

# Þroski minnstu fyrirburanna á Íslandi 1988-2012

Olga Sigurðardóttir<sup>1</sup> læknir

Kristín Leifsdóttir<sup>2,3</sup> læknir

Pórður Þórkelsson<sup>2,3</sup> læknir

Ingbjörg Georgsdóttir<sup>4</sup> læknir

<sup>1</sup>Karolinska-sjúkrahúsinu Stokkhólmi, Svíþjóð, <sup>2</sup>Barnaspítala Hringins Landspítala, <sup>3</sup>læknadeild Háskóla Íslands, <sup>4</sup>Greiningar- og ráðgjafarstöð ríkisins.

Greinin var unnin við læknadeild Háskóla Íslands, Landspítala og Greiningar- og ráðgjafarstöð ríkisins.

Fyrirspurnum svarar Olga Sigurðardóttir, [olgasigridur@gmail.com](mailto:olgasigridur@gmail.com)

## Inngangur

Á síðustu árum og áratugum hafa orðið miklar framfarir í fæðingar- og nýburalækningum sem leitt hafa til betri árangurs í meðhöndlun fyrirbura. Lífslíkur minnstu fyrirburanna (fæðingarþyngd  $\leq 1000$  g) hafa aukist og flestir þeirra lifa nú af án alvarlegra fylgikvilla.<sup>1,2</sup> Fimm ára lifun minnstu fyrirburanna í íslensku þýði fór úr 22% fyrir árabilið 1982-1990 upp í 63% á árabilinu 2001-2005.<sup>3,4</sup> Auk þess er nú hægt að bjarga óþroskaðri börnum en áður, allt niður í 22-23 vikna meðgöngulengd.<sup>5,6</sup> Vanþroski barnanna við fæðingu og oft á tíðum mikil veikindi á fyrstu vikum lífs hafa í för með sér aukna hættu á röskun í þroska miðtaugakerfis<sup>7</sup> sem einkum verður vegna skemmda í hvíta efni heilans (*periventricular leukomalacia*, PVL) eða heilablæðinga.<sup>8-11</sup> Afleiðingarnar eru margvíslegar. Helst ber að nefna heilalömun (*cerebral palsy*, CP) og önnur frávik í hreyfiþroska ásamt skertum vitsmunapróska, aukna hættu á sjón- og heyrnarskerðingu, námserfiðleika, hegðunarvanda og einhverfurósröskun.<sup>1,12-17</sup> Ef litið er á þroska minnstu fyrirburanna í heild sinni sýna niðurstöður rannsókna síðustu ára frá Íslandi, Svíþjóð og Bretlandi að um tveir þriðju barnanna hafa eðlilegan þroska eða væg þroskafrávik en allt að fimmtungur glímur við alvarlegri þroskafrávik.<sup>1-4,6,19</sup>

Oft á tíðum er erfitt að spá fyrir um þroska minnstu fyrirburanna og óljóst hvað skilur á milli þeirra sem þroskast eðlilega og þeirra sem gera það ekki. Markmið þessarar rannsóknar voru að kanna algengi þroskafrávik og hamlana meðal minnstu fyrirburanna á Íslandi á 25 ára tímabili og meta hvaða þættir spá fyrir um hömlun hjá þessum börnum.

## ÁGRIP

### INNGANGUR

Vanþroski minnstu fyrirburanna (fæðingarþyngd  $\leq 1000$  g) veldur aukinni hættu á röskun í þroska miðtaugakerfis. Afleiðingarnar geta verið skertur hreyfi- og vitsmunapróska, sjón- og heyrnarskerðing, námserfiðleikar, hegðunarvandi og einhverfurósröskun. Markmið rannsóknarinnar voru að kanna algengi þroskafrávik og hömlunar hjá minnstu fyrirburunum á Íslandi á 25 ára tímabili og meta hvaða klínísku þættir spá fyrir um hömlun hjá þeim.

### EFNIVÍÐUR OG AÐFERÐIR

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra barna sem fæddust á Íslandi 1988-2012, voru  $\leq 1000$  g við fæðingu og útskrifuðust á lífi. Rannsóknarhópurinn var sóttur í Vökuskrá Barnaspítala Hringins. Upplýsingar voru fengnar úr Vökuskrá, sjúkraskrá barnanna og mæðra þeirra ásamt gagnagrunni Greiningar- og ráðgjafarstöðvar ríkisins.

### NIÐURSTÖÐUR

Af 189 börnum voru 45 (24%) með staðfest þroskafrávik, 13 (7%) með væg frávik og 32 (17%) alvarleg frávik (hömlun) við 3-6 ára aldur. Áhættuþættir fyrir hömlun voru fjölburafæðing (ÁH 2,21; 95% ÖB: 1,19-4,09), Apgar  $< 5$  eftir eina mínútu (ÁH 2,40; 95% ÖB: 1,14-5,07), ef fæðugjöf í sondu hófst meira en fjórum dögum eftir fæðingu (ÁH 2,14; 95% ÖB: 1,11-4,11), ef fullu fæði var náð eftir meira en 21 dag (ÁH 2,15; 95% ÖB: 1,11-4,15), lungnabólga á nýburaskeiði (ÁH 3,61; 95% ÖB: 1,98-6,57) og PVL (ÁH 4,84; 95% ÖB: 2,81-8,34).

### ÁLYKTUN

Meirihluti minnstu fyrirburanna glímur ekki við alvarleg þroskafrávik. Hlutfall barna með hömlun í þessari rannsókn er sambærilegt við niðurstöður annarra íslenskra og erlendra rannsókna en hlutfall vægari þroskafrávik í þýðinu er líklega vanmetið. Áhættuþættir hömlunar í þessari rannsókn eiga sér hliðstæðu í erlendum rannsóknum.

## Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til allra barna sem fæddust á Íslandi frá 1988 til og með 2012, voru  $\leq 1000$  g við fæðingu og útskrifuðust á lífi. Rannsóknarhópurinn var sóttur í gagnagrunn vökudeildar Barnaspítala Hringins (Vökuskrá). Klínískar upplýsingar voru fengnar úr Vökuskrá og sjúkraskrá barnanna og mæðra þeirra (tafla I).

Tafla I. Klínískar upplýsingar um börnin og mæður þeirra.

Upplýsingar um mæður og meðgöngu	Almennar upplýsingar um börnin	Greiningar barna á nýburaskeiði	Lyfjagjafir í legu á vökudeild	Næring, þyngd og öndunaraðstoð á vökudeild
Aldur móður Sjúkdómar á meðgöngu Lyfjanotkun á meðgöngu Reykingar á meðgöngu Gjöf barkstera fyrir fæðingu Gjöf sýklalyfja fyrir/í fæðingu Sýkingamerki í kringum fæðingu: Hiti CRP-gildi Belghimnabólga	Meðgöngulengd* Fæðingarmáti Kyn Einburi/fjölburi Apgar eftir 1 og 5 mínútur Þyngd, lengd og höfuðummál við fæðingu Þyngd undir 10. hundraðs-hlutamarki**	Glærhimnusjúkdómur Lungnabólga Loftbrjóst Langvinnur lungnasjúkdómur Jákvæð blóðræktun Opin fósturslagrás Sjónukvilli, gráða tilgreind Þarmdrepsbólga Heilablæðing, gráða tilgreind PVL	Lungnablöðruseyti Sterar í æð ( <i>dexametasón</i> ) Innúðasterar ( <i>flútikasón-própiónat, budesonid</i> ) Prostaglandín-hemlar ( <i>indómetasín, íbúprófen</i> ) Aðgerðir í legu á vökudeild Opin fósturslagrás Sjónukvilli Þarmdrepsbólga	Aldur þegar fæðingarþyngd var náð Aldur þegar fæðugjöf í sondu hófst Aldur þegar fullu fæði var náð CPAP og tími á CPAP (Hátíðni)-öndunarvél og tími á öndunarvél

\*Skráð sem vikur og dagar, þannig er meðgöngulengd barns sem fætt var eftir 25 vikna og tveggja daga meðgöngu rituð sem 25<sup>2</sup> vikur.

\*\*Ákvarðað út frá fæðingarþyngd, meðgöngulengd og vaxtarferlum fyrir fyrirbura (*small for gestational age, SGA*).

CRP: C-reactive protein

CPAP: Continuous positive airway pressure

Leitað var að öllum börnum rannsóknarhópsins í gagnagrunni Greiningar- og ráðgjafarstöðvar ríkisins (GRR) og upplýsingar um börnin sem þangað var vísað voru sóttar í gagnagrunninn í mars 2015. Þroskastaða var ákvörðuð út frá nýjustu upplýsingum um þroska og færni barns og miðað við ICD-10 greiningarnúmer. Skilgreiningar Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar (World Health Organization) frá 1980 á skerðingu (*impairment*), hömlun (*disability*) og fötlun (*handicap*) voru hafðar til hliðsjónar þegar matið var gert.<sup>20</sup>

Gagnasöfnun fór fram í Microsoft Excel 2013. Tölfræðiúrvinnsla fór fram í JMP 11 SAS Institute Inc. og 24. útgáfu SPSS. Óparað t-próf og kí-kvaðrat próf voru notuð í samanburði á hópum. Gerð var einþátta og fjölþátta aðhvarfsgreining til að meta áhrif hverrar breytu fyrir sig, í fjölþáttagreiningu var leiðrétt fyrir kyni. Fyrir flokkabreytur voru niðurstöður settar fram sem hlutfallstölur og fyrir talnabreytur voru niðurstöður settar fram sem meðaltöl ± staðalfrávik. Áhættuhlutfall (ÁH, *relative risk*) var reiknað með 95% öryggisbili (ÖB, *confidence interval*). Tölfræðileg marktækni miðast við p-gildi <0,05.

**Niðurstöður**

*Rannsóknarhópurinn*

Á árabílinu 1988 til og með 2012 útskrifuðust 189 fyrirburar með fæðingarþyngd ≤ 1000 g á lífi af vökudeild Barnaspítala Hringins, 76 (40%) drengir og 113 (60%) stúlkur. 93 börn fæddust á fyrri hluta rannsóknartímabilsins (1988 til og með 2000) og 96 börn á seinni hluta þess (2001 til og með 2012). Mæðraskrár tveggja mæðra fundust ekki. Fæðingarþyngd var að meðaltali 807,4±137,9 g. Með-

göngulengd var að meðaltali 27<sup>0</sup> vikur ± 13 dagar, 26<sup>6</sup>±13 á fyrri hluta tímabilsins og 27<sup>1</sup>±14 á því seinna. Flest börnin fæddust eftir 25<sup>0</sup>-26<sup>6</sup> vikna og 27<sup>0</sup>-28<sup>6</sup> vikna meðgöngu eða 73 (39%) og 64 (33%). Börn fædd eftir 29<sup>0</sup> vikna meðgöngu eða meira voru 28 (15%). Einungis 24 börn (13%) fæddust eftir 23<sup>0</sup>-24<sup>6</sup> vikna meðgöngu, 8 á fyrri hluta rannsóknartímabilsins og 16 á seinni hluta þess. Af 189 fyrirburum var 61 vísað til mats á Greiningar- og ráðgjafarstöð ríkisins.

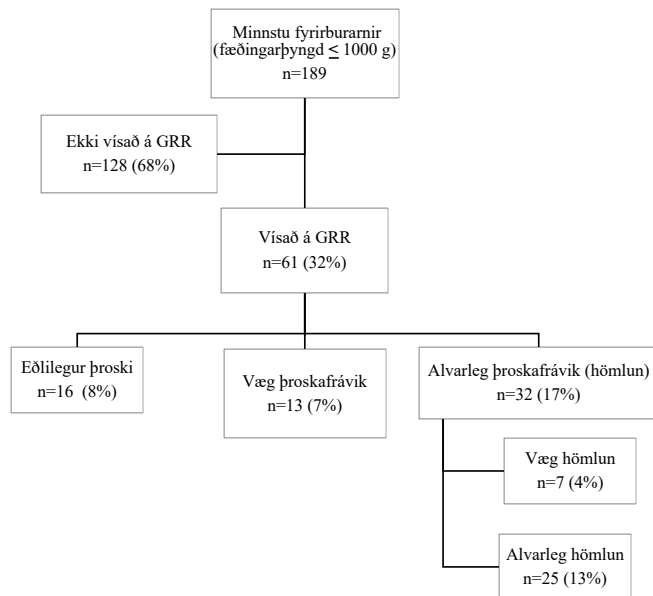
*Þroski minnstu fyrirburanna*

Athuganir á þroska barnanna fóru oftast fram við 5-6 ára aldur (mynd 1). Börn með væg þroskafrávik (n=13) höfðu greiningar á borð við hreyfiþroskaraskanir og væg CP-einkenni, málþroskaraskanir, vitsmunapróska á tornæmisstigi og sértækar þroskaraskanir. Börn með væga hömlun (n=7) voru flest með CP-einkenni. Þau gengu án stuðnings en ekki án erfiðleika og mörg þurftu spelkur. Flest voru þau einnig með sértækar þroskaraskanir, staðfestar með þroskamælingum, en þó ekki á stigi þroskahömlunar. Þau börn sem metin voru með alvarlega hömlun (n=25) voru börn með viðtæk frávik í vitsmunapróska, hreyfifærni, sjón og/eða heyrn. Athuganir á vitsmunapróska staðfestu vægar, miðlungs eða alvarlegar þroskahamlanir og/eða einhverfu. Einnig voru í þeim hópi börn með verulega hamlandi CP-einkenni. Í hópi mikillar hömlunar höfðu öll börnin fleiri en eina greiningu, eitt barn lést á rannsóknartímabilinu vegna afleiðinga fötlunar sinnar, fjögur börn voru með flogaveiki, eitt barn var blint og eitt barn var með kuðungsígræðslu vegna heyrnarleysis. Frekari útlistun á greiningum

Tafla II. ICD-10 greiningar minnstu fyrirburanna með hömlun. Taflan sýnir fjölda barna með hinar mismunandi greiningar þroskafrávika og mat á alvarleika hömlunar.

	CP	Proskahömlun	Þroskaraskanir	Einhverfa	Atferlisvandi	Sjónskerðing	Heyrnarskerðing
ICD-10 greiningarnúmer	G80-82	F70-79	F80-83/88-89	F84	F90/98	H52-54	H90-91
Væg hömlun	7	6	6	1	4	1	
Alvarleg hömlun	25	14	14	7	5	7	4
Samtals	32	20	14	8	9	8	4
Hlutfall af heildinni (n=189)	17%	11%	7%	4%	5%	4%	2%

## Þroski minnstu fyrirburanna



**Mynd 1.** Yfirlit yfir minnstu fyrirburana á Íslandi 1988-2012. Flæðiritið sýnir rannsóknarhópin og skiptingu hans með tilliti til mats á GRR og alvarleika þroskafrávik. Upplýsingarnar eru settar fram sem fjöldi barna og hlutfall (%) af heildinni þar sem  $n = 189$ .

barna með hömlun má sjá í töflu II. Af þeim 32 börnum sem voru með hömlun fæddust 20 (62,5%) á fyrri hluta rannsóknartímabilsins og 12 (37,5%) á seinni hluta þess.

## Áhættuþættir hömlunar

Rannsóknarhópnum ( $n=189$ ) var skipt í tvennt, börn með hömlun ( $n=32$ ) og börn án hömlunar ( $n=157$ ). Samanburður var gerður á milli þessara tveggja hópa með tilliti til ýmissa breyta sem tengdust meðgöngu, fæðingu og nýburaskeiði barnanna í þeim tilgangi að sjá hvort hóparnir væru sambærilegir og til að finna mögulega áhættuþætti fyrir hömlun. Leiðrétt var fyrir kyni í samanburðinum. Ekki reyndist marktækur munur á milli hópanna þegar breytur er vörðuðu móður og meðgöngu voru skoðaðar. Niðurstöður einþátta og fjölþátta aðhvarfsgreiningar á öðrum breytum má sjá í töflu III.

Fjölþáttagreining leiddi í ljós 6 áhættuþætti fyrir hömlun. Áhættan á hömlun var rúmlega tvöföld fyrir fjölbura samanborið við einbura (ÁH 2,21; 95% ÖB: 1,19-4,09). Apgar <5 eftir eina mínútu hafði einnig rúmlega tvöfalda áhættu í för með sér samanborið við Apgar ≥5 eftir eina mínútu (ÁH 2,40; 95% ÖB: 1,14-5,07). Þegar fæðugjöf í sondu hófst meira en fjórum dögum eftir fæðingu var áhættan á hömlun rúmlega helmingi meiri en ef fæðugjöf í sondu hófst við fjögurra daga aldur eða fyrr (ÁH 2,14; 95% ÖB: 1,11-4,11). Í 90% tilfella fengu börnin brjóstamjólki í sonduna. Áhættan á hömlun var rúmlega tvöföld hjá börnum sem voru meira en 21 dag að ná fullu fæði samanborið við börn sem voru 20 daga eða skemur að ná fullu fæði (ÁH 2,15; 95% ÖB: 1,11-4,15). Áhættan á hömlun var rúmlega þreföld hjá börnum sem voru greind með lungnabólgu á nýburaskeiði samanborið við önnur börn (ÁH 3,61; 95% ÖB: 1,98-6,57). Áhættan á hömlun var rúmlega fjórföld hjá börnum með PVL samanborið við önnur börn (ÁH 4,84; 95% ÖB: 2,81-8,34).

## Umráður

## Þroski minnstu fyrirburanna

Rannsókn þessi náði til allra barna sem fæddust á Íslandi frá 1988 til og með 2012 með fæðingarþyngd ≤1000 g og útskrifuðust á lífi af vökudeild Barnaspítala Hringinsins. Af 189 börnum voru 45 (24%) með staðfest þroskafrávik, 13 (7%) með væg frávik og 32 (17%) með alvarleg frávik (hömlun) við 3-6 ára aldur. Stuðst var við þverfaglegt mat á þroska og færni barnanna og miðað við ICD-10 greiningar en að baki þeim liggja greindar- og þroskaþróf sem framkvæmd voru á GRR. Niðurstöðurnar samrýmast niðurstöðum fyrri íslenskra rannsókna á minnstu fyrirburunum á þremur árabílum, 1982-1990, 1991-1995 og 2001-2005 þar sem 16%, 17% og 19% voru með staðfesta hömlun við 5 ára aldur.<sup>3,4</sup> Samanburður við erlendar rannsóknir er erfiðara að meta því þær nota yfirleitt mismunandi aðferðir til að meta þroska og flokka þroskafrávik barnanna. Þó má finna hliðstæðar tölur hvað varðar hlutfall alvarlegrar hömlunar í erlendum rannsóknum á borð við sænsku EXPRESS-rannsóknina (börn með fæðingarþyngd <1000 g) og bresku EPICure2-rannsóknina (börn fædd eftir 22-26 vikna meðgöngu). Báðar rannsóknirnar mátu þroskastöðu fyrst við tveggja og hálfis árs aldur og sýndu að um fjórðungur hópsins hafði miðlungs til alvarlega hömlun þá, þar af 11% og 13% alvarlega hömlun, en þrír fjórðu þroskuðust eðlilega eða höfðu væga hömlun.<sup>6,19</sup> Hlutfall alvarlegrar hömlunar í þessari rannsókn er einnig 13%. Fjórðungur hópsins var með staðfest þroskafrávik í þessari rannsókn en hlutfall hömlunar í heild sinni var þó lægra auk þess sem hömlun var skipt niður í tvo flokka, væga og alvarlega, ekki þrjá líkt og í EXPRESS og EPICure2-rannsóknunum.

Við sex og hálfis árs aldur hafði hlutfall miðlungs til alvarlegrar hömlunar aukist í sænska þýðinu úr fjórðungi í þriðjung.<sup>1</sup> Í þessu samhengi er mikilvægt að hafa í huga að yngstu árgangar þessarar rannsóknar voru um tveggja og hálfis árs til 5 ára (börn fædd síðla árs 2009 til og með 2012) þegar leit í gagnagrunni GRR fór fram í mars 2015. Allra alvarlegustu hamlanirnar eru alla jafna komnar fram á þeim aldri en vissulega gæti verið að börn úr þessum hópi bættust við hóp hömlunar ef leitað yrði aftur í gagnagrunni GRR í dag. Bið eftir greiningu á GRR er einnig löng en það er reynsla höfundanna að reynt sé að taka fyrirbura inn í forgangi og lenda þeir því síður á biðlista. Afdrif annarra í þessum 128 barna hópi sem ekki var vísað á GRR eru á huldu. Þó má telja ólíklegt að þau glími við meiriháttar vandamál sem valda hömlun. GRR tekur við tilvísunum af öllu Íslandi fyrir börn þar sem grunur er um slík vandamál og má því segja með nokkurri vissu að þeim sé vísað þangað fyrr eða síðar. Rannsóknir sýna að nokkuð stór hluti minnstu fyrirburanna er með frávik í þroska án hömlunar, til dæmis frávik í hreyfiþroska eða væg CP-einkenni,<sup>21</sup> námserfiðleika,<sup>14</sup> hegðunarvanda<sup>22</sup> og raskanir á einhverfurófinu.<sup>23</sup> Líklegt er því að hluti þessara 128 barna glími við slík frávik.

Þannig má gera ráð fyrir að þessi rannsókn nái til velflestra þeirra sem glíma við meiriháttar vandamál sem leiða til hömlunar, varnagli er þó sleginn hvað varðar yngstu árganga rannsóknarinnar, en vanmeti hlutfall vægari þroskafrávik í þýðinu.

Í þessari rannsókn var hlutfall CP 11% og er það nokkuð sambærilegt við niðurstöður nýlegra sænskra rannsókna á minnstu fyrirburunum þar sem hlutfallið er 9-9,5%.<sup>1,2</sup> Það sama má segja um hlutfall sjón- og heyrnarskerðingar. Samkvæmt samantekt frá

**Tafla III.** Samband klínískra þátta og hömlunar. Samanburður á minnstu fyrirburunum á Íslandi 1988-2012 með og án hömlunar með tilliti til ýmissa klínískra þátta, leiðrétt fyrir kyni í fjölbáttagreiningunni.

Klínískir þættir	Hömlun			
	Já	Nei	Einþáttgreining	Fjölbáttgreining
	n = 32	n = 157	p-gildi	p-gildi
Kyn, drengir, n (%)	15 (47)	61 (39)	0,399	Ómarktækt
Meðgöngulengd, meðaltal vikna og daga	26 <sup>a</sup>	27 <sup>o</sup>	0,425	Ómarktækt
Fæðingarþyngd, meðaltal g	806	808	0,948	Ómarktækt
Lengd við fæðingu meðaltal cm	34	34,1	0,884	Ómarktækt
Höfuðummál við fæðingu, meðaltal cm	24,2	24,1	0,983	Ómarktækt
SGA, n (%)	6 (19)	50 (32)	0,139	Ómarktækt
Apgar 1 mín. meðaltal	3,2	4,3	0,003	0,011
Apgar 5 mín. meðaltal	6,3	6,6	0,320	Ómarktækt
Fæðing með keisaraskurði, n (%)	18 (56)	105 (67)	0,250	Ómarktækt
Fjölburi, n (%)	15 (47)	39 (25)	0,012	0,031
Glærhimnusjúkdómur, n (%)	28 (88)	114 (73)	0,076	Ómarktækt
Gjöf lungnablöðruseytis, n (%)	27 (84)	108 (69)	0,075	Ómarktækt
Lungnabólga, n (%)	10 (31)	11 (7)	<0,001	<0,001
Loftbrjóst, n (%)	2 (6)	10 (6)	0,980	Ómarktækt
Jákvæð blóðræktun, n (%)	11 (34)	68 (43)	0,350	Ómarktækt
Langvinnur lungnasjúkdómur, n (%)	22 (71)	89 (57)	0,140	Ómarktækt
Sterar í æð, n (%)	18 (56)	58 (37)	0,042	Ómarktækt
Innúðasterar, n (%)	15 (53)	64 (41)	0,523	Ómarktækt
Opin fósturslagrás, n (%)	22 (69)	85 (54)	0,129	Ómarktækt
Prostaglandín hemlar, n (%)	18 (82)	69 (82)	0,972	Ómarktækt
Aðgerð v/opinnar fósturslagrásar, n (%)	8 (36)	18 (21)	0,147	Ómarktækt
Sjónukvilli, n (%)	11 (35)	35 (22)	0,118	Ómarktækt
Aðgerð v/sjónukvilla, n (%)	2 (20)	4 (12)	0,505	Ómarktækt
Parmadrepsbólga, n (%)	4 (13)	6 (4)	0,039	Ómarktækt
Aðgerð v/parmadrepsbólgu, n (%)	4 (100)	4 (67)	0,197	Ómarktækt
Heilablæðing, n (%)	7 (22)	29 (19)	0,655	Ómarktækt
Heilablæðing gr. 1 eða 2, n (%)	5 (16)	26 (17)	0,977	Ómarktækt
Heilablæðing gr. 3 eða 4, n (%)	2 (7)	2 (2)	0,078	Ómarktækt
PVL	12 (37)	20 (12)	<0,001	<0,001
Fæðingarþyngd náð, meðaltal aldurs í dögum	20	14	<0,001	Ómarktækt
Upphaf fæðugjafar í sondu, meðaltal aldurs í dögum	6	3	<0,025	<0,001
Aldur þegar fullu fæði var náð, meðaltal aldurs í dögum	22	15	<0,004	<0,001
Öndunarvél, n (%)	32 (100)	137 (87)	0,033	Ómarktækt
Tími á öndunarvél, meðaltal daga	32	17	0,035	Ómarktækt
CPAP, n (%)	19 (59)	117 (75)	0,082	Ómarktækt
Tími á CPAP, meðaltal daga	31	31	0,999	Ómarktækt

SGA = Small for gestational age. PVL = Periventricular leukomalacia. CPAP = Continuous positive airway pressure.

2016 sést alvarleg sjónskerðing hjá allt að 4,6% minnstu fyrirburanna og alvarleg heyrnarskerðing hjá allt að 2,5% þeirra.<sup>24</sup> Í þessari rannsókn var hlutfall sjónskerðingar og heyrnarskerðingar í hópi hömlunar 4% og 2%. Hlutfall einhverfurófsröskunar (4%) og hegðunarvanda (5%) í þessari rannsókn er lægra en í erlendum rannsóknum.<sup>13,14</sup> Skýringin á því kann að vera vanmat rannsóknarinnar á vægari þroskafrávikum í þýðinu og ungur aldur yngstu árganganna eins og fyrr segir. Hlutfall þroskahömlunar í þessari rannsókn var 7%. Auk þess voru teknar saman greiningar hinna ýmsu þroskaraskana, svo sem málþroskaraskana, blandinna sér-tækra þroskaraskana, óyrtra námserfiðleika og þroskaraskana á stigi tornæmis (ICD-10 F80-83/88-89). Hlutfall þessara frávikna í rannsókninni var 12% og í flestum tilvikum voru þetta fylgigreiningar með öðrum hömlunargreiningum.

Af þeim 32 börnum sem voru með hömlun fæddust 20 á fyrri hluta rannsóknartímabilsins (1988-2000) og 12 á seinni hluta þess (2001-2012). Hlutfall þeirra barna sem fæddust eftir 23–24 vikna meðgöngu jókst á milli þessara tveggja tímabila, eða úr 9% fæðinga á fyrri hluta tímabilsins upp í 17% fæðinga á seinni hluta tímabilsins. Í ljósi þessa má draga þá ályktun að þrátt fyrir að börnin fæðist minni og óþroskaðri en áður virðist hlutfall hömlunar ekki aukast. Þetta endurspeglar trúlega þær framfarir sem orðið hafa í meðferð minnstu fyrirburanna á þeim 25 árum sem rannsóknartímabilið spannar.

#### Áhættuþættir hömlunar

Í þessari rannsókn var áhættan á hömlun rúmlega tvisvar sinnum meiri hjá fjölburum en einburum. Fyrri rannsóknir hafa ekki verið á einu máli hvað þetta varðar og spurning hvort sama niðurstaða hefði fengist ef leiðrétt hefði verið fyrir meðgöngulengd. Í rannsókn Källén og féлага á áhrifum fæðingabátta (*obstetric factors*) á afdrif minnstu fyrirburanna var fjölburafæðing áhættuþáttur fyrir dauða á fyrsta sólarhring lífs en ekki áhættuþáttur fyrir hömlun við tveggja og hálfis árs leiðréttan aldur.<sup>25</sup> Í rannsókn Camp og féлага á áhættuþáttum þroskahömlunar í hópi tæplega 36.000 barna sem voru hluti af The Collaborative Perinatal Project var fjölburafæðing áhættuþáttur fyrir þroskahömlun við 7 ára aldur.<sup>26</sup>

Áhættan á hömlun var rúmlega tvöföld fyrir Apgar <5 eftir eina mínútu samanborið við Apgar ≥5 eftir eina mínútu. Margar rannsóknir benda til þess sama, það er að lágur Apgar eftir eina og/eða 5 mínútur tengist aukinni hættu á hömlun, þar á meðal CP og skertum vitsmunapróska bæði í hópi fyrirbura og fullbura.<sup>25-29</sup>

Í þessari rannsókn voru tveir áhættuþættir hömlunar sem tengdust fæðugjöf minnstu fyrirburanna. Annars vegar tvöföld áhætta þegar fæðugjöf um meltingarveg hófst meira en fjórum dögum eftir fæðingu og hins vegar þegar fullu fæði var náð eftir meira en þriggja vikna aldur. Í flestum tilfellum fengu börnin brjóstamjól í sonduna en það er kjörfæða fyrir nýbura.<sup>30,31</sup> Líklegast er hér ekki um raunverulega áhættuþætti að ræða heldur breytur sem endurspeglar að börn með hömlun hafi verið veikari eftir fæðingu en börn án hömlunar. Rétt og nægjanleg næring er nauðsynleg fyrir vöxt minnstu fyrirburanna.<sup>32-34</sup> Rannsóknir hafa sýnt að ásættanlegur vöxtur hefur jákvæð áhrif á taugaþroska og því hægari sem vöxturinn er eftir fæðingu því meiri hættu er á röskun í þroska miðtaugakerfis.<sup>35-38</sup> Í dag er mælt með að hefja

fæðugjöf um meltingarveg sem fyrst, helst á fyrsta sólarhring lífs.<sup>39</sup> Annar langsóttari möguleiki er því að þessir þættir endurspeglar að einhverju leyti mikilvægi næringar fyrir taugaþroska barnanna en um slíkt er ekki unnt að álykta þegar engin gögn liggja fyrir um vöxt barnanna.

Áhættan á hömlun í þessari rannsókn var rúmlega þreföld fyrir börn sem greind voru með lungnabólgu á nýburaskeiði samanborið við önnur börn. Trúlega er hér einnig um að ræða breytu sem endurspeglar veikari börn í hópi hömlunar. Hátt hlutfall barna í hópi hömlunar, eða þriðjungur, fékk þessa greiningu sem í dag er sjaldséð á nýburagjörgæslum. Hugsanlega hefur greiningin í einhverjum tilvikum verið sett þegar börn voru með einkenni sýkingar en neikvæða blóðræktun (*sepsis without positive blood culture*). Þá hefur lungnabólga sannarlega verið algengari áður fyrir þegar öndunarvélameðferð var lengri og má finna vísbendingar um þetta í niðurstöðunum: Meðaltími öndunarvélameðferðar var næstum því tvöfalt lengri hjá börnum með hömlun (32 dagar) en án hömlunar (17 dagar), þó ekki marktækur munur, og 15 af 21 lungnabólgutílfelli rannsóknarinnar voru á fyrri hluta rannsóknartímabilsins. Sýkingar og þá sér í lagi staðfest sýklasótt (*sepsis with positive blood culture*) hefur verið tengd aukinni áhættu á þroskafrávikum síðar meir.<sup>40-42</sup> Í þessari rannsókn reyndist hins vegar ekki munur á tíðni jákvæðra blóðræktana hjá börnum með og án hömlunar. Þetta kann að skýrast af litlu úrtaki og þýði sem og gloppum í gögnunum.

PVL var áhættuþáttur fyrir hömlun líkt og sýnt hefur verið fram á í erlendum rannsóknum.<sup>11,43,44</sup> Aftur á móti reyndist ekki marktækt samband vera á milli heilablæðinga og hömlunar en alvarleg heilablæðing er vel þekktur áhættuþáttur fyrir hömlun, sérstaklega CP og þroskahömlun.<sup>8-10</sup> Athygli vekur einnig lág tíðni alvarlegra heilablæðinga í þýðinu samanborið við erlendar tíðnitölur<sup>45-47</sup> en ómskoðun var gerð á nánast öllum börnum rannsóknarinnar, ýmist af röntgen- eða nýburalækni, á einhverjum tímapunkti. Sennilega væri tíðnin hærri ef börn sem létust fyrir útskrift af vökudeild hefðu verið með í rannsókninni. Einnig má vera að gráða heilablæðinganna hafi í einstaka tilfellum verið vanmetin þegar gagnasöfnun fór fram. Þá var ekki heldur marktækt samband á milli meðgöngulengdar og hömlunar, nokkuð sem rannsóknir sýna með óyggjandi hætti að hefur forspárgildi fyrir hömlun og eykst áhættan í öfugu hlutfalli við meðgöngulengd.<sup>2,6,10,11</sup> Lítið úrtak og þýði kann að skýra af hverju alvarlegar heilablæðingar og meðgöngulengd voru ekki áhættuþættir hömlunar og ef til vill hefði munurinn verið meiri ef rannsóknarhópurinn hefði verið stærri og tölfræðilegt afl meira. Höfundar veltu því fyrir sér hvort skýringin á litlum mun á meðgöngulengd gæti legið í lengd rannsóknartímabilsins og þeim breytingum sem orðið hafa á hópnum á þessu 25 ára tímabili. Þegar meðgöngulengd hópsins var hins vegar skoðuð yfir tímabilið kom í ljós að hún breyttist sáralítið.

#### Styrkleikar og takmarkanir rannsókna

Helstu styrkleikar þessarar rannsóknar er að hún rannsakar þýði heillar þjóðar á einum stað – vökudeild Barnaspítala Hringins, einu nýburagjörgæslunni á Íslandi. Mat á þroska barnanna fór auk þess fram á einum stað, Greiningar- og ráðgjafarstöð ríkisins. Við

matið var ekki einungis stuðst við greiningar með ICD-10 númerum heldur var færnihaft einnig haft til hliðsjónar og reynt að meta lífsgæði barnanna með tilliti til þroska og hamlana.

Í afturskyggnri rannsókn sem þessari er óhjákvæmilegt að upplýsingaöflun úr sjúkraskráum sé ófullkomin. Skráningu upplýsinga í sjúkraskrár var oft á tíðum ábótavant og ósamræmi í skráningu upplýsinga torveldaði gagnasöfnun. Önnur takmörkun er mat á þroska yngstu árganga rannsóknarinnar, hvers aldur var allt niður í um tveggja og hálfis árs þegar þroskastaða hópsins var metin í mars 2015.

### Lokaorð

Stór hluti minnstu fyrirburanna þroskast eðlilega en vandamál þeirra sem ekki gera það eru oft á tíðum margþætt og sérhæfð. Skipulagt fyrirburaeftirlit hefur verið starfrækt á Barnaspítala Hringins í núverandi mynd frá árinu 2012. Eftirlitið fylgir

minnstu fyrirburunum markvisst eftir fram til 6 ára aldurs. Um er að ræða þverfaglegt teymi sem samanstendur af læknum, hjúkrunarfræðingum, sjúkraþjálfurum, talmeinafræðingi, næringarfræðingi, sálfræðingum og félagsráðgjafa auk þess sem náð samstarf er við Greiningar- og ráðgjafarstöð ríkisins, Heyrnar- og talmeinafræðingum Íslands og Þjónustu- og þekkingarmiðstöð fyrir blinda og sjónskerta. Fyrirburaeftirlitið veitir börnunum og fjölskyldum þeirra stuðning og stuðlar að bættum þroska og velferð barnanna. Með eftirlitinu verða auk þess til yfirgripsmiklar upplýsingar um þroska minnstu fyrirburanna á Íslandi sem gefa einstakt tækifæri til frekari rannsókna á þessu sviði.

### Þakkir

Sérlegar þakkir fá Edda Björk Þórðardóttir fyrir tölfræðilega útreikninga og Bríet Einarsdóttir fyrir aðstoð við gagnaöflun. Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóði Landspítala.

## ENGLISH SUMMARY

DOI: 10.17992/ibl.2020.02.373

### Outcome of Extremely Low Birth Weight Children in Iceland 1988-2012

Olga Sigurðardóttir<sup>1</sup>  
Kristín Leifsdóttir<sup>2,3</sup>  
Þórður Þórkelsson<sup>2,3</sup>  
Ingibjörg Georgsdóttir<sup>4</sup>

**Introduction:** Extremely low birth weight (ELBW) children (birth weight  $\leq 1000$  g) are at risk of adverse neurodevelopmental outcome. The objectives of this study were to determine the prevalence of developmental disorders and disabilities among ELBW children born in Iceland during a 25 year period and to assess which clinical factors predict disability among these children.

**Material and methods:** A retrospective study of all ELBW children born in Iceland 1988-2012 and discharged alive. The study group was found in the Children's Hospital of Iceland NICU registry. Information was gathered from the NICU registry, the children's and their mothers' medical records and the State Diagnostic and Counselling Centre database.

**Results:** Of 189 children 45 (24%) had developmental disorders, 13

(7%) had mild disorders and 32 (17%) had major disorders (disability) at 3-6 years. Risk factors for disability were multiple birth (RR 2.21; 95% CI: 1.19-4.09), Apgar  $< 5$  after one minute (RR 2.40; 95% CI: 1.14-5.07), the initiation of enteral feeding more than four days after birth (RR 2.14; 95% CI: 1.11-4.11), full enteral feeding achieved after more than 21 days (RR 2.15; 95% CI: 1.11-4.15), neonatal pneumonia (RR 3.61; 95% CI: 1.98-6.57) and PVL (RR 4.84; 95% CI: 2.81-8.34).

**Conclusion:** The majority of ELBW children do not have major developmental disorders. The rate of disability in this study is similar to other studies. The study probably underestimates the rate of mild developmental disorders in the Icelandic population. Risk factors for disability in this study are comparable to previous studies.

<sup>1</sup>Karolinska University Hospital, <sup>2</sup>Children's Hospital of Iceland, Landspítali University Hospital, <sup>3</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland, <sup>4</sup>The State Diagnostic and Counselling Centre.

**Key words:** extremely low birth weight, preterm, neurodevelopment, outcome.

**Correspondence:** Olga Sigurðardóttir, [olgaisgridur@gmail.com](mailto:olgaisgridur@gmail.com)

## Heimildir

- Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Fellman V, Hafström M, Hellgren K, et al. Neurodevelopmental Outcomes Among Extremely Preterm Infants 6.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 954.
- Holsti A, Adamsson M, Serenius F. Two-thirds of adolescents who received active perinatal care after extremely preterm birth had mild or no disabilities. *Acta Paediatr* 2016; 105: 1288-97.
- Georgsdóttir I, Dagbjartsson A. Litlir fyrirburar á Íslandi. Lífslíkur og fötlun. *Læknablaðið* 2003; 89: 299-302.
- Jonsdóttir GM, Georgsdóttir I, Haraldsson A, Hardardóttir H, Thorkelsson T, Dagbjartsson A. Survival and neurodevelopmental outcome of ELBW children at 5 years of age: Comparison of two cohorts born 10 years apart. *Acta Paediatr* 2012; 101: 714-8.
- García-Muñoz Rodrigo F, Díez Recinos AL, García-Alix Pérez A, Figueras Aloy J, Vento Torres M. Changes in Perinatal Care and Outcomes in Newborns at the Limit of Viability in Spain: The EPI-SEN Study. *Neonatology* 2015; 107: 120-9.
- Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Infants at 2.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden. *JAMA* 2013; 309: 1810-20.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126: 443-56.
- Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-24.
- Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136: 1132-43.
- Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol* 2014; 34: 399-404.
- Woodward LJ, Clark CAC, Bora S, Inder TE. Neonatal White Matter Abnormalities an Important Predictor of Neurocognitive Outcome for Very Preterm Children. *Baud O, ed. PLoS One* 2012; 7: e51879.
- Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 2011; 127: 858-65.
- Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Autism Spectrum Disorders in Extremely Preterm Children. *J Pediatr* 2010; 156: 525-31.e2.
- Farooqi A, Adamsson M, Serenius F, Hägglöf B. Executive functioning and learning skills of adolescent children born at fewer than 26 weeks of gestation. *PLoS One* 2016; 11: e0151819.
- Hutchinson E a, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. School-age Outcomes of Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 2013; 131: e1053-e1061.
- Rahi JS, Cable N. Severe visual impairment and blindness in children in the UK. *Lancet* 2003; 362: 1359-65.
- Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. Outcomes at Age 2 Years of Infants < 28 Weeks' Gestational Age Born in Victoria in 2005. *J Pediatr* 2010; 156: 49-53.e1.
- Marret S, Marchand-Martin L, Picaud J-C, Hascoët J-M, Arnaud C, Rozé J-C et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e62683.
- Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012; 345: e7961.
- World Health Organization. International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps. 1980.
- Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, Pierrat V, Larroque B, Grandjean H et al. Prevalence and Associated Factors of Minor Neuromotor Dysfunctions at Age 5 Years in Prematurely Born Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 1053.
- Farooqi A, Hägglöf B, Serenius F. Behaviours related to executive functions and learning skills at 11 years of age after extremely preterm birth: a Swedish national prospective follow-up study. *Acta Paediatr* 2013; 102: 625-34.
- Johnson S, Hollis C, Kochhar P HE, Wolke D MN. Psychiatric Disorders in Extremely Preterm Children: Longitudinal Finding at Age. *JAAC* 2017; 49: 453-463. e1.
- Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Semin Perinatol* 2016; 40: 497-509.
- Källén K, Serenius F, Westgren M, Maršál K. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: Prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1203-14.
- Camp BW, Broman SH, Nichols PL, Leff M. Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: Defining the "at-risk" child. *Early Hum Dev* 1998; 50: 159-73.
- Lie KK, Grøholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: Population based cohort study. *BMJ* 2010; 341: 817.
- Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr* 2001; 138: 798-803.
- Ehrenstein V. Association of Apgar scores with death and neurologic disability. *Clin Epidemiol* 2009; 1: 45-53.
- Victoria CG, Bahl R, Barros AJD, Franca GVA, Horton S, Krausevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475-90.
- Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, Lutter CK, Martines JC, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices. *Lancet* 2016; 387: 491-504.
- Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Larguia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2006; 26: 436-42.
- Maggio L, Cota F, Gallini F, Lauriola V, Zecca C, Romagnoli C. Effects of high versus standard early protein intake on growth of extremely low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 124-9.
- Cormack BE, Bloomfield FH. Increased protein intake decreases postnatal growth faltering in ELBW babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F399-404.
- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wraga LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1253-61.
- De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013; 163: 55-60. e1-3.
- Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology* 2012; 102: 19-24.
- Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics* 2009; 123: e101.
- Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, James M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birthweight infants. *Nutrients* 2015; 7: 423-42.
- Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011; 128: e348-57.
- Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse Neurodevelopment in Preterm Infants with Postnatal Sepsis or Necrotizing Enterocolitis is Mediated by White Matter Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging at Term. *J Pediatr* 2008; 153: 170-5.
- Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CMT, et al. Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants: Added Role of Neonatal Infection. *Pediatrics* 2009; 123: 313-8.
- Iwata S, Nakamura T, Hizume E, Kihara H, Takashima S, Matsuishi T, et al. Qualitative Brain MRI at Term and Cognitive Outcomes at 9 Years After Very Preterm Birth. *Pediatrics* 2012; 129: e1138-47.
- Spittle AJ, Cheong J, Doyle LW, Roberts G, Lee KJ, Lim J, et al. Neonatal white matter abnormality predicts childhood motor impairment in very preterm children. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 1000-6.
- EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010; 99: 978-92.
- Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics* 2014; 133: 55-62.
- Groenendaal F, Termote JU, van der Heide-Jalving M, van Haastert IC, de Vries LS. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr* 2010; 99: 354-8.

Greinin barst til blaðsins 6. september, samþykkt til birtingar 21. janúar 2020.