

Academische kindergeneeskunde: eenheid in verscheidenheid

Academische kindergeneeskunde: eenheid in verscheidenheid

Rede uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van hoogleraar in de Kindergeneeskunde
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen / UMC St Radboud
van de Katholieke Universiteit Nijmegen
op vrijdag 5 september 2003

door
Dr. L.A.A. Kollée

ISBN 90-9017105-3

Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Universiteit en
van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

Het ontstaan van de kindergeneeskunde

De oudste Middeleeuwse tekst over de kindergeneeskunde is te vinden in het “Boec van Medicinen in Dietsche”, uit het jaar 1300. (1) Daarin behandelt de Utrechtse minderbroeder Thomas 14 aandoeningen bij kinderen. In 1486 verscheen in Leuven het boekje “Opusculum egritudinum puerorum” van de hand van Cornelis Roelans van Mechelen, waarin de toen actuele kennis over kinderziekten werd samengevat. In 1642 publiceerde Nicolaas Fonteyn een bewerking daarvan en die bevat een lijst van inmiddels 54 bekende ziekten. In dezelfde periode verscheen “Schat der gesontheydt” van Johan van Beverwijck. Daarin werd veel aandacht besteed aan het pasgeboren kind en werd de stelling verdedigd dat het verstandig is het colostrum, de eerste moedermelk, aan het kind te geven. Een buitenlands werk waarin de pasgeborene uitvoerig wordt besproken is “Des maladies des femmes grosses et accouchées” van François Mauriceau uit 1668. Mauriceau toonde zich, anders dan van Beverwijck, geen voorstander van het gebruik van colostrum. Hij meende dat het lichaam van de moeder eerst gezuiverd moet worden van alle ongerechtigheden en overtollige stoffen, maar ook van de emoties rond zwangerschap en bevalling. Over het fenomeen “flaeuwten der nieuwgeborenen”, nu bekend als perinatale asfyxie, zegt Mauriceau o.a. het volgende. “Vooral na een zware bevalling leken sommige kinderen volkomen verstikt, terwijl zij na enkele uren toch weer bijkwamen en als uit de doot in ‘t leven keerden. Voelde men de vaten in de navelstreng en het hartje nog kloppen, dan moest men paraat zijn met de geëigende middelen, door het kind in een zeer warme luier te leggen en bij het haardvuur te brengen, door de vroedvrouw het kind wat wijn in de mond te blazen en warme doeken in wijn gedrenkt op de buik en borst te leggen”. Overigens zouden alle maatregelen toch falen bij kinderen “die met swackheit geboren worden” en ook bij kinderen “die van swakke en siekkelyke ouderen geteelt waren”. In die gevallen “kon het bezwaarlijk gebeuren dat soodanige kinderen van een lank leven souden wesen en dat sy niet souden sterven van de

minste siekelykheit die haer sou overkomen op hare natuurlyke swakheit". Mauriceau zag de prognose van asfytische pasgeborenen dus somber in.

Volgens mijn vroegere leermeester, professor H.K.A. Visser, werd het eerste leerboek over kinderziekten geschreven door de Zweed Nils Rosén von Rosenstein. (2) De titel van de Nederlandse vertaling daarvan uit 1768 luidde: "Handleiding tot de kennis en geneezing van de ziekten der kinderen". Hoewel er daarna steeds meer gepubliceerd werd over aandoeningen bij kinderen werd de kindergeneeskunde pas in de tweede helft van de negentiende eeuw beschouwd als een apart deel van de geneeskunde en begon zij een plaats te krijgen in de medische opleiding. In die tijd waren de sociaal-economische omstandigheden slecht en de kindersterfte hoog. Dochters uit welgestelde families die begaan waren met het lot van kinderen uit de sociaal zwakke lagen van de bevolking brachten de eerste medische zorg voor kinderen tot stand. Aan het eind van de 19^e eeuw werden de eerste kinderziekenhuizen in Nederland gesticht, naar het voorbeeld van het Hospital for Sick Children in Londen en het Hôpital des Enfants Malades in Parijs. De behandelingsmogelijkheden waren beperkt en de nadruk lag op verzorging. Purgeren, toedienen van opium, aderlaten en plaatsen van bloedzuigers was populair, maar de resultaten ervan bleken bedroevend. In 1888 kwam in Parijs, aanvankelijk als curiosum, de couveuse beschikbaar. In de loop van de 20^e eeuw werd de kindergeneeskunde een reguliere medische discipline. Het vak werd aan alle grote Europese universiteiten gedoceerd. Na 1950 kwam binnen de kindergeneeskunde in steeds sneller tempo subspecialisatie op gang, analoog aan de interne geneeskunde en de heelkunde.

Kindergeneeskunde anno 2003

De huidige kindergeneeskunde kan inderdaad onmogelijk nog door één persoon worden overzien en er zijn dan ook een groot aantal pediatrie subspecialismen ontstaan. Sommige zijn orgaangericht, zoals bijv. kindercardiologie en kindernefrologie. Andere zijn gericht op de aard van de aandoening zoals kinderoncologie en metabole ziekten. Mijn eigen subspecialisme, de neonatologie, houdt zich bezig met zieke pasgeborenen. De kindergeneeskunde vertoont dus een grote verscheidenheid, maar de subspecialismen vormen een integraal en coherent onderdeel van de academische kindergeneeskunde: eenheid in verscheidenheid. Het geheel is daarbij méér dan de optelsom van de samenstellende delen.

De toenemende subspecialistische kennis draagt ongetwijfeld sterk bij aan de vooruitgang in diagnostiek en behandeling van complexe en zeldzame aandoeningen op de kinderalleeftijd. Ik noem slechts enkele voorbeelden. Het hypoplastisch linkerhartsyndroom kan nu succesvol worden behandeld dankzij de geavanceerde echocardiografische diagnostiek, de chirurgische expertise van kinderhartchirurgen en de moderne intensive care. De behandeling van kinderen met kanker wordt steeds verfijnder, omdat nu met moderne DNA technieken verschillen in genetische eigenschappen van de kankercellen kunnen worden vastgesteld. Deze zijn van belang voor de prognose en maken een meer geïndividualiseerde behandeling mogelijk. Op het gebied van de erfelijke stofwisselingsziekten kunnen behalve metabolieten thans duizenden genen en eiwitten worden geanalyseerd. Daardoor neemt het inzicht in de pathogenese van die aandoeningen en daarmee ook het uitzicht op behandeling snel toe. Een ander voorbeeld is de Extra Corporele Membraan Oxygenatie (ECMO), een kunstlongbehandeling die mogelijk werd door de toegenomen kennis van de pathofysiologie van de zuurstofvoorziening. Deze multidisciplinaire, levensreddende behandeling wordt sinds ruim 10 jaar in Nijmegen en Rotterdam jaarlijks bij circa 50 pasgeborenen met bepaalde zeer ernstige longfunctiestoornissen toegepast.

De kindergeneeskundige subspecialisatie in de universitaire centra heeft het voordeel dat geavanceerde, up-to-date medische zorg kan worden geboden. Daarvan profiteren ook toekomstige patiënten in hoge mate. Het gevaar bestaat echter dat de subspecialist de patiënt te eenzijdig benadert en daardoor de samenhang van de fysieke, mentale en psychosociale aspecten van het zich ontwikkelende individu uit het oog verliest. Daarvoor moet krachtig worden gewaakt. Immers, de kindergeneeskunde heeft zich van oudsher op die samenhang gericht en onderscheidt zich juist daarin van andere medische specialismen.

Twee kenmerken van de moderne academische kindergeneeskunde wil ik hier naar voren halen. De eerste betreft het toenemend aantal patiënten met complexe en chronische aandoeningen waarvoor een multidisciplinaire benadering noodzakelijk is. Daarbij worden hoge eisen gesteld aan coördinatie en samenwerking, ook met andere specialisten. Dikwijls is daaraan ook voldaan, zoals in onze kliniek bij o.a. het multidisciplinaire spreekuur voor spina bifida. Naar mijn overtuiging vallen echter nog teveel kinderen tussen de wal en het schip, vooral die met complexe problematiek waarop moeilijk vat te krijgen is en waarbij de mogelijkheden voor behandeling beperkt zijn. Wanneer geen enkele specialist een oplossing biedt en niet duidelijk is wie de hoofdbehandelaar is raken de ouders gemakkelijk ten einde raad. Meer aandacht hiervoor is zeer gewenst. Hoewel in de

academische kindergeneeskunde de nadruk ligt op de somatische subspecialistische problematiek is bij deze patiënten ook samenwerking met deskundigen uit de jeugdzorg van belang, maar dit vindt te weinig plaats. (3) Een tweede kenmerk van de moderne academische kindergeneeskunde is dat er regelmatig aan de grenzen van de mogelijkheden wordt gewerkt. Daarbij doen zich ethische dilemma's voor. Omdat die mijn extra aandacht hebben wil ik daar verder op ingaan en ik beperk me tot de medisch-ethische besluitvorming in de neonatologie.

De behandeling aan de grens van levensvatbaarheid

De huidige mogelijkheden van behandeling van kleine en ernstig zieke pasgeborenen in neonatale intensive care units (NICU's) zijn fantastisch, maar daarnaast ook ingrijpend en soms zelfs agressief. Dit noopt tot medisch-ethische reflectie en de vraag doet zich voor waar de limiet van een ethisch verantwoorde behandeling ligt. Een algemeen aanvaard uitgangspunt is dat een behandeling niet ongelimiteerd mag worden toegepast indien ze niet (meer) het belang van de patiënt dient. Het ten koste van alles behandelen van gehandicapte pasgeborenen was ook in de Romeinse tijd niet vanzelfsprekend. De Romeinse arts Soranus stelde 98 jaar vóór Christus strenge criteria op waaraan een pasgeborene moest voldoen om niet terzijde te worden gelegd. (4) Anno 2003 is natuurlijk veel veranderd en de meeste aandoeningen bij pasgeborenen kunnen nu succesvol worden behandeld. In de huidige tijd stellen kinderartsen echter ook, zoals Soranus destijds, grenzen en ze zijn dat, mét de toenemende mogelijkheden in de geneeskunde, ook vaker gaan doen. Uit de internationale literatuur blijkt dat in de jaren zeventig en tachtig in 10 tot 30 % van alle sterfgevallen in de NICU's de beslissing genomen was om af te zien van (verdere) behandeling, maar dat in de jaren negentig dat percentage gestegen was tot rond 80 %. (5)

Medisch-ethische dilemma's doen zich vooral voor aan de grens van levensvatbaarheid. De behandeling van extreem vroeg geboren kinderen, vóór 26 weken zwangerschap, staat dan ook internationaal ter discussie. Waar ligt de grens van levensvatbaarheid en hoe gaan we daarmee om? De Wereldgezondheidsorganisatie hanteert 22 weken voor de statistieken en in de meeste landen geldt deze grens voor de geboorteaangifte. De biologische grens ligt rond 23-24 weken, omdat zich dan functionele longzakjes gaan ontwikkelen en de huid haar beschermende barrièrefunctie krijgt. (6) Betekent dit nu dat we vanaf die grens altijd

een ingrijpende behandeling moeten beginnen? Het antwoord van de Nederlandse kinderartsen hierop is nee, maar dat vanaf 26 weken de behandeling zinvol is staat niet ter discussie. Voor een verantwoord beleid is de overlevingskans en de prognose voor de kwaliteit van het latere leven van cruciaal belang. Resultaten van lang voortgezet follow-up onderzoek bij vroeggeborenen komen geleidelijk meer beschikbaar. Bij de interpretatie ervan moet men rekening houden met methodologische verschillen, met name die in de onderzochte populaties. Sommige zijn gebaseerd op alle geboorten in een geografische regio, andere alleen op levendgeborenen zonder rekening te houden met doodgeboorte en weer andere op kinderen die in een bepaalde NICU werden opgenomen. Deze selectiebias kan aanzienlijke verschillen in uitkomstcijfers veroorzaken. (7)

De follow-up gegevens over kinderen die werden geboren vóór 26 weken zwangerschap zijn niet gunstig. Ik zal cijfers uit Engeland, waar men veelal óók bij extreme vroeggeboorte actief behandelt, vergelijken met die uit Nederland, waar men terughoudend is.

Het Engelse onderzoek had betrekking op alle 4004 kinderen die daar in 1995 werden geboren na een zwangerschapsduur van 22-25 weken. Daarvan werden er 1185 levend geboren en overleden er 342 op de verloskamer. Er werden dus 843 kinderen opgenomen voor behandeling. (8) Van de kinderen die bij 23 weken levend werden geboren overleefde 11 %, bij 24 weken 26 % en bij 25 weken 44 %. Berekend naar de NICU opnamen waren deze percentages respectievelijk 20 %, 34 % en 52 %. Van 55 % van de kinderen die in de NICU overleden was de behandeling vooraf gestaakt. De overlevende kinderen werden op de leeftijd van 2,5 jaar op gestandaardiseerde wijze onderzocht. (9) Van die van 23 weken vertoonde 55 %, van die van 24 weken 52 % en van die van 25 weken 48 % op die leeftijd reeds ontwikkelingsstoornissen. De helft daarvan was zo ernstig dat het kind steeds afhankelijk zou blijven van hulp van anderen en dat betrof vooral mentale retardatie, blindheid en multiple handicaps. De gemiddelde ontwikkelingsindex lag rond 85, terwijl de norm 100 is. Van de op een NICU opgenomen kinderen bedroeg de overleving zonder beperkingen bij die van 23 weken 8 %, bij die van 24 weken 15 % en bij die van 25 weken 27 %. (9). Deze cijfers zullen bij langere follow-up zeker toenemen, met veel gedrags- en leerproblemen en stoornissen in de fijne motoriek.

In Nederland werd de overleving van alle 756 in 1995 geboren kinderen van 22-26 weken onderzocht. (10) Daarvan was 54 % reeds overleden en overleed 21 % op de verloskamer. De overleving nam snel toe met de zwangerschapsduur en bedroeg 1 % van alle geboorten bij 23 en 24 weken, 16 % bij 25 weken en 32 % bij 26 weken. Berekend op het aantal kinderen dat

voor behandeling op een NICU werd opgenomen (23 % van alle geboorten) was de overleving relatief hoog, n.l. 17 % bij 24 weken, 48 % bij 25 weken en 61 % bij 26 weken. In Nederland wordt dus slechts een kwart van de kinderen onder 26 weken opgenomen voor behandeling, maar de overleving bij de kinderen van 25 en 26 weken is daarbij relatief hoog. Dit weerspiegelt het beleid in Nederland, waar men onder 26 weken zeer selectief is met een actieve behandeling. Het beleid van de Nederlandse gynaecologen tussen 22 en 26 weken past hierbij. In 1995 werd bij 24 en 25 weken slechts in 2 % een sectio caesarea uitgevoerd, terwijl bij 26 weken 18 % van de kinderen via een sectio caesarea werd geboren. Ook het verwijlsbeleid naar een perinatologisch centrum sluit hierop aan. In 1995 werd slechts 23 % van de bij 23 weken geboren kinderen, maar 49 % van de bij 25 weken en 71 % van de bij 26 weken geboren kinderen in een centrum geboren.

Tabel. Overleving van extreem vroeg geboren kinderen in Engeland en Nederland

	populatie	uitkomst	23 wk	24 wk	25 wk	26 wk
Engeland (8;9)	levendgeborenen	na geboorte overleden	46%	22%	16%	
	levendgeborenen	opname NICU	54%	78%	84%	
	levendgeborenen	levend ontslagen	11%	26%	44%	
	NICU opnamen	levend ontslagen	20%	34%	52%	
Nederland (10)	alle geboorten	doodgeboren	63%	53%	44%	41%
	alle geboorten	na geboorte overleden	36%	37%	22%	7%
	levendgeborenen	na geboorte overleden	96%	77%	40%	11%
	alle geboorten	opname NICU	2%	11%	43%	52%
	levendgeborenen	opname NICU	4%	23%	60%	90%
	alle geboorten	levend ontslagen	1%	1%	16%	32%
	levendgeborenen	levend ontslagen	2%	3%	29%	54%
	NICU opnamen	levend ontslagen	0%	17%	48%	61%

Vergelijking van de Engelse en de Nederlandse cijfers (tabel) illustreert dat de overlevingscijfers uitgaande van alle geboorten (Nederland) lager zijn dan wanneer men uitgaat van alleen de levendgeborenen (Engeland). In Nederland is het percentage doodgeboorte bij 23-26 weken hoog en er overlijden meer extreem vroeg geboren en op de verloskamer of niet lang na de geboorte dan in Engeland. Er worden in Nederland dan ook minder van dergelijke kinderen voor daadwerkelijke behandeling opgenomen op een NICU.

Levene analyseerde de uitkomsten van vijf goed gedocumenteerde studies van extreem te vroeg geboren en, waarin ook rekening was gehouden met de eerder genoemde selectie-bias. (11). De sterfte, uitgedrukt als percentage van de kinderen die in leven waren bij het begin van de bevalling bedroeg bij 22 weken 98 %, bij 23 weken 95 %, bij 24 weken 68 %, bij 25 weken 52 % en bij 26 weken 42 %. De overleving zonder ernstige handicaps na tenminste één jaar bedroeg 25 % van de opgenomen kinderen van 24 weken, 40 % bij 25 weken en 50 % bij 26 weken. Bij kinderen onder 26 weken komen naast ernstige handicaps ook minder ernstige beperkingen frequent voor. Levene vroeg zich af of behandeling onder 26 weken wel altijd zinvol is, een geluid dat we uit Engeland niet vaak horen.

Medisch-ethische opvattingen over de behandeling van extreem vroeg geboren en

Over de rechtvaardiging van intensive care voor extreem vroeg geboren en bestaan internationaal grote verschillen van opvatting. (12) In een groot onderzoek in 9 Europese landen onder de in 142 NICU's werkzame artsen (het EURONIC project) werd nagegaan hoe deze denken over en omgaan met medisch-ethische vragen. (12-14) In de meeste landen wordt een behandeling begonnen vanaf 24 weken. (15) Tot staken van de beademing van NICU patiënten bij zeer slechte prognose bleek in Nederland, Engeland en Zweden meer dan 80 % van de artsen bereid, maar in Duitsland, Spanje en Italië wordt de behandeling doorgaans voortgezet, ook in geval van ernstige hersenschade. (14) In Nederland is 75 % van de artsen van mening dat het gerechtvaardigd is om onder 24 weken bij slechte conditie na de geboorte niet te reanimeren, maar in de meeste andere landen is dit een minderheid. Slechts 1 % van de artsen meent dat in hun eigen NICU te gemakkelijk wordt besloten niet (meer) te behandelen. Liefst 40 % vindt echter dat kinderen soms te intensief worden behandeld. De meerderheid van de artsen, vooral die in Italië (90 %) en Spanje (82 %), meent dat er in hun NICU te weinig discussie plaatsvindt over ethische aspecten. In Nederland is

dit percentage met 34 % het laagst (12). In een Hongaars onderzoek werden de opvattingen van 100 kinderartsen in 19 NICU's over de behandeling van beschadigde pasgeborenen vergeleken met soortgelijke informatie uit Australië (1983), Polen (1987) en Canada (1990). (16) In Polen is 50 % van mening dat altijd alles moet worden gedaan om het leven te behouden. In Hongarije is dat 21 %, in Australië en in Canada 2 %. In Australië had 48 %, in Hongarije 12 % en in Polen 7 % meer dan eens besloten niet het maximum te doen om het leven van een kind te behouden. Ook met betrekking tot de behandeling bij extreme vroeggeboorte waren er verschillen. In Canada vindt 38 %, in Hongarije 23 %, in Polen 10 % en in Australië 9 % daarbij beperking van behandeling gerechtvaardigd.

Internationaal bestaat er dus een grote verscheidenheid in opvattingen van kinderartsen over medisch-ethische besluitvorming. Formele beleidsrichtlijnen, indien al aanwezig, lopen dan ook uiteen. In Canada wordt aanbevolen om bij dreigende geboorte van een kind van 25 weken een sectio caesarea, indien geïndiceerd, uit te voeren en het kind de normale intensieve zorg te geven. (17) In Nederland bevatten de richtlijnen voor verwijzing door gynaecologen naar perinatologisch centra de aanbeveling om bij dreigende vroeggeboorte vanaf 24 weken de moeder naar een centrum te verwijzen voor een afgewogen oordeelsvorming. Er bestaan geen formele landelijke richtlijnen voor de behandeling van extreem vroeg geboren kinderen, maar de Nederlandse neonatologen zijn zeer terughoudend om onder 26 weken een behandeling te beginnen. Dit heeft ertoe geleid dat gynaecologen de verwijzingsrichtlijn in de praktijk niet altijd volgen en een 24 of 25 weken zwangere met dreigende vroeggeboorte niet verwijzen omdat de betreffende NICU niet tot behandeling zal overgaan. Zoals we hebben gezien wijkt dit beleid sterk af van dat in alle andere landen. Is alleen het Nederlandse beleid dan goed en zijn de opvattingen van onze buitenlandse collega's verwerpelijk? Natuurlijk niet. Deze verscheidenheid hangt samen met verschillen in culturele en maatschappelijke achtergronden, terwijl buitenlandse kinderartsen evenzeer als de Nederlandse het belang van het kind willen dienen. Wij moeten bescheiden zijn en onze mening dat een terughoudend beleid bij extreme vroeggeboorte gerechtvaardigd is niet willen opdringen aan onze buitenlandse collega's.

Kunnen wij dan tevreden zijn over het huidige Nederlandse beleid ten aanzien van extreme vroeggeboorte? Naar mijn mening niet geheel. In het grijze gebied tussen 25 en 26 weken zwangerschapsduur dient telkens weer een zeer zorgvuldige oordeelsvorming plaats te vinden. De statistische uitkomst van de totale groep kinderen in die categorie is niet erg goed, zoals we hebben gezien. Een niet te verwaarlozen deel van deze kinderen is

echter vitaal en de vooruitzichten voor een individueel kind kunnen heel goed zijn. De voorstelling daarvan is echter bij de geboorte en in de eerste periode daarna zeer moeilijk, en dit vormt het dilemma. Het behandelingbeleid dient zorgvuldig te worden bepaald, door de gynaecoloog en de neonatoloog samen. Een actief verwijsbeleid en de bereidheid van het centrum verwijzingen bij dreigende vroeggeboorte rond 25 weken ook te accepteren is daarvoor nodig. Helaas komt het voor dat dergelijke gevallen naar het buitenland worden verwezen omdat ze in een Nederlands centrum niet worden geaccepteerd. Naar mijn mening mag dit niet gebeuren. De ouders kunnen in de besluitvorming een doorslaggevende rol spelen, maar moeten wel volledig en objectief geïnformeerd worden door een ervaren neonatoloog. Dit mag niet worden overgelaten aan een juniorstafid.

Toetsing van medisch-ethische besluitvorming in de neonatologie

Medisch-ethische besluiten in de neonatologie betreffen vooral het staken van een niet effectieve levensverlengende behandeling. Ook wordt soms besloten van behandeling af te zien wegens reeds vóór de geboorte vastgestelde ernstige afwijkingen of wegens extreem korte zwangerschapsduur, zoals besproken. De patiënt zal dan meestal na korte tijd overlijden. Palliatieve zorg met pijnstillers en sedativa zien wij als adequate en noodzakelijke terminale zorg. Dat het dosisafhankelijke neveneffect van ademdepressie het overlijden kan bespoedigen wordt daarbij geaccepteerd. Indien noodzakelijk om het lijden te verlichten zal de dosis van de medicatie worden verhoogd en soms wordt ze verder verhoogd om het overlijden te bespoedigen. In morele en juridische zin is hier sprake van opzettelijke levensbeëindiging. Dit moet echter worden onderscheiden van opzettelijke levensbeëindiging bij ernstige afwijkingen of hersenschade zonder dat de vitale functies gestoord zijn en het kind (nog) niet ernstig lijdt. In zo een situatie kan bijvoorbeeld een kind met ernstige spina bifida zich bevinden, nadat besloten was niet te opereren. In Nederland komt het jaarlijks naar schatting enkele tientallen malen voor dat ouders in die situatie krachtig en herhaald verzoeken om actieve levensbeëindiging. (18) Het honoreren daarvan is niet vanzelfsprekend. Het is niet alleen wettelijk verboden maar veel kinderartsen, zoals ikzelf, zullen op grond van hun eigen morele opvattingen zo een verzoek niet honoreren. Een duidelijke grens tussen beide categorieën opzettelijke levensbeëindiging is niet altijd scherp te trekken en het onderscheid kan flinterdun zijn. Voor opzettelijke levensbeëindiging is er een meldingsprocedure, waarbij de Officier

van Justitie beslist of hij wel of niet tot vervolging overgaat. De Nederlandse kinderartsen zijn van mening dat maatschappelijke controle bij beslissingen rond het levenseinde van pasgeborenen noodzakelijk is. (18) Niettemin wordt opzettelijke levensbeëindiging bij pasgeborenen zelden gemeld vanwege het strafrechtelijke karakter van de toetsingsprocedure. Een door de ministers van VWS en Justitie ingestelde overleggroep, waarvan ik deel mocht uitmaken, deed in 1997 voorstellen voor een herziene toetsingsprocedure voor levensbeëindigend handelen bij pasgeborenen.(19) De overleggroep adviseerde een multidisciplinaire toetsingscommissie in te stellen met deskundigen op medisch, ethisch en juridisch gebied en de Officier van Justitie op enige afstand te plaatsen. In de procedure zou als het ware het maatschappelijk geweten weerspiegeld moeten worden. De overleggroep wees op de genoemde smalle grens tussen enerzijds beslissingen die zullen leiden tot een versnelde dood maar worden gezien als goede palliatieve zorg en anderzijds opzettelijke levensbeëindiging in enge zin. Zij adviseerde alle beslissingen waarbij de arts feitelijk de dood beoogt bij de multidisciplinaire toetsingscommissie te laten melden. Daardoor zou naar verwachting de gewenste maatschappelijke toetsing beter mogelijk zijn en de reflectie op het eigen medisch-ethisch handelen door artsen bevorderd worden. Nu, zes jaar later, is er niets veranderd en vindt feitelijk geen maatschappelijke toetsing plaats van het medisch-ethisch handelen in de neonatologie. Bij structureel ontbreken van de toetsing van medisch-ethische besluitvorming kan niet worden uitgesloten dat in strijd met de bestaande normen gehandeld wordt en inderdaad een hellend vlak, waarvoor door sommigen werd gewaarschuwd, wordt betreden. Thans is er echter, naar mijn oordeel, nog geen aanleiding om U te verontrusten. Ik denk dat de besluitvorming in de neonatologie in Nederland zorgvuldig plaatsvindt, maar het is ongewenst dat daarop niet extern wordt toegezien.

Follow-up

Vroeggeborenen vormen een risicogroep waarin ontwikkelingsstoornissen relatief frequent voorkomen, al zijn wij nu minder somber bij een problematisch begin van het leven dan Mauriceau destijds. De prognose van kinderen die niet meer dan 12 weken te vroeg werden geboren is, anders dan bij extreem vroeg geboren, in het algemeen goed en daarom is de neonatale intensieve zorg ook zeer succesvol. Ernstige handicaps worden veelal tijdens de eerste jaren opgemerkt en komen bij vroeggeborenen onder 32 weken in slechts

circa 8 % van de gevallen voor. Stoornissen die beperkingen vormen ('disabilities') zijn minder zeldzaam en doen zich voor in de motorische ontwikkeling, de neurologische ontwikkeling, de cognitieve ontwikkeling, de spraaktaalontwikkeling, de visus, het gehoor en het gedrag. Gestructureerd follow-up onderzoek hoort daarom onlosmakelijk bij de neonatale intensieve zorg, zoals al geïllustreerd bij de behandeling aan de grens van levensvatbaarheid. Het is daarom verheugend dat de overheid in haar recente Planningsbesluit Bijzondere Perinatologische Zorg ook middelen heeft willen uittrekken voor een gestructureerd follow-up programma. Tot dusver vond dit kleinschalig en in de vorm van tijdelijke projecten plaats. In Nijmegen hebben wij, dankzij inzet van eigen middelen van de afdeling Kindergeneeskunde, reeds een structuur kunnen ontwikkelen waarin de follow-up verder vorm kan krijgen. De neonatale follow-up geschiedt multidisciplinair samen met kinderpsychologen, kinderfysiotherapeuten en logopedisten. Een kinderarts heeft de coördinerende rol en voor een zorgvuldige vastlegging en bewerking van de vele gegevens is gekwalificeerde administratieve ondersteuning nodig. Het is mijn overtuiging dat het voor neonatologen van belang is om te participeren of voldoende geparticipeerd te hebben in de follow-up. Immers, wanneer men in de neonatale periode ouders zorgvuldig moet informeren en samen met hen cruciale beslissingen moet nemen is het goed om meer dan zijdelings te (hebben kunnen) ervaren hoe verrassend de ontwikkeling van vroeggeborenen kan verlopen en hoe verschillend ouders hun rol daarin spelen. Het is goed om zowel met de positieve als de negatieve effecten van het eigen medisch handelen in de neonatale periode geconfronteerd te worden. Het is dan ook vanzelfsprekend dat inmiddels in de opleidingseisen voor neonatologen deelname aan de follow-up werd opgenomen.

Het doel van een follow-up programma voor pasgeborenen met verhoogd risico, zoals kleine vroeggeborenen en ECMO patiënten, is drieledig. Ten eerste vraagt het directe belang van de individuele patiënt en zijn ouders om het volgen van de ontwikkeling omdat tijdige herkenning van stoornissen bijdraagt aan een goede begeleiding en behandeling. Dit gebeurt in samenspraak met de eigen kinderarts in het regionale ziekenhuis. Ten tweede is het voor de bepaling van het afdelingsbeleid van belang om de eigen resultaten in cijfers uitgedrukt te kennen en de veranderingen in de tijd te volgen. Deze terugkoppeling op het medisch beleid is ook van belang omdat de behandelingsmethoden voortdurend veranderen. Ten derde moet wetenschappelijk onderzoek met de verkregen gegevens bijdragen aan verdere verbetering van de neonatale zorg. In de geneeskunde is 'evidence-based medicine' de norm geworden. Echter, van veel gebruikelijke behandelingen in de neonatologie is de effectiviteit niet werkelijk bewezen. Om er

zeker van te zijn dat wijzigingen in behandelingsmethoden ook werkelijk nuttig zijn en bijdragen aan een goede prognose dient zorgvuldig en relatief lang voortgezet follow-up onderzoek plaats te vinden. Het nut van toediening van corticosteroïden aan de moeder ter bevordering van de longrijping en van surfactant aan het kind bij bestaande longonrijpheid is bewezen. Dat de veel toegepaste nieuwe beademingstechnieken zoals 'high-frequency oscillation' effectiever zijn dan conventionele beademing en bijdragen aan een goede prognose op de langere termijn bijvoorbeeld is geenszins bewezen. Gebleken is, en wij konden dat uit eigen onderzoek bevestigen, dat toediening van corticosteroïden in de neonatale periode een risico inhoudt op neurologische stoornissen. Deze behandeling vond jarenlang op ruime schaal plaats bij pasgeborenen met langdurende ademhalingsproblemen, maar dit beleid is inmiddels gewijzigd. Toekomstig onderzoek moet leren hoe aanpassingen in de behandeling van vroeggeborenen kunnen bijdragen aan verbetering van de prognose en hoe die beter kan worden voorspeld. Dat de voorspelbaarheid van de prognose in individuele gevallen nog te wensen overlaat en de afloop bij een ernstig beloop toch gunstig kan zijn mag blijken uit de volgende casus.

Cindy werd geboren na 28 weken zwangerschap en woog 1070 gram. Een eerder kind in het gezin overleed tijdens de geboorte. Reeds enkele uren na de geboorte werd vastgesteld dat er sprake was van een ernstige hersenbloeding links met veneuze infarctering. Die werd gevolgd door een hydrocefalus waaruit frequent hersenvocht werd afgenomen en waarvoor op de leeftijd van twee maanden een drain tussen de hersenholten en de buikholte moest worden aangelegd. Ook maakte Cindy een sepsis en een meningitis door. Zij werd langdurig kunstmatig beademd. Met de ouders werd meerdere malen besproken dat ernstig rekening moest worden gehouden met een handicap, vooral spasticiteit. Op de leeftijd van 4 maanden kwam zij thuis. Wij hebben haar ontwikkeling daarna gevolgd. Op de leeftijd van vijf jaar zagen wij een voor de leeftijd klein maar parmantig kind. De ventriculoperitoneale drain was waarschijnlijk niet meer functioneel. Er waren geen neurologische afwijkingen. Ze sliste wat maar de spraaktaalontwikkeling was binnen de norm. De coördinatie van de motoriek was matig, maar ze scoorde op de motorische test normaal voor de leeftijd. Het IQ was met 97 gemiddeld. Gedragsproblemen waren er niet en op school kon ze normaal meekomen. Ze is vrolijk en erg sociaal. Toen ze zes jaar was werd de drain verwijderd vanwege een infectie.

Dit meisje ontwikkelt zich dus ondanks haar voorgeschiedenis alleszins bevredigend en zij is zeker geen uitzondering.

Onderwijs

Naast de gespecialiseerde patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek is in de universitaire medische omgeving het onderwijs van groot belang. Om het niveau van medische zorg in Nederland te kunnen handhaven is een goede opleiding van jonge artsen en specialisten noodzakelijk. De opleiding tot arts is niet meer een passief collegeprogramma, gegeven door een beperkt aantal hoogleraren. Het is nu een dynamisch geheel met inbreng van veel docenten en met een actieve bijdrage van de studenten zelf. Het Nijmeegs curriculum heeft landelijk een goede naam. Toch valt er nog veel te doen. We moeten attent blijven op de inhoud en de kwaliteit van de studie, ook in verband met de grotere instroom van studenten. Bewaakt moet worden dat de medische opleiding haar universitaire karakter behoudt. Nog sterker zou daarom moeten worden gestimuleerd dat de medische studenten zich tijdens hun studie intellectueel verrijken, over de grenzen van de geneeskunde heen. De Katholieke Universiteit geeft daarvoor vele mogelijkheden. Het prestigieuze Honours Programma is daarvan een goed voorbeeld. Daarin volgen studenten naast hun eigen studie een twee jaar durend programma waarin uiteenlopende maatschappelijk relevante wetenschappelijke thema's worden bestudeerd. Onder de 170 studenten die er thans aan deelnemen zijn 40 a.s. medici. Dit is 1,8 % van het totaal aantal medische studenten, minder dan bij Filosofie en Letteren maar meer dan bij de overige faculteiten. Binnen het medisch curriculum zelf moet door de verschillende disciplines steeds kritisch worden beoordeeld of hun bijdrage daaraan nog up-to-date en in evenwicht is. Het huidige studiepakket is, vanwege de keuzeblokken, niet meer uniform en het is daarom niet vanzelfsprekend dat er geen manco's bestaan bij de instroom in vervolgoopleidingen. Het blijkt dat de studenten binnen de probleemgeoriënteerde preklinische fase van het curriculum geen goed totaalbeeld krijgen van het vak kindergeneeskunde. In het kerncurriculum is de kindergeneeskunde ondergeschoven tussen de omvangrijkere bijdragen van andere disciplines. Hoewel dit samenhangt met de gekozen structuur van het onderwijs ben ik van mening dat hierin verandering moet komen. Ik beschouw het als mijn opdracht om kritisch alle bijdragen van de kindergeneeskunde in het curriculum in beeld te brengen om manco's op het spoor te komen en voorstellen te doen om het zieke kind in de opleiding een meer samenhangend accent te geven.

De huidige opleiding tot medisch specialist, ook die tot kinderarts, staat onder druk. Daarvoor zijn vakinhoudelijke en maatschappelijke oorzaken aanwijsbaar. De specialisti-

sche geneeskunde is steeds in ontwikkeling en de algemeen opgeleide kinderarts heeft een brede kennis van het gehele vakgebied nodig, ook op subspecialistische gebieden. Het academische deel van de opleiding bestaat dan ook vooral uit subspecialistische stages, maar het is niet mogelijk om binnen alle subspecialismen een aparte stage te doorlopen. De arts-assistenten studeren vooral gericht, naar aanleiding van de patiënten die ze ter behandeling krijgen. De opgebouwde kennis is daarvan een optelsom en dus fragmentarisch. Omdat de huidige generatie jonge artsen zich een probleemgeoriënteerde aanpak eigen gemaakt heeft, goed in staat is om wetenschappelijke informatie op te zoeken via elektronische media en deelname aan het postacademisch onderwijs als vanzelfsprekend ervaart is de voorgenomen verkorting van de opleiding tot kinderarts desondanks mogelijk. De maatschappelijke oorzaken die de opleiding van specialisten beïnvloeden zijn de gewijzigde CAO regels omtrent arbeidsduur, de gewijzigde arbeidsattitude en de toename van het aantal vrouwen in de geneeskunde. De arbeidsduur werd de laatste decennia sterk teruggebracht. De gewijzigde arbeidsattitude brengt met zich mee dat ook jonge artsen minder flexibel kunnen worden ingezet. De professionele arbeid staat in directe concurrentie met andere aspecten van het maatschappelijk leven, met name de gezinsvorming en beleving. Ook omdat vooral vrouwen aantreden heeft dit consequenties. Vrouwelijke collega's krijgen tegenwoordig hun kinderen tijdens de voortgezette opleiding na het basisartsexamen, en dat is biologisch en maatschappelijk ook gewenst. Voor de negatieve consequenties is nog geen goede structurele oplossing gevonden. Ouderschapsverlof in aansluiting op het zwangerschapsverlof is een groot sociaal goed. Deeltijdwerk wordt steeds meer vanzelfsprekend geacht, ook door specialisten. In 2001 bedroeg de gemiddelde aanstelling van vrouwelijke kinderartsen 0,74 f.t.e. Het aantal kinderartsen neemt dan ook sterk toe. Tussen 1995 en 2001 bedroeg de toename 30 % en het aandeel van de vrouwelijke kinderartsen steeg hierbij van 36 % tot 43 %. Aan deeltijdwerk in vakgroepen en maatschappen kleven een aantal professionele bezwaren. Ik wijs op de onvermijdelijke discontinuïteit in de zorg en de roosterperikelen. Sommigen zijn zelfs van mening dat deeltijd dokters "halve dokters" zijn en hebben daarvoor goede argumenten. (20) Het is niet vanzelfsprekend dat deeltijdwerk de kwaliteit van de zorg voor de individuele patiënt niet aantast en om dat te voorkomen is een perfecte informatieoverdracht cruciaal. Eerder dit jaar is door het Centraal College Medisch Specialismen het formele besluit genomen dat de specialistenopleiding in deeltijd kan worden gevolgd. Tijdens de opleiding gelden de genoemde nadelen nog sterker omdat tevens de kwaliteit van de opleiding moet worden bewaakt. Daarvoor zijn oplei-

ders en arts-assistenten samen verantwoordelijk en ze zijn daarom ook beide verplicht om actief bij te dragen aan de handhaving ervan. Zoals al aangegeven zal naast de toename van de zorgvraag een strakker geregelde en meer beperkte werktijd van artsen leiden tot een verdere groei van het aantal artsen. Het hebben van een 'eigen' dokter, dat de patiënt zo op prijs stelt, zal grotendeels verloren gaan. Het artseneroep wordt daarmee ook 'gewoner', waarbij de patiënt zich steeds meer als consument van het 'product' gezondheidszorg zal opstellen. Dit hoeft de kwaliteit van de zorg natuurlijk niet per definitie te schaden. Wel zullen de redenen waarom artsen traditioneel een hoog maatschappelijk aanzien hadden en een relatief hoog inkomen genoten deels wegvallen en ik voorzie dan ook in de toekomst een benedenwaartse bijstelling daarvan.

Dames en heren, uit het voorgaande zou ik een les willen trekken voor in de kindergeneeskunde geïnteresseerde studenten. Reflectie op het eigen medisch handelen, een juiste attitude en een goede wijze van communicatie met patiënten zijn van groot belang om een goede arts te zijn. Aan de kinderarts moeten extra hoge eisen worden gesteld aan het vermogen tot het nemen van moeilijke beslissingen. De kinderarts heeft een grote maatschappelijke verantwoordelijkheid, die ook samenhangt met de verschuiving van het collectief naar de individuele autonomie. Dit laatste geldt ook voor het gebruik dat de patiënt wenst te maken van de verworvenheden van de medische wetenschap. Het steeds zoeken naar het evenwicht hierin, tegen de achtergrond van een professionele standaard, is een uitdaging die U aan moet durven gaan. Ook in dit opzicht dus eenheid in verscheidenheid binnen een prachtig vakgebied.

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Aan het einde van mijn rede wil ik graag nog enkele woorden van dank uitspreken.

Leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Katholieke Universiteit Nijmegen en van de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud,
Ik dank U voor het in mij gestelde vertrouwen om mij als hoogleraar aan deze universiteit te benoemen en zal mijn best doen dat vertrouwen waar te maken.

Collegae en medewerkers van de afdeling Kindergeneeskunde,
De complexe afdeling Kindergeneeskunde werd en wordt vooral door U vorm gegeven. Na mijn benoeming tot plaatsvervangend hoofd ben ik mij er nog meer van bewust geworden hoe belangrijk uw inspanningen en uw loyaliteit zijn voor het slagen van onze missie. Ik dank U daarvoor en blijf graag op U rekenen.

Collegae en medewerkers van de subafdeling Neonatologie,
Met het wel en wee van uw afdeling voel ik mij zeer betrokken, ook omdat ik aan de opbouw ervan intensief heb meegewerkt. Ondanks dat ik me nu breder beweeg binnen de kindergeneeskunde en, naast de follow-up polikliniek, niet veel bemoeienis heb met de dagelijkse gebeurtenissen op de NICU voel ik mij er nog steeds welkom.

Hooggeleerde Sengers, beste Rob,
Jij hebt het aangedurfd om in een moeilijke periode een beroep op mij te doen en je hebt je vervolgens sterk gemaakt voor de instelling van de tweede leerstoel kindergeneeskunde en mijn benoeming daarop. Ik heb grote bewondering gekregen voor de krachtvolle en rechtvaardige wijze waarop jij leiding geeft aan de kinderkliniek. Ik hoop je de resterende periode van je hoofdschap van daadwerkelijke steun te kunnen zijn en bij te kunnen dragen aan een goede overgang naar jouw opvolger en naar het nieuwe kinderziekenhuis.

Hooggeleerde Monnens, beste Leo,
Jij hebt een cruciale rol gespeeld in het verloop van mijn carrière. Zoals zoveel anderen heb jij ook mij geprikkeld en gemotiveerd. Als promotor was je onovertroffen. Ik ben van jouw

**Dr. L.A.A. Kollée - Academische kindergeneeskunde:
eenheid in verscheidenheid**

bijna 30 promovendi de vierde die hoogleraar is geworden en er zullen er ongetwijfeld nog volgen.

Dames en heren arts-assistenten,

Samen moeten wij uw opleiding tot kinderarts vorm geven en uw eigen inbreng daarbij is onmisbaar. U bent het die het vak kindergeneeskunde tot verdere ontwikkeling moeten brengen. Er bevindt zich onder U voldoende potentieel om die opdracht waar te maken.

Dames en heren studenten,

U mag het als een voorrecht beschouwen aan de Katholieke Universiteit te kunnen studeren. Het doet mij genoegen te zien hoe U bezig bent zich te vormen tot betrokken artsen en gezondheidswetenschappers. Ik herken daarin veel uit mijn eigen opleidingstijd. Met sommigen van U heb of had ik plezierig persoonlijk contact als mentor, stagebegeleider of commissielid. Ik dank U op voorhand voor de bereidheid mee te werken aan een analyse van het kindergeneeskundig onderwijs in uw curriculum.

Lieve ouders,

U heeft altijd met grote belangstelling mijn wegen en omwegen gevolgd. U was trots op mijn benoeming, al was U de juiste betekenis daarvan helaas niet duidelijk meer. Het is jammer dat U deze middag niet kunt bijwonen.

Broer Peter en zus Thea.

Wij hadden af en toe verschil van inzicht over het juiste evenwicht tussen werk en andere sociale en culturele activiteiten, maar onderhielden steeds goed contact. Nu deze mijlpaal bereikt is beloof ik jullie meer aandacht.

Lieve Barbara en Thomas,

Jullie waren altijd geïnteresseerd in mijn activiteiten in het ziekenhuis. Dat ik dikwijls ontbrak bij de gesprekken die jullie met mama in de keuken hadden omdat ik zonodig weer boven moest werken hebben jullie geaccepteerd. Jullie zijn nu zelf volop bezig een eigen leven op te bouwen. Mijn benoeming tot hoogleraar kan daaraan geen bijdrage leveren, maar ik beloof er voor jullie te zullen zijn wanneer dat nodig is.

Tot slot: Svata,

Jij weet hoe ik probeer aan mijn nieuwe positie invulling te geven en ik weet hoe ik daarbij door jou, zoals altijd, gesteund wordt. Jouw rationele kijk op de dingen heeft in ons gezin al veel goeds gebracht. Dit is een mooi moment om je daarvoor in het openbaar te bedanken.

Ik heb gezegd.

Geraadpleegde literatuur

- (1) van Lieburg MJ. De geschiedenis van de kindergeneeskunde in Nederland. Rotterdam: Erasmus Publishing, 1997.
- (2) van Lieburg MJ. Het Sophia Kinder Ziekenhuis 1863-1975. Rotterdam: G.B. 't Hooft, 1975.
- (3) van Zeben-van der Aa DMCB, Donckerwolcke RAMG. Tussen wal en schip. Jeugdzorg en gezondheidszorg moeten meer samenwerken. Medisch Contact 2003;354-355.
- (4) Galanakis E. Apgar score and Soranus of Ephesus. Lancet 1998; 352:2012-2013.
- (5) Kollée LAA, van der Heide A, de Leeuw R, van der Maas PJ, van der Wal G. End-of-life decisions in neonates. Seminars in Perinatology 1999; 23:234-241.
- (6) Hardman MJ, Moore L, Ferguson MW, Byrne C. Barrier formation in the human fetus is patterned. J Invest Dermatol 1999; 113:1106-1113.
- (7) Evans DJ, Levene MI. Evidence of selection bias in preterm survival studies: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84:F79-F84.
- (8) Costeloe K, Hennessy 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; 106:659-671.
- (9) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. NEJM 2000; 343:378-384.
- (10) den Ouden AL, Anthony S, van Baar AL, Dorrepaal CA, Kollée LAA, Bennebroek Gravenhorst J. Overlevingskans van zeer immature pasgeborenen in Nederland. Tijdschr Kindergeneesk 2000; 68:241-246.
- (11) Levene MI. Death and adverse outcome in very premature infants. A systematic review. Meeting International Perinatal Collegium, Amboise. 2003.
- (12) Rebagliato M, Cuttini M, Broggin L, Berkin, de Vonderweid U, Hansen G et al. Neonatal end-of-life decision making: physicians' attitudes and relationship with self-reported practices in 10 European countries. JAMA 2000; 284:2451-2459.
- (13) Cuttini M, Kaminski M, Saracci R, de Vonderweid U. The EURONIC project: a European concerted action on information to parents and ethical decision-making in neonatal intensive care. Paediatr Perinat Epidemiol 1997; 11:461-474.

- (14) Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, de Leeuw R, Lenoir S et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. *Lancet* 2000; 355:2112-2118.
- (15) de Leeuw R, Cuttini M, Nadai M, Berbik I, Hansen G, Kucinskas A et al. Treatment choices for extremely preterm infants: an international perspective. *J Pediatr* 2000; 137:608-616.
- (16) Schultz K. Hungarian paediatricians' attitudes regarding the treatment and non-treatment of defective newborns: a comparative study. *Bioethics* 1993; 7:41-56.
- (17) Fetus and Newborn Committee Canadian Paediatric Society, Maternal-Fetal Medicine Committee Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Management of the woman with threatened birth of an infant of extremely low gestational age. *CMAJ* 1994; 151:547-551.
- (18) van der Heide A, van der Maas PJ, van der Wal G, de Graaf CLM, Kester JGC, Kollée LAA et al. Medical end-of-life decisions for neonates and infants in the Netherlands. *Lancet* 1997; 350:251-255.
- (19) Overleggroep toetsing zorgvuldig handelen rond het levenseinde bij pasgeborenen. Toetsing als spiegel van de medische praktijk. Rijswijk: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 1997.
- (20) Halma C, Leemhuis MP. Deeltijddokters zijn halve dokters. *Medisch Contact* 2003; 58:349-351.