten en karakteriseren van het premature rattenmodel voor bronchopulmonale dysplasie hebben we een vruchtbare samenwerking gezocht (en gevonden) met verschillende onderzoeksgroepen binnen het LUMC, waaronder de afdeling Pathologie (Emiel de Heer), het Leiden Genome Technology Center (Johan den Dunnen) en de afdeling Longziekten (Pieter Hiemstra). Met moleculair biologische technieken, zoals DNA microarray analyse en real-time RT-PCR, onderzochten we het effect van oxidatieve stress op de activiteit van bijna 9000 genen. Elk van deze genen bevat de erfelijke informatie om één van de vele eiwitten te vormen waaruit ons lichaam is opgebouwd. Wij vonden dat in de aan zuurstof blootgestelde premature rattenlongen 87 genen actiever en 65 genen passiever waren geworden. Opvallend hierbij was dat het vooral ging om genen die betrokken zijn bij ontsteking, stolling en de afbraak van stollingsproducten en om genen die een rol spelen bij de celcyclus, de turnover van de grondsubstantie rondom de cellen en de alveolaire ontwikkeling. Dit expressieprofiel klopte met de microscopisch zichtbare veranderingen in de longen. Verder bleek dat de depositie in de longen van het stollingseiwit fibrine een goede maat is voor de ernst van longbeschadiging. Deze bevindingen hebben wij recent in het toonaangevende Amerikaanse tijdschrift *Free Radical Biology and Medicine* gepu-

bliceerd.<sup>22</sup> Uit dit onderzoek kwamen ook een aantal nieuwe genen (ESTs) te voorschijn die we aan het karakteriseren zijn en mogelijk nieuw licht kunnen laten schijnen op de ontstaanswijze van bronchopulmonale dysplasie. Fibrinedepositie in de alveoli is ondertussen een belangrijke parameter geworden voor longschade bij ons onderzoek naar de effecten van medicamenten met een ontstekingsremmende, en liefst ook anti-stollende, werking op de ontwikkeling van bronchopulmonale dysplasie. Recent publiceerde Simone ter Horst, promovendus in het neonatologisch lab, dat pentoxifylline, een phosphodiesterase remmer, de fibrinedepositie in de alveoli van aan zuurstof blootgestelde ratten vermindert.<sup>23</sup> Hierdoor overleven de met pentoxifylline behandelde ratten aanzienlijk langer, een veelbelovend resultaat. In het neonatologisch laboratorium zijn we dus actief op zoek naar een benadering om ontsteking en longschade in de onderontwikkelde long tegen te gaan. Hiermee hopen we de longfunctie van prematuren zodanig te optimaliseren dat dit leidt tot een verbeterde functie van de andere vitale organen en een vermindering in het optreden van handicaps en beperkingen. Ik heb er vertrouwen in dat we een belangrijke bijdrage kunnen leveren bij het zoeken naar deze Heilige Graal. En met wat geluk vinden we hem zelf.

Ondertussen heb ik u drie belangrijke zaken gemeld waar de afdeling neonatologie actief in is: topklinische zorg, follow-up onderzoek en basaal wetenschappelijk onderzoek naar bronchopulmonale dysplasie. Leiden is uniek omdat het een afdeling op twee locaties is en een neonatale intensive care heeft in het LUMC en in het Juliana Kinderziekenhuis (JKZ) in Den Haag. Er wordt gewerkt met een duidelijke verdeling van taken die breed gedragen wordt, niet alleen klinisch, maar ook op het gebied van onderzoek en onderwijs. Beide locaties zijn druk bezig met uitbreidingsplannen. In het LUMC wordt de opname capaciteit op de neonatale intensive care vergroot en in Den Haag wordt, nu de fusie tussen het Juliana Kinderziekenhuis, het Rode Kruis en het Leyenburg ziekenhuis een feit is, gewerkt aan de opbouw van een perinatale afdeling aan de Sportlaan. Het regionale tekort aan bedden voor pasgeborenen in de kritische post-intensive care fase is opgevangen door in goed overleg met de lokale ziektekostenverzekeraar en de afdeling neonatologie in Rotterdam een high care centrum in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft te starten. Het wachten is nu nog op de officiële erkenning. Naast deze samenwerking hebben we goede banden met de kinderafdelingen in de andere ziekenhuizen in de regio. Hun bereidheid om steeds mee te denken, maakt dat pasgeborenen die geen intensieve zorg meer nodig hebben vlot naar een ziekenhuis in of dichtbij de woonplaats van de ouders kunnen doorstromen.

Leiden heeft een lange traditie op het gebied van follow-up onderzoek. Mijn illustere voorganger Jan Ruys stond samen met Paulien Verloove in 1983 aan de basis van het al eerder genoemde POPS onderzoek. Recent zijn een groot aantal van de in 1983 ernstig prematuur geboren kinderen op de leeftijd van 19 jaar opnieuw onderzocht. De eerste resultaten suggereren dat vroegere verwachtingen over de uitkomst op lange termijn misschien wel te optimistisch waren. Omdat er sinds 1983 veel is veranderd

in de neonatale zorg, werd in 1996/97 in de regio Leiden-Den Haag-Delft gestart met het reeds eerder genoemde na-onderzoek van een nieuw cohort prematuren. Deze kinderen bezoeken ondertussen de lagere school en ons plan is hen op niet al te lange termijn te heronderzoeken. In het follow-up onderzoek wordt nauw samengewerkt met de afdeling verloskunde onder leiding van Humphrey Kanhai. Het perinatale en follow-up onderzoek van kinderen met Rhesus problematiek en allo-immuun trombocytopenie, een tekort aan bloedplaatjes door moederlijke antistoffen, zal u wellicht bekend zijn. Neonatoloog Enrico Lopriore en Frank Vandenbussche van de afdeling verloskunde bestuderen de perinatale problematiek en uitkomsten op langere termijn van één-eiige tweelingen met vaatverbindingen over de gezamenlijke placenta, het transfuseur-transfusee syndroom (TTS). Leiden is het Nederlandse centrum voor de intra-uteriene behandeling van deze aandoening met laser coagulatie van de vaten die de circulatie van beide kinderen verbindt. Ondertussen is al duidelijk geworden dat deze nieuwe behandeling veel betere resultaten geeft. Recent gestart onderzoek gaat zelfs terug tot de conceptie. Sylvia Veen en Frans Helmerhorst van de afdeling verloskunde vergelijken het functioneren van lagere schoolkinderen die met in vitro fertilisatie (IVF), intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) of op natuurlijke wijze geconcipeerd zijn. Follow-up speelt ook een belangrijke rol bij het NIDCAP onderzoek. NIDCAP is het acroniem dat staat voor 'Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program' en werd onder leiding van Celeste Maguire in nauwe samenwerking met de verpleegkundige staf in Leiden en Den Haag geïntroduceerd en geïmplementeerd. Het NIDCAP programma wordt gebruikt om de stress van premature kinderen op de neonatale intensive care te verminderen en de ontwikkeling en de ouder-kind relatie te bevorderen. Het gedrag van het kind wordt daarbij gebruikt als uitgangspunt voor de benadering. In het NIDCAP onderzoek wordt gekeken naar de uitkomsten bij 1 en 2 jaar van prematuren die NIDCAP tijdens de opname hebben gehad. Ondertussen is de inclusie van patiënten afgerond en zijn we gestart met de analyse van de eerste resultaten. Leiden is net als Rotterdam hard op weg om een NIDCAP trainingscentrum te worden.

Onderzoek doe je niet alleen. Verschillende klinische onderzoeksprojecten zijn alleen mogelijk door nauwe samenwerking van onze neonatologen met stafleden uit andere disciplines. Zo combineren Gerda van Wezel en Mark van Buchem van de afdeling neuroradiologie hun expertise op het gebied van de schedelechografie en magnetische resonantie imaging (MRI). Zij bestuderen de klinische relevantie van een toegenomen signaalintensiteit in de basale hersenkernen, een regelmatig voorkomende bevinding op schedelecho's van prematuren. In het navelstrengbloed project werken we samen met Anneke Brand van de Sanquin bloedbank en Sicco Scherjon van de afdeling verloskunde. Onder het motto 'nooit te jong voor je eigen bloed' worden de merites van bloedtransfusies met eigen navelstrengbloed bij prematuren onderzocht. Ook onze Haagse collegae zitten niet stil. Paul van Zwieten ziet in ons cluster waarschijnlijk de meeste NIDCAP kinderen voor na-onderzoek. Arnout Jan de Beaufort promoveerde

recent op de rol van inflammatie bij meconium aspiratie. En verder bestudeert Arwen Sprij in een brede samenwerking met de verloskunde, microbiologie en epidemiologie de prevalentie van groep B streptococci draagsterschap bij zwangere vrouwen in Den Haag. Sinds kort is ook onze verpleging actief bezig met klinisch onderzoek. Zij bestuderen de validiteit van de Comfort-pijnschaal bij prematuren en de veiligheid van kangarooën (buidelen) bij beademde kinderen. Deze onderzoeken dragen indirect bij tot verbetering van de kwaliteit van zorg. Helaas doen we tot nu toe maar op bescheiden schaal onderzoek samen met andere neonatologie afdelingen in het land. En dit terwijl vele klinische onderzoeksvragen alleen maar te beantwoorden zijn met grotere aantallen patiënten. Het wordt dan ook tijd om in Nederland de beslissende stap te zetten om een neonataal netwerk op te zetten waarin multicenter trials gedaan kunnen worden.

Naast topklinische zorg, klinisch en basaal onderzoek is onderwijs een belangrijke afdelingsactiviteit. Enerzijds het onderwijs aan neonatologie verpleegkundigen, anderzijds het onderwijs aan medisch studenten, arts-assistenten kindergeneeskunde en kinderartsen in opleiding tot neonatoloog. De noodzaak voor meer differentiatie in de verpleegkundige zorg heeft ertoe geleid dat we naast een intensive care cursus nu ook een high care opleiding aan verpleegkundigen aanbieden. Het onderwijs aan medisch studenten hebben we onlangs uitgebreid met een keuzeblok neonatologie voor 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> jaars studenten. Eén zelfstudieopdracht ging over de huidige functie en toekomst van de neonatologie met de expliciete vraag welke onderwerpen in een oratie in de neonatologie besproken zouden moeten worden. Belangrijke punten uit de discussie naar aanleiding van deze zelfstudieopdracht heb ik in mijn tekst verwerkt, een bottom-up benadering kun je zeggen. Door het recente besluit van het Capaciteitsorgaan om minder kinderartsen op te leiden, neemt het aantal arts-assistenten in opleiding op de afdeling af. Hun primaire medische zorgtaken blijven echter onveranderd bestaan en zullen daarom in de nabije toekomst overgenomen moeten gaan worden door nieuwe professionals in de zorg. Deze ontwikkeling biedt verpleegkundigen nieuwe carrière kansen, maar betekent tegelijkertijd dat we ervaren verpleegkundigen aan onze verpleegstaf zullen gaan onttrekken voor medische taken.

Op de neonatologie vinden we niet alleen baby's, artsen en verpleegkundigen en hun hulptroepen, maar ook ouders. Hun inbreng is essentieel, zij zullen immers de nieuwe wereldburger na een korter of langer verblijf op de neonatologie verder opvangen, verzorgen en opvoeden. In plaats van een roze wolk na de geboorte, komen zij in een stressvolle omgeving terecht waarbij hoop en vrees elkaar regelmatig afwisselen. Samen met hen moeten we af en toe moeilijke beslissingen nemen over leven en dood, 'doen of laten'. Dit jaar viert de Vereniging van Ouders van Couveusekinderen (V.O.C.) haar 25 jarig bestaan. Al een kwart eeuw biedt zij opvang en ervaringsdeskundigheid aan ouders van couveuse kinderen. Samen met de V.O.C., TNO-Preventie

& Gezondheid, de afdeling Orthopedagogiek van de Universiteit Leiden, en de Thuiszorgorganisatie Opmaat zijn we actief bezig met de ontwikkeling van een Kenniscentrum Prematuren om de beschikbare kennis op het gebied van nazorg te bundelen en toegankelijk te maken voor zorgverleners, ouders, kinderen en andere geïnteresseerden.

Het zal u duidelijk zijn geworden dat er hard en serieus gewerkt wordt in de neonatologie, niet alleen in Leiden en Den Haag, maar natuurlijk ook in de andere neonatale centra in het land. De hoge werkdruk en emotionele belasting vragen veel van de medische en verpleegkundige staf. Daarbij gaat het niet alleen om de opvang en behandeling van prematuren die net als de “shoobox baby” uit Los Angeles op de rand van levensvatbaarheid balanceren, maar ook om voldragen pasgeborenen met andere levensbedreigende afwijkingen. Ik was, ben en zal altijd gefascineerd blijven door de technische ontwikkelingen en research uitdagingen in de neonatologie. Echter, meer kunnen betekent niet vanzelfsprekend meer doen. De Heilige Graal in onszelf moet ons neonatologen steeds weer helpen de juiste afwegingen te maken om het jonge leven dat aan ons wordt toevertrouwd de meest zinvolle kansen te geven voor een leven lang.

Tot slot wil ik, aan het eind van deze oratie gekomen, nog enige woorden van dank uitspreken.

Het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen en de mogelijkheden die U mij in het LUMC heeft geboden. U onderstreept met de continuering van deze kernleerstoel, het belang van de neonatologie in de patiëntenzorg, het onderzoek en het onderwijs. Het afdelingshoofd en dagelijks bestuur van het Willem-Alexander Kinder- en Jeugdcentrum wil ik bedanken voor de zorgen voor en om het speerpunt neonatologie.

Ik heb in de loop der jaren op drie continenten gewerkt en het voorrecht gehad met velen op te mogen lopen of het pad te kruisen.

In Tanzania heb ik geleerd wat je zonder geavanceerde technieken voor je zieke medemens kunt betekenen en dat luisteren en meeleven soms even waardevol zijn als doen.

Mijn wetenschappelijke vorming begon pas echt bij wijlen Pam Ramaekers, mijn opleider en eerste hoogleraar kindergeneeskunde in Maastricht. Hij was mijn promotor en waakte erover dat mijn zelfrijzend bakmeel niet de pan uitrees. Carlos Blanco leerde me niet alleen de ins en outs van een “kilo kindje”, maar nam mij mee naar het proefdierlaboratorium en verbreedde mijn wetenschappelijke horizon.

Een deel van mijn hart ligt nog steeds in Los Angeles. Mijn collega's aan de University of Southern California en de University of California, met name David Warburton en Bill Tausch, wil ik bedanken voor hun samenwerking en vriendschap. Mijn surfactant onderzoeksgroep op Harbor-UCLA Medical Center in Torrance draait nog steeds op volle toeren, wat de verdienste is van Alan Waring en José Hernandez-Juviel. Thank you guys.

De neonatologen en verpleegkundige staf in het LUMC en het JKZ in Den Haag wil ik bedanken voor hun samenwerking, collegialiteit en inzet. Zonder jullie support kan ik niet. Dat geldt even hard voor de andere medewerkers van de afdeling neonatologie en ook Ineke, onze secretaresse. Immers, onze afdeling kan alleen kwaliteit leveren met goed teamwork. Samen zorgen we voor topzorg. We are the champions.

Aan de obstetrici en verloskundigen onder leiding van Humphrey Kanhai wil ik mijn waardering uitdrukken voor onze productieve samenwerking. Hierdoor bestrijkt de perinatologie in Leiden ondertussen de periode van voor de conceptie tot de lagere schoolleeftijd.

Nieuw onderzoek van de grond krijgen in een nieuwe omgeving is een behoorlijke uitdaging. De hulp van Ben Poorthuis bij het opstarten en uitvoeren van het neonatologisch laboratorium onderzoek was en is van onschatbare waarde. Bedankt Ben.

Het laatste woord is voor de studenten. De neonatologie brengt jullie in een kleine wereld waarin iedere beslissing onder hoge tijdsdruk genomen moet worden en verstrekkende gevolgen kan hebben. Helaas hebben we ondanks ons enthousiasme meestal maar kort contact. Laten we er "quality time" van maken.

Mijn familie wil ik bedanken voor hun belangstelling en trouw. Fijn dat mijn moeder er vanmiddag bij is. Mijn vader is er jammer genoeg niet meer, maar ik weet dat hij gezegd zou hebben: in de eenvoud toont zich de meester.

Ik zou hier ongetwijfeld niet voor u staan als twee vrouwen mij niet hun hart hadden gegeven. Eén heb ik nooit ontmoet, maar haar hart klopt in het mijne. Jacqueline wil ik bedanken voor haar inspiratie, bescherming en liefde. Onze kinderen hebben in hun prille begin laten voelen hoe je als ouders geconfronteerd kan worden met de kwetsbaarheid van nieuw leven en het onafwendbare afscheid.

Tot slot. Fabienne, ik hoop dat mijn spreekbeurt vet cool en niet supersuf was.

U dank ik voor uw belangstelling en aandacht.

Ik heb gezegd.



Referenties:

1. Timmers N. Heilige Graal. <http://home.wanadoo.nl/timmers/heilige%20graal.html>
2. Muraskas J, Hasson A, Besinger RE. A girl with a birth weight of 280 g, now 14 years old. *NEJM* 2004;351:836-7.
3. Lucey JF, Rowan CA, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, Horbar J, Carpenter J, Rogowski, Soll RF. Fetal infants: the fate of 4172 infants with birth weights of 401 to 500 grams-the Vermont-Oxford Network experience (1996-2000). *Pediatrics* 2004;113:1559-66.
4. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998;95:115-28.
5. Sweet MP, Hodgman JE, Pena I, Barton L, Pavlova Z, Ramanathan R. Two-year outcome of infants weighing 600 grams or less at birth and born 1994 through 1998. *Obstet Gynecol* 2003;101:18-23.
6. Costeloe K, Henessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
7. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
8. Verloove-Vanhorick SP, den Ouden AL, Walther FJ. Uitkomsten van een Nederlands cohort van zeer vroeg geboren kinderen uit 1983. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2001;145: 989-97.
9. Koelewijn J. Soms hapt het nog naar adem. *NRC Handelsblad* 21 augustus 2004.
10. Stoelhorst GMSJ. Development, quality of life and behavior at 2 years of age in very preterm infants. The Leiden Follow-UP Project on Prematurity. Academisch proefschrift, Leiden, 2003.
11. Rijken M, Stoelhorst GM, Martens SE, van Zwieten PH, Brand R, Wit JM, Veen S. Mortality and neurologic, mental, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics* 2003;112:351-8.
12. Warner B, Musial MJ, Chenier T, Donovan E. The effect of birth hospital type on the outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:35-41.
13. Lucey JF. Fetal infants: thoughts about what to do. *Pediatrics* 2004;113:1819.

14. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-215.
15. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Sem Neonatol* 2003;8:29-38.
16. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Sem Neonatol* 2003;8:9-17.
17. Mulrooney N, Jobe AH, Ikegami M. Lung inflammatory responses to intratracheal interleukin-1alpha in ventilated preterm lambs. *Pediatr Res* 2004;55: 682-7.
18. Moss TJM, Newnham JP, Willett KE, Kramer BW, Jobe AH, Ikegami M. Early gestational intra-amniotic endotoxin. Lung function, surfactant, and morphometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:805-811.
19. Kallagan AJP 2003 Kallapur SG, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Jobe AH, Ikegami M, Bachurski CJ. Maternal glucocorticoids increase endotoxin-induced lung inflammation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284:L633-42.
20. Warburton D. Sound the tocsin! Beware adverse effects of lung inflammation early in gestation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:741-5.
21. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-8.
22. Wagenaar GTM, ter Horst SAJ, van Gastelen MA, Leijser LM, Mauad T, van der Velden PA, de Heer E, Hiemstra PS, Poorthuis BJHM, Walther FJ. Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine* 2004;36:782-801.
23. ter Horst SAJ, Wagenaar GTM, de Boer E, van Gastelen MA, Meijers JCM, Biemond BJ, Poorthuis BJHM, Walther FJ. Pentoxifylline reduces fibrin deposition and prolongs survival in neonatal hyperoxic lung injury. *Journal of Applied Physiology* 2004; in press.



