

## Bedre prognose for de minste for tidlig fødte

Andelen komplikasjoner hos de mest premature er blitt dramatisk redusert på få år. Dette skyldes først og fremst ny innsikt i skademekanismer forårsaket av oksygen, respiratorbehandling, og bruken av postnatale steroider. Mer optimal ernæring av de aller minste kan også ha bidratt til en bedret prognose.

**Ola Didrik Saugstad**

odsaugstad@rr-research.no  
Pediatrik forskningsinstitutt  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
0027 Oslo

I behandlingen av for tidlig fødte barn er det gjort store fremskritt de siste tiårene. I en amerikansk studie av barn i 23–26 ukers svangerskapsalder steg overlevelsen fra 53 % til 89 % i perioden 1986–2000. I 1996–2000 overlevde 66 %, og 93 % av dem som var født etter henholdsvis 23 og 26 ukers svangerskap (1). Enkelte utenlandske sentre kan nå meddele om hele 80 % overlevelse hos barn som er født etter bare 23 ukers svangerskap. Mye av denne fremgangen skyldes at man fra begynnelsen av 1990-årene innførte både surfaktantbehandling og en mer bevisst bruk av antenatale steroider til kvinner i truende prematur fødsel. Men så kom tilbakeslaget. Fra midten av 1990-årene viste flere studier en økning i nevrologiske og mentale komplikasjoner. En høy andel av barna fikk skader i form av cerebral parese, sansedefekter og nedsatt intelligens. Da de nådde skolealder, ble det klart at mange hadde skole- og læreproblemer med konsentrasjonsvansker og hyperaktivitet. Mange i og utenfor fagmiljøet stilte spørsmål ved om man skulle fortsette å behandle de aller minste, dvs. de som ble født før 25 ukers svangerskap.

### Ny optimisme

Siden tusenårsskiftet er imidlertid optimismen igjen kommet tilbake i nyfødtemedisinen. Nye oppfølgingsstudier av de mest for tidlig fødte viser at dødeligheten er blitt dramatisk redusert og likeledes komplikasjonene hos dem som overlever.

En europeisk multisenterstudie fra 16 sentre, inkludert Tønsberg, ble publisert i 2007 (2). Prevalensen av cerebral parese blant barn med fødselsvekt 1 000–1 499 g falt fra 6 % i 1980 til 4 % i 1996. I 2007 kom også en amerikansk oppfølgingsstudie om ekstremt for tidlig fødte barn (fødsels-

vekt < 1 000 g) som ble født i perioden 2000–02. Resultatene ble sammenliknet med periodene 1982–89 og 1990–99 (3). Dødeligheten falt gjennom alle de tre periodene, men fra den første til den andre perioden var det en økning i forsinket psykomotorisk utvikling fra 18 % til 23 % og en økning i cerebral parese fra 8 % til 13 %. I den tredje perioden, 2000–02, falt imidlertid andelen med unormalt utfall til 9 % og cerebral parese helt ned til 5 %, mer enn en halvering i forhold til perioden før.

En populasjonsbasert studie fra Canada viste den samme utviklingen, bare tydeligere (4, 5). Fra 1974 steg prevalensen av cerebral parese hos barn med fødselsvekt 500–1 249 g og var hele 131/1 000 i perioden 1991–92. Men så falt frekvensen brått til 19 per 1 000 i perioden 2001–03, en reduksjon på 85 %. Syns- og hørselsskader ble samtidig meldt å være lavere enn 1 %.

### Hva har skjedd?

Det er altså dramatiske bedringer som nå rapporteres for utfallet til svært for tidlig fødte barn. Hva har skjedd? Fire viktige faktorer har trolig bidratt til denne plutselige bedringen de siste ti årene. Fra 1980-årene ble postnatale steroider for å redusere lungeskade hos premature brukt hyppig. Oppfølgingsstudier som ble publisert i slutten av 1990-årene viste imidlertid to- til tredoblet økt risiko for nevrologiske handikap, inkludert cerebral parese, etter slik behandling (6). Dette resulterte i at man er blitt langt mer restriktiv med å gi steroider til disse barna og denne behandlingen brukes nå sjeldnere. Man er dessuten blitt langt mer omhyggelig med ernæringen til de for tidlig fødte, med tidlig introduksjon av høy proteintilførsel, gjerne 2–3 g per kg fra første levedøgn. Man har visst i flere tiår at for tidlig fødte barn har en lavere veksthastighet enn det som tilsvarer den intrauterine veksten. En ny sjokkbølge rammet likevel fagmiljøet da Embleton og medarbeidere (7) i 2001 dokumenterte det store kaloriunderskuddet for tidlig fødte barn utviklet. Dette ble starten på en hektisk forskningsaktivitet for å bringe på det rene

hvor mange kalorier og hvor mye proteiner disse barna skal tilføres. Det ble igangsatt en rekke studier hvor høyt versus lavt proteintilskudd ble sammenliknet. For det tredje brukes respirator nå sjeldnere enn tidligere, i stedet gis barna oftere behandling med kontinuerlig overtrykk (CPAP). Det har vist seg at både et for høyt og et for lavt tidevolum skader lungene. Studier, først og fremst fra Skandinavia (8), har også vist at mange av de minste barna ikke trenger respiratorbehandling, men kan gis CPAP-behandling direkte. Og endelig har man redusert oksygentilførselen til nyfødte helt fra første åndedrag. Det ser ut til at hyperoksi og oksidativt stress er av spesielt stor viktighet som skademekanisme i perioden rundt fødselen og spesielt hos for tidlig fødte (9). Flere studier, inkludert en Cochran-oversikt, viser at mer forsiktig bruk av oksygen ved fødselstidspunktet reduserer dødeligheten med 30–40 % hos barn født til termin som trenger resuscitering. En forsiktig bruk av oksygen synes også å føre til en kraftig reduksjon av komplikasjoner hos for tidlig fødte. Store randomiserte multisenterstudier er i gang, eller er i ferd med å bli startet, for å undersøke dette i mer detalj. I løpet av en 10–15-årsperiode har det skjedd en revolusjonerende endring vekk fra en tradisjonell høyoksygenering til en tilnærming med lavoksygenering av disse barna. Enkelte avdelinger kan f.eks. melde at alvorlige øyeproblemer nærmest har forsvunnet. Ved å bruke en lavoksygeneringstilnærming til både barn født til termin og premature, som flere og flere i verden nå følger, tyder tallene på at mer enn 100 000 barn kan reddes i verden på årsbasis, og at et betydelig antall kan reddes fra skade. Denne trenden er hovedsakelig initiert av vår egen forskning ved Rikshospitalet.

En gruppe fra Texas har analysert noen av disse faktorene som jeg har nevnt (10). Inntil 2001–02 ble barn under 1 000 g i denne avdelingen rutinemessig intubert og gitt surfaktant umiddelbart etter fødselen for deretter å bli tilkoblet respirator. Alle barna fikk initialt 60 % oksygen. Det ble



De minste og mest sårbare premature trenger et beskyttet miljø. Nye oppfølgingsstudier viser nå bedre prognose for disse barna. Illustrasjon Stein Løken

også startet med 10 % sukkerblandinger intravenøst som eneste ernæring, først fra dag 2 ble det gitt proteiner, men da så lite som 1 g per kg. Avdelingen la deretter om sine rutiner. Det innebar at barna ble ekstubert og fikk nasal CPAP-behandling umiddelbart etter at de hadde fått tilført surfaktant. Man startet med maksimalt 40 % oksygen og reduserte oksygentilførselen så raskt som mulig, og startet allerede første dagen med å gi protein 3 g per kg. Resultatene var dramatiske. I 2004–05 var oksygentilførselen signifikant lavere de første ukene av livet enn i 2001–02. Antall dager respiratorbehandling ble redusert i gjennomsnitt fra 35 til 15 dager, og barna gjenvant fødselsvekten i gjennomsnitt fire dager tidligere (16 mot 12 dager). I den siste perioden veide barna hele 240 g mer ved 36 uker postkonseptjonell alder. Andelen barn med veksthemning ved dette tidspunktet ble redusert fra 48 % til 18 %. Frekvensen med alvorlig lungeskade falt fra 29 % i den første perioden til 11 % i den siste. Antall dødsfall ble redusert fra 15 % til 9 %, men dette var ikke signifikant forskjellig. Selv om studien ikke var randomisert, er resultatene likevel lovende.

I tillegg har man nylig rapportert at kof-

fein synes å beskytte de minste premature mot både lunge- og hjerneskade (11). Dette kan føre til ytterligere reduksjon av skader i fremtiden.

### Farefull vei for videre fremskritt

Det har altså skjedd en svært rask bedring for de minste barna. Dette viser etter min mening at det var feil, slik noen – også i Norge – i slutten av 1990-årene foreslo at man ikke skulle behandle barn med svangerskapsalder under 25 uker (12). Også i Nederland, hvor man til nå ikke har behandlet så små barn, har man begynt å behandle dem på 24 uker fordi resultatene ellers i verden er blitt gode.

Det er likevel en farefull vei man må gå for i fremtiden fortsatt å kunne bedre utfallet for de minste og mest sårbare premature. Bedre ernæring av disse barna vil være sentralt for å oppnå fremskritt. Men fortsatt er det usikkert hvor raskt de minste skal vokse. En for lav vekst kan gi hjerneskade og en for rask vekst kan gi økt risiko for hjerte- og karsykdommer i voksen alder (13). Vi er nylig blitt minnet om hvor forsiktig man må være på dette feltet. En fersk studie fra Texas i USA der man testet ut høyproteintilskudd (4,0 g/kg/dag) versus et

mer konvensjonelt regime med maksimalt 3,5 g/kg/dag har vist at barna i høydoseregimet fikk signifikant lavere mental skår ved 18 måneders alder. Det skilte hele 13 poeng mellom de to gruppene, til tross for at forskjellen i proteintilskudd mellom dem ikke var veldig stor (14). Vi må derfor ikke gjenta fortidens feil hvor man ukritisk ga for mye oksygen og steroider før man oppdaget at dette er skadelig. Nye studier, som er nødvendig for at fremskrittet skal fortsette, enten det gjelder oksygentilførsel eller proteintilskudd og kaloritilskudd til de minste premature, må derfor foretas med stor forsiktighet og ydmykhet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ et al. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23–26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics* 2004; 113: e1–e6.
2. Platt MJ, Cans C, Johnson A et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (< 32 weeks) in 16 European centres; a database study. *Lancet* 2007; 369: 43–50.

>>>



3. Wilson-Costello D, Friedman H, Minic N et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007; 119: 37–45.
4. Robertson CM, Watt MJ, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years. *JAMA* 2007; 297: 2733–40.
5. Robertson CM, Watt MJ, Dinu IA. Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going? *Pediatr Neurol* 2009; 40: 189–96.
6. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101: E7.
7. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107: 270–3.
8. Verder H, Bohlin K, Kamper J et al. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1400–8.
9. Saugstad OD. Is oxygen more toxic than currently believed? *Pediatrics* 2001; 108: 1203–5.
10. Geary C, Caskey M, Fonesca R et al. Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics* 2008; 121: 89–96.
11. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357: 1893–902.
12. Norges forskningsråd. Grenser for behandling av for tidlig fødte barn: konsensuskonferanse 24.–25. november 1998. Rapport nr. 13 fra Komiteen for medisinsk teknologivurdering. Oslo: Norges forskningsråd, Området for medisin og helse, 1999.
13. Saugstad OD. Hvor fort skal for tidlig fødte barn vokse? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 615.
14. Blanco CL, Cornell JE, Ramamurthy RS et al. Two year follow-up study from: the effect of early and higher protein supplementation on prevention of hyperkalemia in extremely low birth weight (ELBW) infants. Abstrakt. *Pediatric Academic Societies' Annual Meeting 2008. Pediatric Academic Societies' Abstract Archives 2000–2008: E-PAS2008: 5630.* [www.pas-meeting.org/2008%20Honolulu/abstract\\_archives.asp](http://www.pas-meeting.org/2008%20Honolulu/abstract_archives.asp) [25.11.2009].

Manuskriptet ble mottatt 30.9. 2009 og godkjent 29.10. 2009. Medisinsk redaktør Erlend Hem.

## Angstens arkitektur

Illustrasjoner av bygninger kan være en måte å fremstille sinnsstemninger på. En tegning av et hus med lukket dør og mørke vinduer kan uttrykke bestemte følelser. Et annet eksempel på det samme er Giovanni Battista Piranesis fengsler.

Giovanni Battista Piranesi (1720–78) ble født i Venezia hvor han tidlig utviklet interesse for teaterdekorasjoner og arkitektur. Da han var i 20-årene kom han for første gang til Roma, og her ble hans fantasi stimulert av byens gamle bygninger og ruiner. Han gikk i lære som grafiker og startet etter hvert sitt eget atelier. I løpet av kort tid begynte han å lage grafiske blad fra etsninger i metallplater. Dette var ikke en ny teknikk, men Piranesi utviklet den til et mesterskap (1). Samtidig kostet det ham helsen ved at han stadig inhalerte damp fra sterke syrer.

De mest kjente av Piranesis arbeider er en serie på ca. 16 kobberplater med tittelen *Carceri d'Invenzione*: imaginære fengsler. De ble laget i årene 1749–59. Motivene er store drømmeaktige og massive interiører. Arkitekturen er visuelt uklar og truende, med interne broer over dype avgrunner og bueganger av stein som ikke ser ut til å lede noe steds hen. Fordi byggverkene er vanskelige å fatte, fremstår de som skremmende. Hvem kan ha oppført noe slikt, og hvorfor? Spørsmålene blir mange. De få menneskene som er synlige, blir knuget av byggets dimensjoner. De har ingen kontakt med verden utenfor. Det antydes torturinstrumenter i form av tau, brønner med vann og svære taljer. I noen av interiørene er det røyk eller damp. Vi ser en elaborert meningsløshet som blir ekstra uhyggelig fordi konstruksjonene er så solide. Jeg opplever bildene som uttrykk for en eksistensiell angst og håpløshet. De vekker følelser som jeg vil tro få av oss helt klarer å unngå i livet.

Flere kunstnere er blitt influert av disse bildene, for eksempel Francisco Goya (1746–1828), Edvard Munch (1863–1949), og den belgiske surrealisten Frank Brangwyn (1867–1956). Piranesi har også inspirert tyske impresjonistiske filmskapere som Fritz Lang (1890–1976) med filmen *Metropolis* (1927) og senere Federico Fellinis (1920–93) *Roma* (1972) og Ridley Scotts (f. 1937) *Alien* (1979). Forfat-

terne Samuel Taylor Coleridge (1722–1834), Thomas de Quincey (1785–1859), Franz Kafka (1883–1924), og Aldous Huxley (1894–1963) er også påvirket av Piranesi. Cellisten Yo-Yo Ma har spilt inn en DVD med *Bachs suite* nummer 6 under tittelen *The sound of carceri*. Innspillingen foregår inne i en datagenerert tredimensjonal gjenskapning av Piranesis fengsler. Forholdet mellom Bach og arkitektur utforskes på en suggererende måte.

Menneskenes hus representerer vanligvis trygghet og sikkerhet, enten det er steinalderhuler eller moderne boliger. Men når hus, trygghetens symbol, fremstilles som truende, kan de både utløse angst og symbolisere angst. *Carceri d'Invenzione* har i mer enn to hundre år vært opplevd som angstens arkitektur.

**Anton Hauge**  
[anthau@medisin.uio.no](mailto:anthau@medisin.uio.no)  
 Avdeling for fysiologi  
 Universitetet i Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Ficacci L. Giovanni Battista Piranesi. The etchings. Köln: Taschen, 2003.

Manuskriptet ble mottatt 25.4. 2009 og godkjent 26.9. 2009. Medisinsk redaktør Anne Gitte Hertzberg.

*Giovanni Battista Piranesi: The drawbridge. Plate VII fra The Carceri d'Invenzioni (Imaginary prisons). Eid av Wallraf-Richartz-Museum/Fondation Corboud Köln. Foto Rheinisches Bildarchiv Köln*