

# **For tidlig fødte barn; komplikasjoner, seinvirkninger og etiske dilemmaer**

5.års oppgave i Stadium IV – medisinstudiet ved universitetet i Tromsø

Skrevet av: Anniken Jensen  
Kull 2000  
Veileder: Lauritz Bredrup Dahl

Tromsø, september 2005



## **Sammendrag**

### **Bakgrunn**

Over de siste tiårene har en reddet livet på stadig mer premature barn. Dette er en gruppe barn som hyppig får små og store handikap og hvor det er vanskelig å forutsi hvem som blir rammet. I oppgaven gis det en framstilling av komplikasjoner og seinvirkninger som kan ramme barna og etiske problemstillinger som følger av dette.

### **Materiale og metode**

Litteraturstudie basert på bøker og artikler. Artiklene er funnet ut fra søk etter stikkordene low birth weight og premature i Tidsskrift for Den norske lægeforening, Pediatrics og The New England Journal of Medicine, samt ut fra henvisninger i annen litteratur. Artikler baserer seg på kohorter født i perioden 1970-2001 og studier gjort i Nord-Amerika, Europa og Australia.

### **Resultater**

Premature er en høyrisikogruppe i forhold til motoriske, sensoriske, kognitive og atferdsmessige forstyrrelser. Noen få rammes av alvorlig handikap og mange rammes av mindre forstyrrelser. De fleste studier finner at dess lavere svangerskapsalder ved fødsel dess større er risikoen for seinfølger og for store handikap. At mange får seinskader reiser etiske spørsmål i forhold til hvem det er riktig å forsøke å redde livet på, hvem som skal ta liv-dødsbeslutninger, om der skal tas økonomiske hensyn og om oppfølgingen barna får er god nok.

### **Fortolkning**

Det synes å være konsensus for at hos barn som er født i GA uke 22 tom 24 må det i hvert enkelt tilfelle vurderes om det er riktig å igangsette behandling. Barn fra uke 25 og opp vil en alltid forsøke å redde livet på med mindre der er særlige forhold som taler i mot. Leger bør forsøke å komme til enighet med foreldre om hva som er riktig å gjøre for barna som befinner seg i grenseland, men legene har det endelige ansvaret for beslutningen. Det er viktig å følge opp barna tett for å få satt inn nødvendige tiltak hos dem med alvorlige handikap og det er viktig å støtte familiene til barna. Det virker ikke etisk riktig at økonomiske hensyn skal ha noe å si i forhold til om en skal redde livet til barn med høy risiko for senere handikap, men intervensjoner for å bedre funksjonen hos gruppen som helhet har hittil ikke vist tilstrekkelig effekt til at det kan forsvares å bruke ressurser på dette.



## Innholdsfortegnelse

1.0	Innledning/introduksjon.....	s1
2.0	Materiale og metode.....	s3
3.0	Resultater.....	s4
3.1	Definisjoner og forkortelser.....	s4
3.2	Historikk.....	s5
3.3	Årsaker til og risikofaktorer for prematur fødsel.....	s6
3.4	Insidens og overlevelse.....	s6
3.5	Hovedårsaker til død.....	s7
3.6	Variabler som kan knyttes opp mot død eller overlevelse.....	s7
3.7	Vanlige komplikasjoner til prematuritet.....	s8
3.7.1	Respirasjonssvikt.....	s8
3.7.2	Intrakranielle skader.....	s10
3.7.3	Nekrotiserende enterokolitt.....	s11
3.7.4	Infeksjoner.....	s11
3.7.5	Prematuritetsretinopati.....	s12
3.8	Synlige og usynlige seinfølger av prematuritet.....	s12
3.8.1	Om nevrologiske abnormaliteter.....	s13
3.8.2	Cerebral parese.....	s13
3.8.3	Motoriske evner.....	s14
3.8.4	Hørselshemming.....	s14
3.8.5	Synshemming.....	s15
3.8.6	Vekt, høyde og hodeomkrets.....	s15
3.8.7	Kognitiv funksjon.....	s15
3.8.8	Atferdsforstyrrelser.....	s16
3.8.9	Skoleproblemer.....	s16
3.8.10	Helse.....	s16
3.8.11	Hvordan går det i ungdomsårene.....	s17
3.8.12	Hvordan går det som voksen.....	s17
3.8.13	Utvikling av andel med seinfølger.....	s18
3.8.14	Risikofaktorer, beskyttende faktorer og prediktorer for seinfølger.....	s18

<b>3.9</b>	<b>Oppfølging.....</b>	<b>s19</b>
3.9.1	Nåværende oppfølging.....	s19
3.9.2	Tidlig utviklingsmessig støtte.....	s20
3.9.3	Intervensjonsprogrammer.....	s20
<b>3.10</b>	<b>Vedrørende behandling.....</b>	<b>s21</b>
3.10.1	Estimater av utfall.....	s21
3.10.2	Avgjørelser om å behandle eller ikke å behandle.....	s22
3.10.3	Leger versus foreldre.....	s22
3.10.4	Grenser for behandling.....	s23
3.10.5	Tid før døden inntreffer.....	s24
3.10.6	Implikasjoner for fagarbeidere.....	s25
3.10.7	Økonomi.....	s26
3.11	Livskvalitet.....	s26
<b>4.0</b>	<b>Diskusjon.....</b>	<b>s28</b>
4.1	Angående komplikasjoner og behandlingsgrenser.....	s28
4.2	Avgjørelser vedrørende behandling.....	s29
4.3	Intervensjon.....	s30
4.4	Økonomi.....	s30
4.5	Feilkilder/kildekritikk.....	s31
<b>5.0</b>	<b>Konklusjon.....</b>	<b>s32</b>

Tabeller 1-2

Referanser

## 1.0 Innledning/introduksjon

På en uketjeneste for to år siden kom underviseren med egne tanker omkring jobben sin. Han var lege på barneavdeling og fulgte fortidligfødte og barn født med funksjonshemming tett. Og han reflekterte over arbeidet han gjorde; var det alltid riktig å redde livet til alle? Noen fikk svære funksjonshemminger, og av de fortidligfødte var det ofte svært vanskelig å predikere hvem som ble hardest rammet. Burde en av og til la vær å sette inn voldsomme ressurser for å redde et liv som muligens ble et liv med lidelse og store begrensninger i hverdagen?

Enkelte av deltakerne på uketjenesten ble svært provoserte over legens uttalelser, mens jeg ble forundret over de voldsomme følelsene mine medstudenter oppviste. Visst kunne en tolke en del av underviserens uttalelser som svært negative, men jeg følte de ikke fikk tak i mye av det andre han sa: Er det så enkelt som å redde et liv og deretter fraskrive seg ansvar for hvordan det går med dette lille mennesket etter hjemkomst? En vet jo at mange sliter med større og mindre plager. Burde det ikke være satt inn bedre støtteordninger for å få det optimale ut av hvert enkelt barn sine ressurser? Denne uketjenesten satte seg i hukommelsen og tente min interesse: Er all ny teknologi og alt vi i dag kan gjøre for barn som tidligere var sjanseløse alltid av det gode? Personlig var jeg mest enig med underviseren, når usikkerheten er betydelig og den potensielle lidelsen for barnet og belastningen for familien er stor, da kan det være mest riktig å la barnet dø.

Siden den gang er jeg selv blitt mor og med denne nye erfaringen er mine egne preferanser endret. Hadde uketjenesten vært i dag ville jeg trolig tilhørt den forargede gruppen. Dette viser for meg enda tydeligere hvor komplisert arbeidet med premature må være, det er en gren hvor vanskelige avgjørelser må tas mens fornuft og følelser kan dra i vidt forskjellige retninger, og hvor utfallet kan strekke seg fra et liv med funksjonshemming som gir livslang pleietyngde til et liv med normalt god helse. Fins det en etisk riktig avgjørelse?

Målet med oppgaven er å få fram en sammenhengende framstilling av de utfordringer premature barn møter i sitt liv, samt etiske implikasjoner den store problemandel har på behandling og oppfølging.

Problemstillingen er som følger:

Behandling og redning av livet til for tidlig fødte;

Er dette kun positivt eller fins det komplikasjoner og seinvirkninger som gjør at det kreves en grundigere gjennomtenkning?

Er premature ferdigbehandlet ved utskrivelsen eller bør det være en spesiell oppfølging?

Hvem skal ta de vanskelige avgjørelsene vedrørende behandling og på hvilket grunnlag skal de tas?



## 2.0 Materiale og metode

Opgaven er et litteraturstudium hvor artikler har en sentral plass. For å finne fram til relevante artikler brukte jeg artikkelsøk etter stikkordene *low birth weight* og *premature*. Jeg valgte å søke i tre velkjente tidsskrifter for å begrense antall treff siden søkeordene var forholdsvis generelle. Søkte da i tidsskriftene Pediatrics og The New England Journal of Medicine over de siste 10 år (1995 tom 2005), samt i Tidsskrift for Den norske lægeforening fra 1996 -2005 (dvs den perioden som var lagt ut online). I tillegg gikk jeg inn i bøkens og artiklers referanseliste, for så å lete fram aktuelle artikkel, på steder der det var skrevet om emner med relevans til oppgaven min. Deretter valgte jeg ut de artiklene som egnet seg til å inngå i oppgaven, hovedsakelig etter å ha lest resymet.

Artiklene baserer seg på studier gjort i Canada, USA, Australia, Irland, England, Nederland, Sverige, Finland, Norge samt en studie som er gjort innenfor elleve Europeiske land. Så lenge annet ikke er poengtert dreier det seg om internasjonale undersøkelser, og resultatene kan ikke uten videre tas som informasjon på hvordan det går med premature i Norge. I de artiklene jeg har brukt strekker fødselsår på prematurbarna og kontrollene seg fra 1970-2001.

Også bøker som omhandler premature er blitt flittig brukt, først og fremst for å finne informasjon om komplikasjoner til prematur fødsel.

Da jeg startet arbeidet med oppgaven hadde jeg intensjon om å gjøre intervjuer med ansatte på barneavdelingen på UNN for å få frem etiske problemstillinger rundt arbeidet med premature. Etter hvert som jeg fant artikler oppdaget jeg at et stort antall tok for seg nettopp etiske problemstillinger rundt prematuritet, og i tillegg var det knapt en eneste artikkel vedrørende for tidlig fødte barn som lot være å komme med etiske betraktninger i større eller mindre grad. Behovet for å gjøre intervjuer falt dermed bort.

Underveis i oppgaven, med skrift i kursiv, følger utsnitt fra en konsensuskonferanse som ble holdt i 1998 vedrørende grenser for behandling av for tidlig fødte barn (1). Dette for å vise hvilke retningslinjer som i Norge oppleves som de mest etisk riktige.

## 3.0 Resultater

### 3.1 Definisjoner og forkortelser

Prematuritet er av WHO definert som fødsel før 37. svangerskapsuke eller med en fødselsvekt under 2500 gram.

Graden av prematuritet kan angis etter fødselsvekt eller svangerskapslengde:

- Vanlige inndelinger etter fødselsvekt:
  - NBW – normal birth weight, fødselsvekt > 2500 gram
  - LBW – low birth weight, fødselsvekt < 2500 gram
  - VLBW – very low birth weight, fødselsvekt < 1500 gram (veldig prematur)
  - ELBW – extremely low birth weight, fødselsvekt < 1000 gram (ekstremt prematur)
- Inndeling etter svangerskapsuker, eller som det heter i engelsk litteratur, gestation age (GA):
  - FT – full term = født etter GA > 36 uker
  - PT – pre term = GA mellom 33 og 36 uker
  - VPT – very pre term = GA mellom 29 og 32 uker (veldig prematur)
  - EPT – extremely pre term = GA < 29 uker (ekstremt prematur)

AGA – appropriate for gestational age. Det vil si at barna veier det en kan forvente ut i fra varigheten på svangerskapet.

SGA – small for gestational age. Betyr at barna veier mindre enn en vil forvente ut i fra svangerskapslengden.

PMA – postmenstruell alder. Er summen av svangerskaps og postnatal alder

Perinatal – gjelder eller hender rett før, under eller rett etter fødsel

Sekvele – tilstand som følger etter og skrives seg fra en sykdom, følgetilstand

DOL – days of life. Betegnelse på antall dager barnet har levd siden det ble født.

Mortalitet – dødelighet

Morbiditet – sykkelighet

Insidens – tall på nye tilfeller av en tilstand i en befolkningsgruppe i en viss periode

Rate – uttrykk for hyppighet

Bias – systematisk feil som fører til uriktig konklusjon av vitenskaplig arbeid

SD – standardavvik. Er et mål på det gjennomsnittlige avviket observasjonene har fra sin middelerdi

SES – sosioeconomic status

CPAP – continuous positive airways pressure, kunstig pusting med vedvarende overtrykk

CNS – central nervous system

CSF – cerebrospinal fluid

BPD – bronkopulmonal dysplasi

RDS – respiratorisk distress syndrom

CPAP – constant positive airway pressure

NEC – nekrotiserende enterocolitt

ROP – retinopathy of prematurity

IVH – intraventrikulær hemorragi

ICH – intracraniell hemorragi

PVL – periventriculær leukomalsi

CP – cerebral parese

IQ – intelligence quotient

GQ – Griffiths quotient

### **3.2 Historikk**

Oppfinnelsen av kuvøsen i 1880 regnes som første skritt på veien i behandlingen av for tidlig fødte. Ved å legge barna i kuvøse kunne en regulere temperaturen bedre og en isolerte til en viss grad barna mot smitte. Fra 1931 tilførte man ekstra oksygen til kuvøsene, noe som bedret overlevelsen. I kjølvannet av denne praksisen fulgte en hittil ukjent sykdom som angrep øynene til barna, den gikk under navnet kuvøseblindhet (i dag kjent som ROP). Som en konsekvens ble det på 1950-tallet forsøkt å fjerne oksygenet fra kuvøsene, dette resulterte i høyere dødelighet og i høyere insidens av cerebral parese. I samme tidsintervall ble det benyttet nye typer antibiotika som påførte barna alvorlige hørselsskader, og man gav ikke barna næring de første dagene etter fødselen for man mente det skulle forhindre skader av tarm og åndedrettsystemet. Fra 60-tallet av kom det imidlertid stadige forbedringer, først fikk en til respiratorbehandling, så kom CPAP i 1970 som hjalp til å holde barnas lunger utspilte. Metoder for å måle oksygenmetning i blodet og derav mulighet for bedre innstilt oksygentilførsel kom i 70-årene, noe som senket hyppigheten av ROP. Samtidig fikk

foreldrene tilgang til nyfødtafdelingene og tidlig ernæring ble gjeninnført. På 80-tallet startet en så smått med endotrakeal instillasjon av surfaktant, et protein- og lipidholdig stoff som senket overflatespenningen i alveolene slik at lungene ikke så lett klappet sammen. Denne nyvinningen gav forkortet respiratortid og bedre overlevelse for de sykeste barna. Videre begynte man å gi moren en intramuskulær injeksjon med steroider minst et døgn før fødselen for å modne barnets lunger. De to sistnevnte har vært viktige bidragsytere til den økte overlevelsen blant de mest premature som en har sett siden slutten av syttitallet (2).

### **3.3 Årsaker til og risikofaktorer for prematur fødsel**

Viktige kjente årsaker til fortidlig fødsel er svangerskapsforgiftning, placenta-løsning, flerlingefødsel, dårlig lukning av livmorhalsen, infeksjon i fødselsveiene og fosterhinnene og misdannelser hos barnet (3). Men ved omtrent halvparten av tilfellene vet en ikke sikkert hva som er årsaken (2).

Der er kartlagt en del risikofaktorer for fortidlig fødsel. En del sosiodemografiske faktorer som arbeidsløshet, lav familiær inntekt og ikke-hvit etnisitet kan spille inn. Det samme kan dårlig svangerskapshygiene og dårlig svangerskapsomsorg. Mors alder – svært ung eller svært gammel, om hun tidligere har hatt et barn som ble født for tidlig eller mer enn to spontanaborter, om hun har hatt vaginal blødning, hypertensjon, mangelfull ernæring, dårlig vektoppgang, hardt fysisk arbeid eller har røkt i svangerskapet er alle faktorer som kan medvirke til for tidlig fødsel (3,4,5).

### **3.4 Insidens og overlevelse**

I Norge fødes om lag 7-8 % av alle barn per definisjon for tidlig, det vil si før 37. svangerskapsuke. De aller fleste av disse er født etter fullgatte 33 svangerskapsuker, er over 2000 gram og har i liten grad medisinske problemer. I motsatt ende finner en barna som er ekstremt premature, de er som oftest avhengige av intensivmedisin for å kunne overleve og de lider svært hyppig av alvorlige medisinske tilstander. Barn født før 28. svangerskapsuke eller som er under 1500 gram utgjør i Norge rundt 0,6 % av alle fødsler (2,6,7). *Tabell 1* viser andel fødsler under 2500g i Norge i perioden 1995-2002 (6).

Overlevelse sett i forhold til svangerskapslengde for GA 23 til 27 er presentert i *tabell 2*. Overlevelsesraten for veldig premature har endret seg de siste tiårene. For de under 800 gram var det bare rundt 20 % som overlevde på begynnelsen av 80-tallet, mens overlevelsen i

siste halvdel av 80-tallet var på 36-49 % og på 90-tallet overlevde 59-67 % (11,12,13,14,15). På 90-tallet økte overlevelsen av de minste barna som et resultat av forbedrede behandlingsmetoder, men den viste seg å flate ut fra midten av tiåret og kan se ut til å ha nådd et platå. Når det gjelder de større premature barna lå overlevelsen stabilt på rundt 90 % gjennom hele nittitallet (16,17).

### **3.5 Hovedårsaker til død**

Hovedårsaker til død hos premature (8,9,18):

- Cerebrale komplikasjoner, for eksempel IVH
- Lungeproblemer eller sekvele av respiratorbehandling som gir perinatal asfyksi, RDS og BPD
- Infeksjoner og sepsis
- NEC
- Medfødte misdannelser

### **3.6 Variabler som kan knyttes opp mot død eller overlevelse**

Variabler assosiert med økt sjanse for død er fødselsvekt lavere enn 600 gram, gestasjonsalder på under 25 uker (19) eller at barnet tas med keisersnitt (20).

Det er større sjanse for overlevelse ved høyere fødselsvekt og ved økende svangerskapslengde, når det er gitt antenatal kortikosteroidterapi og/eller surfaktant og hos jenter (10,12,15,20) Også barn som er del av flerlingefødsel eller som ikke er SGA har vært rapportert å ha økt sjanse for overlevelse (10).

Å være født på sykehus med neonatalavdeling og intensivavdeling (tertiær nivå) gir større overlevelse (9) og mindre morbiditet. Det anbefales derfor at fødsler tidligere en 32. uke skjer på et tertiært sykehusnivå når det er mulig (19,21,22). I konsensuskonferansen (1) ble det anbefalt at ved truende prematur fødsel etter fullgatte 23 uker skal moren overføres til stedet barnet skulle behandles, og kommer fødselen før uke 26 burde dette stedet være et regionsykehus.

## 3.7 Vanlige komplikasjoner til prematuritet

### 3.7.1 Respirasjonssvikt

Et barn som fødes før 32-34 uker vil mangle eller ha reduserte mengder av surfaktant i alveolene. Dermed har lungene en tendens til å klappe sammen på utpust når trykket faller. For å få åpnet de sammenklappede lungeblærene kreves det stor kraft og dette pustearbeidet vil snart slite ut det lille barnet. Etter hvert vil det utvikle respiratorisk distress syndrom (RDS), eller på norsk, et neonatalt åndenødsyndrom. I et ukomplisert forløp vil sykdommen være på sitt verste etter 2-3 døgn, deretter vil barnet utvikle surfaktant og så kunne puste selv uten tilskudd av oksygen etter 7-10 dager (2). Etter 1992 har tilførsel av surfaktant blitt brukt rutinemessig i Norge. Surfaktant i kombinasjon med steroider i en lungemodningssprøyte som gis til moren minst en dag før fødselen, har virkelig forbedret prognosen for premature (2). I mer alvorlige tilfeller, som oftest gjelder dette de yngste barna, vil de også ha behov for støtte av CPAP eller respirator inntil lungene er modnet litt mer.

På lengre sikt kan enkelte av barna med lungesykdom få innvekst av bindevev i lungevevet og tegn på lungesvikt. Denne bronkopulmonale dysplasien (BPD) vil oftest bedres under vekst, men noen av barna dør på grunn av lungesvikt. Behandling er kortisonpreparater for å dempe betennelsesreaksjonen, oksygen og eventuelt langvarig respiratorbehandling (3). Men verken respiratorbehandling eller postnatale steroider er udelt av det gode. Respiratorbehandling kan i seg selv gi skade på lungene og føre til BPD og også pneumothorax, postnatale kortikosteroider har i senere studier vist seg å kunne gi hjerneskader. Etter at surfaktant ble tatt i bruk er respiratortiden kortet ned med en uke i snitt, barna kan ventileres med lavere trykk og oksygenbehovet er mindre (2,7).

Der er en sammenheng mellom varigheten av oksygentilførsel og senere sykelighet. Har barnet fortsatt behov for tilført oksygen ved 36 uker PMA har det per definisjon en alvorlig kronisk lungesykdom (8). Og med fallende GA øker andelen barn med oksygenbehov ved uke 36. Ulike studier viser ulike prosentandeler og er grunnet forskjellig definisjon av populasjonen vanskelig å sammenlikne. For eksempel viser én studie at 43 % av de under 750g mot 11 % av dem mellom 750 og 1499g hadde alvorlig kronisk lungesykdom (23), mens en Norsk undersøkelse (8) med barn født mellom 1999 og 2000 viser at 67 % av dem født i uke 23 og 23 % av dem født i uke 27 har behov for oksygentilførsel ved 36 uker PMA - alt i alt har en tredel av ekstremt premature det. Dette samsvarer rimelig godt med en tredje undersøkelse som finner at 28 % av overlevende som er mindre enn 1001 gram ved fødselen får oksygen ved uke 36 (24). Det er også slik at over tid har andelen med oksygenbehov

endret seg. Fra 80- til 90-tallet økte mengden ekstremt premature med behov for oksygen ved 36 uker fra 32 % til 43 %, økningen lå hovedsakelig hos de under 750g (11). Ved 40 uker påviste Markestad med flere at 9 % fremdeles får tilført oksygen og at der ikke lenger er sammenheng mellom oksygenbehov og gestasjonsalder (8). Dette strider mot en undersøkelse gjort på barn <26 uker GA der 51 % har behov for oksygen ved 40 uker, med økende hyppighet blant de mest premature barna (24). Også varigheten av behov for mekanisk ventilasjon henger sammen med GA, der barn født i uke 23 og 24 trenger 25-41 dager, de født i uke 25 trenger 24 dager og ELBW barn større enn 25 uker i snitt trenger 7 dager (9,20).

Markestad med flere (8) henviser til studier som har funnet sammenhenger mellom langvarig oksygenbehov og alvorlige nevrouviklingsmessige og sensoriske mangler, samt dårligere kognitive og akademiske ferdigheter. Men en annen undersøkelse (25) finner at varigheten av oksygenbehandling ikke endrer nevrouviklingsmessig kompetanse ved 60 mnd når en ser bort fra barn med andre risikofaktorer som ICH og parental risiko.

Selv om oksygenbehovet har økt har ikke andelen med RDS økt fra 80- til 90-åra (11,26). Insidensen lå stabilt på rundt 60 % hos premature født før 32 svangerskaps uker, og mortaliteten gikk i følge en studie (26) ned fra 29 til åtte prosent. Det viser seg at hvis mødrene blir fullverdig behandlet med antenatal lungemodningssprøyte får elleve prosent færre barn alvorlig RDS, insidensen synker fra 35 % til 24 %. I tillegg viser en undersøkelse gjort ved Rikshospitalet at overlevelsen for barn med RDS øker fra 50 % til 70 % med én dose surfaktant, og til 80 % med opptil tre doser (2). Nedgangen i mortalitet på grunn av RDS følges av en oppgang i insidensen av BPD fra seks til 19 % (26). Når det gjelder de aller minste barna er andelen med RDS i gruppen <750g på 96 % mot 69 % av de mellom 750 og 1499g (23).

Premature under 32 svangerskapsuker rammes også hyppig av apné anfall. Årsaken er enten sentral på grunn av umodent respirasjonssenter eller obstruktiv på grunn av at slim og spytt tilstopper luftveiene. Også sykdommer hos barnet kan gi apnéanfall. Problemet med apné er at det ofte fører til bradykardi og blodtrykksfall. Da kan oksygentilførselen til hjernen bli for liten og skader kan oppstå. Derfor overvåkes barnet nøye og ved apnéanfall som ikke går over av seg selv innen rimelig tid behandler en ved hjelp av vibrasjon av kuvøsen, hudstimulering, suging av munn og svelg eller ved hjelp av medikamenter, eventuelt får de nasal CPAP-behandling. I de mest uttalte tilfeller legges de på respirator (2,3).

En annen alvorlig lungerelatert trussel for det premature barnet er lungeblødninger. Disse kommer gjerne 2.-4. levedøgn og kan resultere i død ila få timer (3). En undersøkelse

gjort av Costello med flere (18) viser at 7 % av de overlevende med GA <26 uker har hatt lungeblødninger som krevde justeringer av ventilatorinnstillingen.

Lungebetennelser i sammenfalte deler er svært vanlig.

### 3.7.2 Intrakranielle skader

Kapillærene hos for tidlig fødte er svært skjøre og ved endringer i blodtrykket (3,27) oppstår det lett blødninger i germinale matrix, et område i veggen på sideventriklene som frem til cirka 35. svangerskapsuke er rikt på blodkar. En regner med at ustabil blodtrykk er en av mange risikofaktorer for hjerneblødninger (27). Blødningene kan enten gå ut i ventriklene eller inn i vevet omkring. Avhengig av utbredelsen deles de inn i grad en til fire, hvor fire er mest alvorlig med skade av hjernevevet. Ved blødninger inn i ventriklene kan CSF-sirkulasjonen hemmes og resultere i utvikling av hydrocephalus og en må da sette inn shunter for å avlaste trykket. Ved blødning grad 3-4 er der risiko for påfølgende hjerneskade. Omtrent 30 % av de under 1500g og over halvparten av alle under 1000g rammes av hjerneblødninger (3,27), diagnosen stilles ved bruk av ultralyd (3).

Blodtilførselen kan også bli mangelfull ved endringer i blodtrykket og det kan oppstå iskemi og celledød. På ultralyd ses dette som atrofiske områder lateralt for sideventriklene, ofte gjennomsett av cyster. Skaden kalles periventriculær leukomalasi – PVL, og kan slik som alvorlige blødninger gi hjerneskade (3,27). Da beliggenheten av PVL er i området der de motoriske nervebanene går så er der en sterk assosiasjon mellom PVL og cerebral parese (2), enkelte studier viser til prevalenser på opp mot 100%.

Unormale ultralydfunn kan være IVH, PVL, hydrocephalus etc. Det er forsket mye på konsekvensen av unormale funn på ultralyd. Det ser ut til at de to mildeste formene for IVH ikke øker risikoen for seinskader (25), mens svært unormalt ultralyd øker risikoen for avvikende nevrologiske og kognitive utfall (28). Eksempler på seinfølger er CP, hørselshemming, mental retardasjon, lavere daglig funksjonsevne, lavere IQ, dårligere vokabular og dårligere lese- og regneferdigheter (23,25,28). Av barn med ICH grad 3 eller 4 har 21 % av barna abnormaliteter ved 5 års alder (25), til sammenlikning har 7 % av dem uten ICH signifikante nevrologiske avvik ved 4 års alder (29).

Der var ingen endringer mellom 80-tallet og 90-tallet i insidensen av kranieulle ultralydavvik på grunn av hjerneslag, hydrocephalus eller CNS abnormaliteter (11,26). Men IVH oppsto sjeldnere blant barn hvis mødre var behandlet med antenatale kortikosteroider (31 % mot 19 %) (26). Selv om andelen kranieulle ultralydavvik ikke steg så økte andelen med PVL for de under 1000g fra 2 % til 7 % mellom 80- og 90-tallet (11).



Om det er sammenheng mellom IVH/PVL og GA er vanskelig å si. Forskjellige studier viser motstridende resultater fra sterk sammenheng til ingen (9,18,23) og én undersøkelse (20) viser at insidensen er høyere hos barn med 23 ukers GA enn hos de større barna, men at barn født i uke 24 har lavere insidens enn de født i uke 25. Dog viser de fleste økende andel med IVH/PVL med avtakende GA. Hyppigheten av de alvorlige formene for IVH, grad 3 og 4, er på mellom 8 og 19 % hos ekstremt premature (9,23,24,30).

### **3.7.3 Nekrotiserende enterokolitt**

Nekrotiserende enterocolitt –NEC – er en betennelsestilstand med nekrose av deler eller av hele tarmveggen. Hvis tarmen perforerer er behandlingen kirurgi ved at en fjerner affiserte område (27). Årsaker til NEC er ikke helt klarlagte, men for tidlig fødte har umoden tarm og en har funnet at for stor næringstilførsel gjennom munnen den første tiden disponerer (3). Også lav GA og perinatal infeksjon er risikofaktorer (27). Barn som tidlig og forsiktig gis brystmelk får sykdommen sjeldnere enn barn som gis annen melk (2,3,27), muligens fordi brystmelken inneholder beskyttende bakteriehemmende substanser(3).

Der har ikke tilkommet noen forandring i insidensen av NEC mellom 80- og 90-tallet (26), men Skandinavia har lavere hyppighet av NEC enn USA. Kanskje kan dette skyldes at en i Skandinavia er flinkere til å benytte seg av morsmelk i stedet for morsmelkerstatning (2). Selv om de fleste mener at NEC er sterkt relatert til GA og er vanligst hos de mest premature (2,3,20,31) er det også enkelte som ikke har kunnet påvise noen sammenheng (9). Manual of Neonatal Care (31) viser til en insidens av NEC hos veldig premature på opp til 10 % og en mortalitet på opptil 45 %, og for de under 750g til en mortalitet på mellom 40 og 100 % (31). En svensk studie finner en insidens blant ekstremt premature på 2 % (9). NEC er årsak til nærmere 6 % av neonatale dødsfall hos ekstremt premature (2). Tilstander som ofte forårsaker død hos barn med NEC er perforasjon, med opp mot 50 % dødelighet, og sepsis (2).

Å ha hatt NEC er ved 18-22 måneders korrigert alder en risikofaktor for økt nevrologisk og utviklingsmessig sykkelighet (32).

### **3.7.4 Infeksjoner**

Ekstremt premature har dårlig infeksjonsforsvar fordi de ikke produserer egne antistoffer i særlig grad og fordi de er gått glipp av den overførselen av IgG fra mor som skjer mot slutten av et normalt forløpende svangerskap (2). På grunn av stor risiko for perinatal smitte, og siden barnet utsettes for mange invasive prosedyrer, gis antibiotika ofte liberalt.

Mortaliteten ved sepsis hos små premature er høy (3,27). En del kan også utvikle meningitt som har høy dødelighet og gir betydelig risiko for nevrologiske sekveler (27). Sepsis oppsto hyppigere på 1990-tallet enn hva det gjorde på 1980-tallet (11,26).

Lungebetennelser er vanlige og er også bidragsyttere til død hos premature (3).

### **3.7.5 Prematuritetsretinopati**

Også øynene hos premature er umodne og utviklingen vil kunne påvirkes av en rekke faktorer, den mest kjente er oksygen. Det kan oppstå en tilstand kalt Retinopaty of Prematurity, ROP. Mekanismen er at blodårene i øyebunnen prolifiserer seg i for stor grad og resultatet kan bli synsnedsettelse og eventuelt blindhet (7). En mer nøye kontrollert oksygentilførsel har senket insidensen hos de over 1000g, men ikke hos de under. Med adekvat kryobehandling er det i dag vanligvis mulig å unngå alvorlig synshemming (27). ROP er en av de få tilstandene der det er sterk enighet om en sammenheng mellom GA og risiko for sykdom; insidensen er omvendt proporsjonal med svangerskapsalder og fødselsvekt (9,18,27,32). En svensk undersøkelse (24) finner for hele gruppen under 1000g en innsidens av alvorlig ROP på 10 %, aller høyest er insidensen hos de født i svangerskapsuke 23 der en tredel blir rammet (8,20).

### **3.8 Synlige og usynlige seinfølger av prematuritet**

En skiller mellom store handikap og mindre seinfølger. Som store handikap regnes gjerne uttalt CP, dårlig kognitiv funksjon, blindhet eller døvhet (33,34). IQ resultater på under 70, som er to standardavvik fra gjennomsnittet, kvalifiserer vanligvis til å bli regnet som dårlig kognitiv funksjon, men enkelte krever at IQ resultatene er minst tre standardavvik fra snittet for å falle inn under denne kategorien (11,33,34,35).

Hos overlevende barn født i svangerskapsuke 23 til 27 er det slik at en blant de yngste premature finner den største raten med store handikap (8,10,32), men det er blant de eldste en finner det største antallet overlevende med stort handikap (10). Skal en oppgi innsidens for en gruppe som helhet så viser en undersøkelse gjort blant ekstremt premature at 23 % har stort utviklingsmessig, nevrologisk eller sensorisk handikap. Av disse utgjør det utviklingsmessige nesten halvparten (35). Dette stemmer godt overens med en annen studie (10) der 20,3 % av barn født før 28. svangerskapsuke har stort handikap. (Begge disse studier er publisert på begynnelsen av 2000-tallet så rimelig ferske tall.)

Det er ikke bare GA som spiller inn på raten av overlevende med stor morbiditet, også en rekke andre faktorer har innvirkning. Og dess flere dårlige prognostiske faktorer barna har jo lavere er raten overlevelse uten store handikap (10).

Tar en med alle med unormale nevrouviklingsmessige og/eller sensoriske funn har om lag 50 % av ekstremt for tidlig fødte barn seinfølger (32,35,36). Med utgangspunkt i tallene for stort handikap gjengitt ovenfor kan en si at knapt en fjerdedel av alle ekstremt premature har alvorlige funksjonshemminger og en fjerdedel har mindre alvorlige funksjonshemminger (36). Den resterende halvpart har helt normale funn.

Blant de mindre alvorlige seinvirkninger har en lettere grader av CP, hørselshemming og synshemming. Også lettere nedsatt kognitiv funksjon, atferdsforstyrrelser, skoleproblemer, lavere høyde, lavere vekt og lavere hodeomkrets hører hjemme her.

### **3.8.1 Om nevrologiske abnormaliteter**

En rekke av seinvirkningene som rammer de for tidlig fødte barna skyldes nevrologiske avvik, disse kan være medfødte eller ha sitt opphav i komplikasjoner knyttet til prematuriteten. Nevrologiske avvik kan gi CP (nevromotorisk handikap), syn- og hørselshemminger (nevrosensorisk handikap), atferds- og kognitive forstyrrelser.

I en undersøkelse gjort ved 18-22 måneders alder har 75 % av ekstremt premature normal nevrologisk undersøkelse, og der er sammenheng mellom fallende GA og avtakende andel barn med normale funn (32).

### **3.8.2 Cerebral parese**

Som tidligere nevnt er cerebral parese en vanlig seinvirkning etter prematur fødsel. Der er undersøkelser som har funnet økning i raten CP hos premature i takt med økningen i overlevelse (11,37), samt at alvorlighetsgraden av CP har økt (37). Men Ola Didrik Saugstad viser i sin bok (2) til både tyske og norske undersøkelser som har vist en nedgang i CP-raten hos veldig premature gjennom 70- og 80-tallet.

Der er også store forskjeller i tallmaterialer som beskriver hvor mange premature som rammes av cerebral parese. I studier publisert mellom år 2000 og 2005 varierer raten fra 11 % til 20 % i gruppen under 1000 gram, og fra 6 % til 9 % har alvorlig CP (10,32,35,38). Ser en i stedet på hele gruppen under 1500g ligger raten på mellom 8 og 10 % (34). En svensk undersøkelse publisert i 1998 viser til en CP-rate hos ELBW på 7 %, og viser at for barn født i svangerskapsuke 25-26 er 24 % av SGA barna rammet mot 8 % av AGA (24). Alt i alt så er

insidensen av CP blant ekstremt premature 50 ganger høyere enn hos barn med normal fødselsvekt (24).

Flere undersøkelser finner signifikante forskjeller i andelen av premature barn med CP sett i forhold til fødselsvekt eller GA, der de minste av barna rammes oftere enn de største (23,24,32). Likevel er det jo slik at det fødes flere barn i de større vektgruppene, så 20-25 % av barn med CP veier mellom 1500 og 2500g ved fødsel (34), cerebral parese rammer altså ikke bare de aller minste. Der er også gjort undersøkelser som ikke finner relasjon mellom GA og CP-rate.

### **3.8.3 Motoriske evner**

Ved vurdering av motorisk funksjon benyttes ofte Scheffzek kategorier som går fra 0 til 4, der null tilsvarer normale motoriske evner og fire tyder på sterk funksjonshemming. I den samme svenske undersøkelse som jeg viser til ovenfor (24) finner de at i alt 7 % av ELBW barn har stor funksjonshemming, det vil si at de havner innenfor Scheffzek kategori 3 eller 4, og at der er sterk korrelasjon mellom handikap og lav GA. En annen undersøkelse (29) viser at når VLBW barn blir testet ved fire års alder faller 85 % inn under kategori null til en, tilsvarende hører 100 % av NBW kontrollene til i denne kategorien. 11 % av VLBW hører til i gruppe to og 4 % i gruppe tre og fire. I studien kan en ikke finne korrelasjon mellom den neonatale nevrologiske undersøkelsen og nevrologisk status ved fire års alder. Men undersøkelsene gjort ved 6 og 18 måneders alder har høy prediktiv verdi i forhold til status ved fire år.

### **3.8.4 Hørselshemming**

Andelen ekstremt premature barn som ble døve økte fra tre til syv prosent mellom 80- og 90-tallet i følge en artikkel som nylig ble publisert i Pediatrics (11). Reigstad med flere angir i en artikkel i Tidsskriftet for den Norske legeforening utgitt i 2001 at ekstremt for tidlig fødte har opptil ti prosent sjans for å få nevrogen, alvorlig hørselstap (27). Andre studier opererer med rater for hørselstap på mellom 0,9 og 11 % hos barna som har fødselsvekt under 1000g (10,32,35,38), og den ene artikkelen som tar for seg hørselstap hos barn under 1500g finner at 1,5 % av barna er døve (23).

### 3.8.5 Synshemming

Raten barn med blindhet eller stort visuelt handikap ligger mellom 1.8 og 4 % blant ekstremt premature (10,32,35,38). ROP er årsak til flesteparten av tilfellene. Én studie viser til seks prosent blindhet hos de under 750g og to prosent hos de mellom 750 og 1500g (23).

### 3.8.6 Vekt, høyde og hodeomkrets

Premature barn har som gruppe lavere høyde-, vekt- og hodeomkretskurver enn sine jevnaldrende og også lavere kurver enn sine søsken (30,39). Andelen av de minste premature barna med høyde, vekt og/eller hodeomkrets mer enn to standardavvik under gjennomsnittet er på mellom ti til 30 % for alle tre målene (23,24). Der er en viss grad av innhentingsvekst hos premature barn, men likevel vil de som voksne fortsatt være noe mindre enn dem som er født til termin.

Lav hodeomkrets kan tyde på lavere kognitive evner og/eller nedsatt motorisk funksjon. I snitt har barna med GA <26 uker hodeomkrets 1.6 SD under snittet for korrigerede alder, og den er lavere for de barna med stort handikap enn for de uten (35). Én studie kan påvise lavere hodeomkrets hos premature barn utsatt for omsorgssvikt enn hos premature som ikke er utsatt for omsorgssvikt, disse barna har også nedgang i IQ skår over tid (40). En annen undersøkelse finner at subnormal hodeomkrets ved 8 måneders alder er en prediktor for dårligere IQ (med 8 poeng), spesielt innenfor evnene ekspressivt språk, tale, lesing og staving, og til en mindre grad for evnene i matematikk. Lav hodeomkrets påvirker også hyppigheten av hyperaktivitet, men kun i mindre grad (41).

### 3.8.7 Kognitiv funksjon

Av de forskjellige typer seinvirkninger som ofte rammer premature er nedsatt kognitiv funksjon den aller vanligste (34,38). Dette betyr ikke at alle for tidlig fødte har lav IQ, men det betyr at de som gruppe har noe lavere IQ skår enn NBW barn, dog er gjennomsnittlig IQ godt innenfor normalen (30). Sammenliknet med sine søsken ligger de 10 poeng under (F), noe som stemmer godt overens med andre undersøkelser som viser at de ligger omtrent et halvt til ett standardavvik under normalen (30,34,42).

Av ELBW barn har 21 % en IQ <- 2 SD fra snittet (som tidligere nevnt vil noen studier regne dem som sterkt handikaped). Sammenlikner man i stedet med en jevnaldrende, NBW kontrollgruppe blir tallene enda større, da har 41 % en IQ skår på <-2 SD fra normalen (38). En annen studie der ELBW blir sammenliknet med NBW finner lavere tall, der har 15,4 % av ekstremt premature IQ som ligger 2 SD under sine jevnaldrende (10).

Hvorvidt lavere GA har negativ innvirkning er det også uenighet om. Skal en rette seg etter hva flertallet konkluderer med så har de med lavere GA også dårligere kognitiv funksjon (34,42,43). En studie (43) finner at IQ faller 5 poeng mellom de i høyeste vektgruppe (1500-2000g) til de i den intermediære gruppen (1000-1500g) og med nye fem poeng til de <1000 gram. Når det gjelder ferdigheter i matematikk ser en tilsvarende fall mellom de forskjellige vektgrupper. For lesing er fallet mindre, men dog tilstede.

### **3.8.8 Atferdsforstyrrelser**

Blant barn med lav fødselsvekt er der høyere prevalens av atferdsforstyrrelser enn i resten av befolkningen. Andelen vil avhenge av inklusjonskriterier og fødselsvekt (43), generelt kan en si at premature rammes dobbelt så ofte, det vil si at de har en insidens på omkring 20 % (11,30).

Atferdsproblemene består i følge en studie gjort av Anderson med flere av nedsatte adaptive evner, internaliserende oppførsel, uoppmerksomhet og hyperaktivitet (44).

### **3.8.9 Skoleproblemer**

Der er sammenheng mellom nedsatt kognitiv funksjon og atferdsforstyrrelser (45) og påfølgende skoleproblemer. Dette kommer fram når en undersøker andelen premature barn med behov for spesiell tilrettelegging i skolen. Undersøkelser viser at en tredel til halvparten av veldig og ekstremt premature har behov for spesialundervisning (30,39,42,43), og åtte til 13 % har gått, eller blir anbefalt å gå, en klasse om igjen (30,43). Til sammenlikning får 1,6 til 10 % av normalvektige spesialundervisning, og 3 % blir holdt igjen et klassetrinn (30). Jo lavere GA dess høyere andel har skoleproblemer (23,42,43).

Barn rammet av komplikasjoner som IVH og/eller som har følgetilstander av den premature fødsel, har større insidens av skoleproblemer enn resten av prematurbarna (28). IQ, lese- og regneferdigheter er signifikant lavere hos barn som får spesialundervisning (43).

### **3.8.10 Helse**

Premature barn reinnlegges omtrent fem ganger så hyppig på sykehus som normalvektige barn, insidensen er henholdsvis 50 % og 10 %. En stor del av innleggelsene skyldes sekveler av neonatal sykdom eller behandlingen av sykdommen, lungeproblemer er dominerende årsak (39,46). I forhold til gruppen født til termin er innleggelsene mer langvarige og blir hyppigere repetert. Det viser seg at også premature med ukompliserte

neonatale forløp har høyere sykkelighet og til og med høyere dødelighet enn hva normalvektige har (46).

Ved 10 års alder er der ingen forskjell mellom EPT og FT barn i hvor ofte de har oppsøkt lege de siste 12 måneder (30), og der er heller ikke forskjeller i skolefravær grunnet dårlig helse (42). Men selv om den generelle helse er lik har premature større andel funksjonelle begrensninger, og de har oftere mer enn en begrensning (47).

### **3.8.11 Hvordan går det i ungdomsårene**

Skoleproblemene fortsetter inn i ungdomsårene. Dette kommer frem både via testing på kognitive ferdigheter og via opplysninger fra foreldre og fra de for tidlig fødte selv (45,48,49). Likevel har premature lavere skolefravær enn kontrollene (49). Ekstremt premature er også mer klossete (48,49). Ellers er der betydelig diskrepans mellom hva barna selv opplyser å ha av problemer og hva foreldrene opplyser at barna har. Barna forteller at de har dårligere romantisk- og jobbkompetanse, mens de har like god sosial kompetanse, like nære vennskap, like god selvkontroll, like godt utseende og like bra global selvverdi som det kontrollene har (48). Foreldre til premature opplyser derimot at barna har lavere sosial kompetanse, mer unnvikende og aggressiv oppførsel og problemer med oppmerksomhet (48). De har flere emosjonelle og mentale problemer og har utviklingsmessig forsinkelse, samt større grad av hyperaktivitet (49).

Når ELBW barna er blitt 12 til 16 år gamle har prevalensen av kroniske helseproblemer avtatt og de ligger nesten på nivå med kontrollgruppens prevalens, men fortsatt har de høyere andel av hjerneslag og 35 % mot 7 % har tre eller flere helseproblemer. Ekstremt premature har vært hyppigere i kontakt med barnelege, øyelege, ØNH-lege, yrkesterapeut og talepedagog i toårsperioden før studien. Der er ingen forskjeller mellom de to gruppene i andelen hospitaliseringer. Flere ELBW barn har begrensninger i skole/normale aktiviteter, og der er flere som ikke er i stand til å ta vare på seg selv. Når det gjelder operasjoner er prevalensen lik for de siste to årene, men totalt i sitt liv har 68 % av ELBW barna blitt operert mot 36 % av kontrollbarna (49).

I bruken av sosiale tilbud ligger premature kun over kontrollene når det gjelder bruken av utdanningsmessige ressurser (49).

### **3.8.12 Hvordan går det som voksen**

Der er færre veldig for tidlig fødte gutter enn gutter født til termin som fullfører videregående skole og færre som studerer videre på høyere nivåer. Dette virker i følge

artikkelforfatterne naturlig ut i fra den økte andelen med skoleproblemer og de lavere kognitive ferdigheter, - halvparten har IQ over 85 mot to tredeler av kontrollene (50).

Når det gjelder oppførsel kommer det frem både positive og negative opplysninger. Negativt er det at VLBW menn i følge sine foreldre har flere tanke problemer og tanke forstyrrelser. VLBW kvinner har en mer internaliserende oppførsel, færre venner og dårligere relasjon til familien. Felles for begge kjønn er at foreldrene oppfatter barna som mer engstelige, deprimerte, unnvikende og uoppmerksomme enn hva foreldrene til kontrollene gjør. Positivt er det at ekspremature voksne har mindre normbrytende atferd og drikker mindre alkohol enn kontrollene (51). Færre av guttene har vært i kontakt med politiet og færre kvinner har hatt samleie, vært gravide eller fått barn (50). At de har mindre risikopreget oppførsel enn kontrollene betraktes i begge artiklene som overraskende når en tar i betraktning at de har lavere IQ og flere skoleproblemer, noe som normalt skulle ha disponert dem for mer risikopreget atferd (50,51).

Veldig for tidlig fødte har høyere innsidens av kroniske medisinske tilstander, hovedsakelig på grunn av høyere forekomst av nevrosensoriske skader som en finner hos 10 % av veldig premature mot <1 % av NBW barn (50).

### **3.8.13 Utvikling av andel med seinfølger**

De fleste studier konkluderer med at til tross for økt andel overlevende veldig premature gjennom 80- og 90-tallet, så har ikke andelen med nevrosensoriske eller andre større seinfølger endret seg (13,14,15,52). Men da flere overlever så er *antallet* for tidlig fødte barn med alvorlige seinfølger gått opp.

### **3.8.14 Risikofaktorer, beskyttende faktorer og prediktorer for seinfølger**

Der finns en rekke risikofaktorer for seinfølger. De fleste studier finner at gutter er mer utsatt for seinfølger enn jenter (28,32,38,40,42,43,53), kun en studie som lette etter assosiasjon med funksjonshemming kunne ikke finne denne sammenhengen (24). Hvorvidt avtakende fødselsvekt og/eller GA er en uavhengig prediktor for dårlig utkomme er der ikke enighet om, Piecuch med flere (52) finner i sin studie blant ELBW at der ikke er sammenheng, mens andre igjen har funnet sammenheng for GA<28 uker (43) og for fødselsvekt under 750g (40). Andre risikofaktorer det ofte pekes på er IVH/PVL grad 3 til 4 og store intrakranielle ultralydsvik samt kronisk lungesykdom og steroider for kronisk lungesykdom (10,12,24,25,28,32,40,50,51,54). Når det gjelder risikoen for dårligere kognitiv funksjon gir også sosiodemografiske faktorer som lav maternell utdanning, barnemishandling



i form av omsorgssvikt, minoritetsbakgrunn og lav SES betydelige risiko (25,28,39,40,43,55,56).

Faktorer som har en viss beskyttende effekt mot seinfølger finner en da i den motsatte enden; kvinnelig kjønn, økende fødselsvekt, høyere maternell utdanning og hvit rase (12,43,57).

Når barna blir undersøkt i tidlig barndom og senere igjen ved høyere alder viser det seg at alvorlig handikap ved 30 måneder er en sterk prediktor for moderat til alvorlig handikap ved seks års alder, mens andre handikap ved 30 måneder er lite prediktive (38). Også kognitive evner målt i småbarnsalder er en dårlig prediktor for senere kognitive evner (56,58).

### **3.9 Oppfølging**

#### **3.9.1 Nåværende oppfølging**

En norsk spørreundersøkelse presentert i Tidsskrift for den Norske legeforening i 2000 (58) viser at kun en tredel av barneavdelingene følger et standardisert oppfølgingsprogram når det gjelder barna med svært lav fødselsvekt (for alle avdelinger gjelder dette fødselsvekt <1500g). Én overlege har hovedansvar for den nevrologiske oppfølgingen ved cirka halvparten av barneavdelingene, oftest er dette en neonatolog. Ved 16 av 19 avdelinger blir barnenevrolog eller habiliteringstjenesten for barn konsultert allerede mens barnet er innlagt ved nyfødtavdelingen. I tillegg blir habiliteringstjenesten benyttet i oppfølgingen av de av barna som allerede i nyfødtperioden har fått påvist hjerneskade. De fleste avdelinger undersøker barna klinisk ved seks og ved tolv måneders korrigeret alder. Dette skjer i form av generell undersøkelse, nevrologisk undersøkelse og vurdering av psykomotorisk utviklingsnivå. Foruten barnelege blir ofte fysioterapeut benyttet i vurderingen. 11 av 19 avdelinger har rutineoppfølging i 18-24 måneders alder, ingen har rutineoppfølginger etter dette tidspunkt.

Der er en variasjon i tidspunktet for undersøkelser, i hvilke undersøkelser som utføres ved de forskjellige kontroller og i antallet kontroller, og om lag 60 % av avdelingene er fornøyde med sin oppfølging av risikobarna.

### 3.9.2 Tidlig utviklingsmessig støtte

”Developmental care” er bruken av en rekke medisinske og pleiemessige intervensjoner for å senke stresset hos de fortidligfødte i neonatalavdelingen. Slike intervensjoner kan integreres i en individualisert tilnærming kjent som NIDCAP –Neonatal individualised developmental care and assessment programme (59).

En undersøkelse gjort ved en neonatalavdeling i Stockholm viser en gunstig effekt av NIDCAP (60). Der er kortere varighet i bruken av CPAP og oksygen og en ser indikasjoner på bedre hodevekst, bedre vektøkning, færre apnéer, mindre behov for antibiotika og mindre ROP. I tillegg er foreldre og pleiere begeistret for metoden og verken kostnader eller pleiebehov øker ved å følge den.

En annen studie på effekten av NIDCAP gjort i Stanford på barn med fødselsvekt lavere enn 1250 gram kan ikke vise at metoden resulterer i økt modenhet eller bedret utvikling ved 2 års alder (61).

Begge undersøkelsene etterlyser mer forskning, større kohorter og lengre oppfølgingsperioder (60,61).

### 3.9.3 Intervensjonsprogrammer

En rekke studier etterlyser intervensjonsprogrammer for å dempe den negative effekten av å være for tidlig født. Potensielt gunstige virkninger av intervensjon som artikkelforfatterne ser for seg er blant annet bedret mor-barn interaksjon og bedret kognitiv funksjon hos de premature med derigjennom lavere andel med skoleproblemer og reduserte samfunnsmessige kostnader (30,32,43,61).

En del studier er gjort på nytten av intervensjonsprogrammer. En artikkel publisert i 1998 (61) omhandler barn med lav fødselsvekt hvor intervensjonsgruppen, i tillegg til den vanlige oppfølgingen, får en kombinasjon av intervensjoner bestående av hjemmebesøk, senterbaserte besøk og foreldregrupper fram til tre års korrigert alder. Faktoren en ser etter er innvirkning på atferd. Umiddelbart er resultatene gode, men når intervensjonen forsvinner så forsvinner også forskjellene i oppførsel mellom gruppene. En annen del av samme studie ser på kognitiv funksjon, akademiske evner og foreldrerapport angående atferd, skoleprestasjoner og helse (62). Moderate forskjeller i favør av intervensjonsgruppen blir funnet blant de tyngste barna innenfor kognitive og akademiske områder, men også her er de store forskjellene en har sett ved tre års alder forsvunnet. Når det gjelder fysisk funksjon gjorde intervensjonsgruppen det dårligere, og mødrene til de letteste barna i intervensjonsgruppen anser at deres barn har større sosiale begrensninger på grunn av sin oppførsel.

En studie gjort i Bristol (63) blant barn født før uke 33 deler gruppen opp i tre; en hvor støtte til foreldrene er hovedfokus, en hvor primærfokus er barnets utvikling, men støtte til foreldre også blir gitt og en der det ikke blir gitt noen intervensjon utover standardoppfølgingen. En bedømmer utviklingen ved hjelp av "the Griffiths Development Scales" som gir en verdi angitt som GQ (Griffiths Quotient) og det er foreslått at effekten bør være en forbedring på minst 7,5 GQ-poeng for at det skal være verdt å gjennomføre en intervensjon. Det er nytte av programmet i to undergrupper og for en av intervensjonene; når en ser på barna med unormale UL eller barna under 1251g gir utviklings- og foreldreintervensjon henholdsvis 7,3 og 5.3 poeng bedre GQ-resultat enn hos kontrollene.

### **3.10 Vedrørende behandling**

#### **3.10.1 Estimerer av utfall**

For å kunne gi best mulig rådgivning til foreldre og å kunne ta de best mulige avgjørelser i kritiske situasjoner må personellet ha faktaopplysninger å basere seg på. Det er blitt hevdet at GA er en bedre indikator på modenhetsgrad og overlevelse enn fødselsvekt (20). Kaaresen og medarbeidere (64) er av den oppfatning at GA ikke er nok, en bør benytte systemer som også tar med i betraktningen faktorer som alvorlighet av initial sykdom og nærvær av medfødte misdannelser, da disse kan påvirke anslagene av muligheten for overlevelse. Én undersøkelse viser at etter de første tre dagene i et prematurt barns liv er ikke lenger fødselsvekt en uavhengig prediktor for overlevelse, mens derimot alvorlighet av sykdom er det (65).

Konklusjon i konsensusrapporten (1) er:

*"For de barna som overlever de første dagene, er graden av sykdom og behandlingsbehovet de viktigste faktorene som kan si noe om barnets videre prognose. Skåringssystem som tar hensyn til flere faktorer samtidig, kan redusere usikkerhet i vurderingen av prognose. Uansett hvor gode slike statistisk baserte vurderinger kan bli, må prognosen i det enkelte tilfelle vurderes ut fra de funn som er gjort hos pasienten, klinisk skjønn og den enkelte avdelings kompetanse og tidligere resultater. Slike individuelle vurderinger av prognose innebærer alltid et betydelig element av usikkerhet."*

Når det gjelder helsepersonellet har ulike studier kommet til samme konklusjon; de underestimerer overlevelse og overestimerer sykkelighet, noe som i sin tur innvirker på deres villighet til å intervensjonere (66,67). Sykepleierne er mer negative enn legene (66).

### 3.10.2 Avgjørelser om å behandle eller ikke å behandle

Studier viser at det hyppigere blir tatt avgjørelser om ikke å recuserne barn født før 25. svangerskapsuke (8), og om ikke å behandle hos barn hvor parenchymale cyster og/eller hydrocephalus blir påvist med ultralyd (18). På Norske føde- og barneavdelinger er svangerskapsalder og barnets vitalitet de kriteriene det blir lagt mest vekt på for å avgjøre om behandling skal iverksettes, og ved avslutning av behandling blir det lagt mest vekt på risiko for uttalt funksjonshemming og barnets lidelse (68).

En kanadisk studie (66) finner at majoriteten av helsepersonellet ønsker seg retningslinjer utsendt av en medisinsk instans angående behandlingen av fortidligfødte. Men en like stor andel av foreldrene ønsker ikke dette. Flesteparten innenfor begge gruppene ønsker ikke at helseministeriet eller rettslige instanser skal ha noe å si. Den norske undersøkelsen referert til over finner at 79 % av fødeavdelingene og 45 % av barneavdelingene har retningslinjer for å starte og avslutte igangsatt behandling (68).

### 3.10.3 Leger versus Foreldre

Mange studier har undersøkt holdninger til hvem som bør ta de endelige avgjørelser i grensetilfeller; leger som har den beste medisinske kvalifikasjonen eller foreldrene som er de nærmeste omsorgspersoner til barnet? Det studiene finner er en økende anerkjennelse av foreldre som beslutningstakere (66,69). I praksis har foreldrenes holdninger avgjørende betydning i de fleste tilfeller hvor de ønsker å igangsette behandling (70,71). Når foreldrene ønsker å avslutte behandling mot legenes anbefaling er legene mindre tilbøyelige til å oppfylle ønsket (70), men for barn født innenfor uke 23 vil 76 % av legene høre på foreldrenes ønske om å avstå fra behandling og å la barnet dø (72).

Der er store forskjeller mellom foreldre og helsepersonell når det gjelder hvorvidt en skal forsøke å redde alle barn; dette er 64 % av foreldrene mot 6 % av personellet for. Foreldrene er også mindre villige til å ta vekk livstøttende behandling hos barn som vil få moderat funksjonshemming enn hva personalet er (66).

I én artikkel blir det foreslått en inndeling i kategorier hvor det er naturlig at enten leger eller foreldre har siste ord alt etter utsikter for barnet. Kategoriene er som følger:

Obligatorisk: Når det er veldig høy sannsynlighet for at behandling er til nytte for barnet, og foreldrene ikke ønsker behandlingen, så gjør en det som er til det beste for barnet. Valgfri: Når risikoen er høy og nytten er usikker eller liten bør en la foreldrene avgjøre hvorvidt en skal recuserne. Urimelig: Når foreldrene ønsker recusasjon og legen mener en ikke kan

forvente nytte så er der ingen krav til å recuserere, kan en ikke forvente at barnet har nytte av behandlingen vil en avgjørelse om å recuserere til og med være et overgrep (72).

Ved å intervju foreldre til for tidlig fødte i Norge kommer det fram at de ønsker å bli informert og tatt på alvor i beslutningsprosessen, men at de ikke ønsker å ha siste ord i liv-død-beslutninger. Og skulle ta den endelige avgjørelsen antar de vil være en stor byrde og de tror det vil føre til skyldfølelse. Dessuten mener de at situasjonen vil være preget av sjokk og av sterke følelser noe som gjør det vanskelig å foreta rasjonelle beslutninger (73). Her er det samsvar mellom foreldre og konsensuskonferansen (1) som sier at *"...foreldrene må i løpet av hele prosessen bli godt informert om barnets tilstand, behandling og muligheter. De må få en sann og usminket versjon av situasjonen de står oppe i – og situasjonen de kan vente seg i framtiden (...) foreldrene må være enige i de beslutningene som tas underveis i behandlingen, selv om det aldri må være tvil om at legen har det avgjørende beslutningsansvar."*

Når det gjelder informasjon til foreldre fremkommer det i artikkelen over (73) at foreldrene selv vektlegger helsepersonellens evne til kommunikasjon og informasjon mer enn foreldreautonomi og medbestemmelsesrett. Da blir det et paradoks at en studie gjort ved the University of North Carolina Hospitals (71) finner at tross i at sykehusenes politikk er å konsultere alle mødre med umiddelbar risiko for prematur fødsel, så skjer ikke dette i en tredel av tilfellene, og savn av god nok kommunikasjon og informasjon er en gjenganger i bøker foreldre til premature har skrevet om det å få et for tidlig født barn. Mangel på kommunikasjon gir muligens også overbehandling som konsekvens da leger i situasjoner med usikkerhet rundt barnets prognose, eller der foreldrenes ønsker vedrørende behandling er ukjent, vanligvis velger å recuserere (71).

#### **3.10.4 Grenser for behandling**

Vedrørende behandlingsgrenser sier konsensuskonferansen følgende (1): *"Panelet mener at det bør fastsettes noen kriterier som kan gjøre det riktig ikke å gi livreddende behandling, men understreker at slike kriterier kun kan være veiledende og de kan ikke fritta den enkelte behandler fra plikten eller retten til å foreta individuelle vurderinger i det enkelte tilfelle."*

De kriterier som blir foreslått er:

- *"Akutt lungesvikt på grunn av umodenhet som tross adekvat behandling stadig forverres*
- *Utbredt dobbeltsidig hjerneblødning (grad IV) og alvorlig sykt barn*

- *Utbredte dobbeltsidig hulrom i hjernen (cystisk levkomalasi) med klinisk påvirket alvorlig sykt barn*
- *Utbredt betennelse i tarm på grunn av prematuriteten (NEC) med alvorlig påvirket allmenntilstand*
- *Kronisk stadig forverrende lungesykdom med livstruende lungesvikt uten effektive behandlingsmuligheter*
- *Samtidig opptreden av flere av disse tilstandene forverrer behandlingsmulighetene og prognosen”*

Men det blir poengtert at sykdommen hos barnet må vurderes i et helhetsperspektiv.

De fleste land i Europa synes å være enige om at man igangsetter resusitering og aktiv behandling på et barn født i GA uke 26 eller senere, mens man lar vær å behandle barn født i svangerskapsuke 22 eller tidligere. Barna født i uke 23, 24 og 25 utgjør da grensetilfellene der behandling må individualiseres (1,19,27,69). For de født i uke 23 er prognosen svært dårlig og i rapporten fra konsensuskonferansen (1) beskrives behandling av et barn med GA 23 uker som eksperimentell og de anbefaler ”...at barnet kun bør behandles etter informert samtykke fra foreldre og etter etablert behandlingskontroll tilrådd av en regional komité for medisinsk forskningsetikk.”

Flertallet av leger i 10 av 11 Europeiske land mener det er riktig å resusitere og inngangsette behandling ved fødsel av et 24 uker gammelt barn, 7 av 10 ut i fra forståelsen av at de kan trekke tilbake behandlingen hvis den ikke er effektiv eller hvis den vil gi for stor byrde for pasienten (individualisert prognostisk strategi) (70).

I en spørreundersøkelse gjort blant overleger på Norges føde- og barneavdelinger oppgir to av tre avdelinger å ha en nedre grense for svangerskapsalder og hos 41 av 44 ligger denne grensen på 23 eller 24 uker (68).

### **3.10.5 Tid før døden inntreffer**

Tiden det tar før døden inntreffer har etiske implikasjoner i forhold til barnets lidelse, foreldrenes lidelse (de må vente lenger før en med litt større sikkerhet kan si noe om hvordan det går) og økonomisk i forhold til antallet sengeplasser barna okkuperer (16).

Fra 1982-88 til 1990-92 ble det flere i vektklassen 500-750g som døde etter 28 dager (13), og gjennomsnittlig lengde for oppholdet blant ekstremt premature barn som til slutt døde steg fra 2 dager i 1991 til 10 i 2001 (16).

For hver dag som går øker sjansen for at det prematurt fødte barnet overlever. En studie finner at blant ELBW barn er 80 % av de som dør etter innleggelse på NICU døde innen DOL 4 (65). En annen undersøkelse ordlegger seg på en litt annen måte og finner at av barn som er i live på DOL 4 så overlever 88 % (19). Blant de aller minste, 450-600g, vil 70 % av de som er i live på DOL 10 overleve (16).

Av alle dødsfall hos VLBW barn opptrer 85 % i løpet av de første 28 dager, det vil si at 15 % dør i den postneonatale perioden. Prematurt fødte har en mye større risiko for sein død enn normalvektige barn. Av sein død skyldes 56 % respiratoriske problemer, andre dør blant annet av ikke-pulmonale infeksjoner, NEC og medfødt hjertefeil. 15 % av dødsfallene skyldes SIDS i denne undersøkelsen; insidensen av SIDS hos veldig premature, 4,5 per 1000, er mye høyere enn den generelle insidensen i samme befolkningsgruppe i samme periode på 0,8 per 1000 (74). Også andre har påpekt at premature har sterkt forøkt risiko for krybbedød og død på grunn av kronisk lungesykdom og infeksjoner. Død av disse årsaker er opp til ti ganger så vanlig hos barn som har vært innlagt på neonatalavdeling som hos andre, til og med vanligere hos dem som blir utskrevet tilsynelatende normale og uten sekveler (46).

### **3.10.6 Implikasjoner for fagarbeidere**

To artikler (34,58) har tatt for seg implikasjoner arbeid med premature burde føre med seg for neonatologene. Sentrale poeng er:

- Undersøke hvordan det går med barna:

For å kunne vurdere egne prestasjoner i forhold til andre og over tid.

For å være riktig informert når en skal konferere med foreldre.

Fordi dokumentasjon av forekomst av nevrologiske funksjonsforstyrrelser bør være en naturlig oppgave for alle barneavdelinger som driver avansert nyfødttmedisin.

- Grundig og tverrfaglig oppfølging av barna:

For tidlig å identifisere avvik slik at nødvendig intervensjon kan settes inn.

Når risikoen for å utvikle store funksjonshemminger er passert er overførsel til kommunalt tilsyn nødvendig for å forsikre seg om at det veldig premature barnet får støtte i de viktige førskole- og skoleårene

Det kommer fram at få barneavdelinger i Norge registrerer eller har tidligere gjennomført noen oppfølgingsstudie vedrørende forekomst av nevrologisk sekvele/funksjonshemming og livskvalitet hos barna.

### 3.10.7 Økonomi

Når det gjelder sykehusenes ressursbruk på barn som til slutt dør er de fleste forfatterne enige om at den er tilfredsstillende liten fordi de fleste av dem som dør gjør det i løpet av kort tid og fordi overlevende prematurbarn okkuperer større andel intensivdøgn enn overlevende på vanlig intensivavdeling (16,71). Andelen sengedøgn okkupert av ELBW barn som ikke overlever ligger på mellom 7 og 13 % (16,65), mens andelen sengedøgn okkupert av de som ikke overlever på vanlig intensivavdeling er på over 50 % (16).

En artikkelforfatter formulerer det slik at hvis man vurderer pris per vunnet leveår og sammenlikner intensivbehandling av barn mellom 1000-1500g med andre pasientgrupper er nyfødttmedisin påfallende rimelig, for eksempel koster det åtte ganger mer å operere for ett kars koronarsykdom (75).

Foreldre til de mest handikappede barna opplever å ha større utgifter på grunn av barnets helse enn foreldre til barn uten og med mindre handicap rapporterer å ha (49). Til forskjell fra foreldrene mener helsepersonellet at økonomiske kostnader for samfunnet burde være en faktor i diskusjoner om en burde behandle slike barn, dette selv om økonomiske kostnader for foreldrene ikke burde være det (66). Konsensuskonferansen (1) er klar på at det er *"...moralsk uakseptabelt å avstå fra behandling av et enkelt barn eller gruppe av barn av hensyn til samfunnet, for eksempel med den begrunnelse at barnet vil påføre samfunnet en for stor sosialøkonomisk byrde."*

### 3.11 Livskvalitet

Bedømming av livskvalitet kan gjøres objektivt av fagarbeidere eller subjektivt av de premature selv. En dansk undersøkelse finner med denne inndelingen signifikant forskjell mellom ELBW voksne og NBW voksne i objektiv livskvalitet innenfor områder de kaller "WHR – need for Warm human relations" og "DEE – need for diverse and exciting experiences". Subjektivt er der kun forskjeller innenfor DEE. En annen undersøkelse finner at som kohort har ELBW ungdommene større byrde av morbiditet og de ratifiserer sin helserelevante livskvalitet signifikant lavere enn kontrollungdommene. Dog anser majoriteten av ELBW barna sin helserelevante livskvalitet som ganske tilfredsstillende og de er vanskelig å skille fra kontrollene (76).

I en undersøkelse blant foreldre der en inkluderer ELBW tenåringene med nevrosensoriske funksjonshemminger blir ELBW barna rapportert å ha større byrde av



funksjonshemminger enn kontrollene. Likevel oppgir foreldrene i snitt at barna deres har rimelig høy helserelatert livskvalitet (47).

Selv om foreldrene i en studie (45) rapporterer at deres ELBW barn har høyere skår angående ADHD og depresjon enn hva foreldrene til NBW barn angir at deres barn har, så er der ingen forskjeller mellom gruppene av tenåringer i graden av atferdsproblemer de selv oppgir å ha. Foreldre til ELBW rapporterer også at barna har lavere kompetanse i idrett, at de er klossete og at de har skoleproblemer. Dog hindrer ikke dette barna i å delta i organiserte aktiviteter som idrett, kunst, musikk eller andre hobbyer, og det har heller ikke innflytelse på venne- eller lærer/foreldre-relasjoner.

I en spørreundersøkelse der det skisseres opp fire forskjellige hypotetiske helsetilstander hos fortidligfødte graderer 59 % av legene, 68 % av sykepleierne 45 % av foreldrene og 50 % av ELBW ungdommene én eller flere tilstander til å være verre enn døden. Det ser ut til at helsepersonell og foreldre vurderer livskvaliteten til de som er mildt til moderat funksjonshemmet likt, men foreldre er mer aksepterende til de alvorlig funksjonshemmede enn helsepersonellet. Barna plasserer seg i sin vurdering et sted mellom leger og foreldre, men er mer på linje med sine foreldre når det gjelder de alvorligst syke (69).

## 4.0 Diskusjon

I den akutte fasen dreier den etiske debatten rundt riktigheten av redning av livet til fortidlig fødte seg hovedsakelig om de aller minste der utfallet er mest usikkert og en stor andel rammes av betydelig handikap, eller der døden bare utsettes, med det dette medfører av økt lidelse. Fåtalet vil vel stille spørsmål ved redning av liv for de aldersgrupper der en stor majoritet overlever uten store skader. I den peri- og neonatale fasen rammes en del barn av komplikasjoner som kan føre til langvarig lidelse med død som endepunkt, eller der framtiden med stor sannsynlighet vil være preget av alvorlig handikap. At mange rammes av mindre handikap, av atferdsforstyrrelser eller læreproblemer hører inn under diskusjonen vedrørende kvalitet og grad av oppfølging; gjøres det nok for å hjelpe disse små til å få det best mulig etter at der er satt inn store ressurser på å redde deres liv?

Hvilket fokus en har vil også kunne påvirke etiske synspunkter vedrørende redning av liv – er glasset halvfullt eller halvtomt? Fokuserer en for eksempel på andelen med store skader eller andelen uten, andelen døde eller andelen overlevende? Hvordan en velger å formulere seg har betydning for hvordan andre oppfatter situasjonen. Det kan virke fantastisk at en kan redde livet til halvparten av de aller minste barna og det kan virke forferdelig at en fjerdedel av overlevende har store handikap. Mediene fokuserer gjerne på mirakelhistoriene (68) noe som vil prege holdninger til foreldre som kommer opp i en situasjon der de får et svært for tidlig født barn. Og da undersøkelser har vist at legene lar seg påvirke av foreldres ønsker om å redde barna er det en mulig konsekvens at en behandler barn som burde ha sluppet.

### 4.1 Angående komplikasjoner og behandlingsgrenser

Når det gjelder behandlingsgrenser ut i fra de enkelte komplikasjoner og GA anser jeg det som svært vanskelig å sette en absolutt grense. Dette fordi ulike studier ofte finner ulik andel som rammes av komplikasjoner, og fordi studier ofte finner motstridende resultater vedrørende om morbiditet er relatert til GA. Selv når studiene ikke har stor diskrepans er det vanskelig å sette en definitiv grense. Her følger et illustrerende eksempel:

Tar en for seg IVH grad 3 og 4 som er en av komplikasjonene som er assosiert med betydelig seinskade så rammes mellom 8 til 19 % av ekstremt premature (9,23,24,30), og av disse har 21 % abnormaliteter ved 5 års alder i følge én studie (25). Da kan en vanskelig si at betydelig

IVH alene er grunnlag nok for å avslutte livsoppretholdende behandling. Men nå kommer jo assosiasjonen med GA inn i form av at flere av de minste rammes, men om så 100 % av de aller minste hadde fått IVH grad tre til fire så er grunnlaget for å avslutte behandling tynt hvis "kun" 21 % av disse hadde abnormalitet ved 5 års alder, for det en samtidig vet er at 79 % var da tilsynelatende uten seinvirkninger av den store blødningen.

Ut i fra dette er det opplagt at der må være flere komplikasjoner tilstede før behandling avsluttes, men når de fleste komplikasjoner er affisert av usikkerhet i forhold til risiko for seinskader, og i forhold til hvorvidt der er assosiasjon mellom GA og seinskader, blir det vanskelig å predikere sannsynlighet for seinvirkninger hos den enkelte basert på sammensetninger av komplikasjoner.

#### **4.2 Avgjørelser vedrørende behandling**

Hvem bør ta avgjørelser på vegne av kritisk syke premature barn i de tilfeller der det er uenighet mellom leger og foreldre om hva barnet er best tjent med? Et alternativ er at en erfaren lege som selv har sett de ulike utfall og er kommet i besittelse av intuisjon for hva som er den riktige avgjørelsen tar den endelige beslutningen. I så henseende er det et problem når avdelinger ikke har oppfølgingsstudier på behandlingsresultater, noe som vil være en ekstra trygghet i forhold til at legen har en erfaring som er reell, det vil si at han ikke baserer seg på antakelser alene, men har fått en objektiv korreksjon på sine erfaringer. Studier har jo i flere tilfeller vist at leger undervurderer overlevelse og overvurderer sykkelighet. Det er også slik at det ikke er legen som skal leve med resultatet av avgjørelsen, kun foreldrene kan vite om akkurat de har ressurser nok til å leve med et eventuelt alvorlig sykt barn eller ikke.

En annen mulighet er at foreldrene får avgjøre. I situasjoner der store misdannelser er påvist hos barnet får foreldrene ofte muligheten til å avslutte svangerskapet ved tilsvarende svangerskapsaldre som en i dag berger for tidlig fødte barn ved. Da kan det virke urettferdig at foreldrene ikke skal få ta den endelige avgjørelse når det gjelder sitt premature barn (73). Noe som taler mot at foreldre skal avgjøre er at de vanskelig fullt ut kan forestille seg hvordan fremtiden med et eventuelt sterkt handikappet barn vil bli. En annen ting som taler mot er den belastningen og skyldfølelsen ansvaret for en liv-død-beslutning for eget barn vil kunne gi hos foreldre (73).

Et spørsmål som dukker opp når det blir så vanskelig å få tatt riktige avgjørelser er om en er kommet for langt i utviklingen av prematurmedisinen, kanskje hadde det tross alt vært bedre for barna og for sjelefreden til foreldre og helsearbeiderne om der var satt en nedre

grense for behandling i forhold til svangerskapsalder og også grenser for behandling ved enkelte kombinasjoner av komplikasjoner?

### **4.3 Intervensjon**

Når det gjelder oppfølgingsprogrammer for premature så har de ikke hatt god effekt for gruppen som helhet, en har funnet noe effekt i undergrupper, men resultatene vedrørende hvem som har effekt er til dels motstridende. Hadde NIDCAP og intervensjonsprogrammer vist seg å ha spesielt gode resultater må en anta at metodene var tatt i bruk i flere barneavdelinger og andre relevante instanser. Enn så lenge som intervensjonsprogrammene ikke viser større effekt blir det vanskelig å forsvare ressursbruk på denne typen oppfølging. Da det etterlyses flere og bedre studier må en regne med at feltet er i utvikling, hvorvidt det fins tilstrekkelig effektive intervensjoner til at det virker fornuftig å lage et organisert opplegg gjenstår å se.

Det er også viktig å huske at selv om premature har en mye høyere risiko for atferds- og skoleproblemer enn barn født til termin, så er andelen fortidligfødte så forsvinnende liten at de blir borte i andelen normalvektige med tilsvarende problemer. For eksempel utgjør ikke barn med lav fødselsvekt mer enn 2-3 % av alle barn med atferdsproblemer (77). Skal en komme med intervensjonsprogrammer så virker det etisk riktig at en da ikke bare må intervenere hos premature barn, men hos alle grupper barn med risiko for slike problemer, for eksempel hos barn hvis foreldre har lav SES.

### **4.4 Økonomi**

Selv om konsensuskonferansen (1) kommer fram til at en ikke skal ta økonomiske hensyn til samfunnet så er dette et emne som stadig blir tatt opp. Jeg synes det er et problem i den økonomiske diskusjonen når en kun sammenlikner pris på intensivbehandling av premature i forhold til prisen for andre intensivpasienter og antall vunne leveår. Så lenge som en i det hele tatt anser at økonomiske hensyn har betydning burde en også ta med kostnadene for alle ekstra ressurser barna trenger gjennom livet.

Jeg er også av den oppfatning at så lenge som samfunnet legger opp til at en skal berge premature barn må det også stille opp med ekstra ressurser for å støtte barnet og foreldrene. Intervensjonsprogrammer er foreløpig ikke veien å gå, men staten bør ta størstedelen av

ekstrautgifter et handikappet barn fører med seg, samt bidra til avlastning. Det er også viktig at foreldre får god informasjon slik at de er forberedt på at premature gjerne har en seinere utvikling enn barn født til termin og at barna ofte får ulike seinvirkninger i større eller mindre grad.

#### **4.5 Feilkilder**

Det som står klart for meg etter å ha basert meg på svært mange artikler i oppgaven er hvor motstridende resultatene er innenfor en rekke av områdene vedrørende premature barn. Kanskje ville resultatene vært mer ens hvis jeg kun benyttet meg av store studier, dog tror jeg resultatene fortsatt ville vært svært ulike da ulike deler av verden, ja til og med ulike områder innenfor det enkelte land, kan vise til forskjellige resultater.

De sykeste barna er vanskelig å teste på en rekke områder. Resultatet blir at de utelates fra studier. Dette gir en skjev framstilling av hvordan det går med premature barn i livet, sannsynligvis bidrar det til et falskt positivt bilde.

Bias kan være at enkelte undersøkelser er gjort tidlig i barnets liv, det vil si at raten med handikap kan forandre seg ettersom barnet blir eldre. Bias kan også skyldes endrede behandlingsformer og behandlingsrutiner over tid, en kan trolig ikke direkte sammenlikne barn født på seint 70-tall med barn født i dag.

Et annet opphav til feilkilder er at det ofte er vanskelig å sammenlikne liknende studier da de gjerne har definert sin kohort ulikt, bruker forskjellige metoder for å vurdere funksjon og har forskjellig definisjon av endepunkter.

## 5.0 Konklusjon

Problemstillingen består for en stor del av ledende spørsmål der svaret alt er gitt. Redning av livet til fortidligfødte er ikke bare et rosenrødt framskritt. Der er komplikasjoner og seinvirkninger som er så alvorlige og gir så mye lidelse at det er riktigere å la barnet dø. Forenklet kan en si at redning av liv oppleves som etisk riktig i de tilfeller et "normalt" barn overlever, og etisk uriktig i de tilfeller der et alvorlig sykt barn med store lidelser overlever. Likeledes oppleves avgjørelser om å avstå fra å behandle som etisk riktig når et lidende og alvorlig sykt barn med framtidig stort handikap får dø, og etisk uriktig når et barn som ville blitt normalt friskt dør. Problemet er at det ofte er helt umulig å forutsi hvem som får store skader og hvem som bare får mindre eller ingen seinvirkninger.

I dag virker det å være bred enighet om at for barn over en viss svangerskapsalder vil en alltid forsøke å behandle så lenge der ikke er forhold ved barnet som taler i mot. For barna som befinner seg i grenseland virker det riktig å ta avgjørelsen vedrørende behandling ut i fra hva som vil være det beste for barnet. En står da igjen med at noen må ta avgjørelsen om hva som er i barnets beste interesse, det være seg foreldrene, legen eller myndigheter. Det ser ut til at norske foreldre skiller seg fra skotske foreldre i det at de ikke ønsker siste ord i liv-død-beslutningen, men foretrekker at legene skal bestemme. Så fremt legene hører på foreldre i de tilfellene ingen av alternativene synes bedre enn de andre, og våger å ta avgjørelser som kan trosse foreldrene i tilfeller med mindre usikkerhet, skulle det i Norge ligge godt til rette for å håndtere vanskelige situasjoner så etisk riktig som mulig.

Hva som senere gjøres av oppfølging er også av betydning i forhold til om det er etisk riktig å redde liv der en stor andel av barna får seinvirkninger. Gjøres det nok per i dag? Svaret er at det foreløpig ikke fins gode nok metoder til å bruke hos gruppen av premature barn som helhet for å stimulere barna til bedre funksjonsnivå. De må likevel få tett nok oppfølging til å avdekke handikap og få terapiformer, som for eksempel fysioterapi, hvis de har behov for det. Har barnet fått et større handikap bør det sørges for å gi støtte til familien for å dempe belastningen på dem, både rent økonomisk og også menneskelig i form av avlastning.

**Tabell 1: Andel fødsler under 2500g i perioden 1995-2002**

Årstall/gram	0-499	500-999	1000-1499	1500-1999	2000-2499
1995	0,5	0,4	0,6	1,0	2,8
1996	0,5	0,4	0,6	1,1	2,8
1997	0,5	0,4	0,5	1,1	2,8
1998	0,6	0,4	0,6	1,1	2,7
1999	0,5	0,5	0,6	1,1	2,8
2000	0,5	0,4	0,6	1,1	2,9
2001	0,6	0,5	0,6	1,1	2,9
2002	0,5	0,5	0,6	1,1	3,0

De fleste barn som fødes for tidlig er >- 1500g.

Holder man barna under 500g utenfor er om lag 1 % av alle barn veldig premature og 0,5 % er ekstremt premature.

**Tabell 2: Overlevelse sett i forhold til svangerskapslengde, GA 23 til 27.**

GA uke	Overlevelse (%)
23	8-16
24	28-44
25	54-66
26	71-72
27	73-82

Overlevelse mellom GA uke 23 og uke 27, tre ulike undersøkelser fra Norge, Sverige og Australia gjort på barn født i hhv 1999-2000, 1990-1992 og 1991-1992 (8,9,10).

Største overlevelsen innenfor alle GA uker finner en i Norge, denne undersøkelsen er da også gjort 7-10 år etter de to andre og den økte overlevelsen kan kanskje tilskrives endrede behandlingsrutiner i første del av nittitallet.



## Referanser

1. Grenser for behandling av for tidlig fødte barn. Konsensuskonferanse. Oslo: Norges forskningsråd, 1999.
2. Saugstad OD. Når barnet er født for tidlig. Oslo; Luther forlag, 1999.
3. Finne PH, Seip M. Propedeutisk pediatri. 12.utg. Universitetsforlaget, 2001.
4. Heaman M, Blanchard J, Beaudoin C, Green C. Regional variations in preterm birth rates: the contribution of sociodemographic factors. *Paediatric & Perinatal Epidemiology* 2001;15:A13
5. Heaman M. Risk factors for spontaneous preterm birth among aboriginal and non-aboriginal women in Manitoba. *Paediatric & Perinatal Epidemiology* 2001; 15:A13
6. Fødselsregisteret i Bergen, 1998-2003. [www.uib.no/mfr/statistikk.html](http://www.uib.no/mfr/statistikk.html).
7. Ulvund SE, Smith L, Lindemann R, Ulvund A, Baalsrud ES. Lettvektene – Om for tidlig fødte barn. Oslo: Universitetsforlaget, 1992.
8. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H et al. Early Death, Morbidity, and Need of Treatment Among Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 2005;115:1289-1299
9. Finnström O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wennergren M, Wesström G. The Swedish national prospective study on Extremely Low Birth Weight (ELBW) Infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Pædiatrica* 1997;86:503-511
10. Doyle LW. Outcome at 5 Years of Age of Children 23 to 27 Weeks' Gestation: Refining the Prognosis. *Pediatrics* 2001;108:134-141
11. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved Survival Rates With Increased Neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1005
12. O'Shea TM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BW, Dillard RG. Survival and developmental disability in infants with birth weight of 501-800grams, born between 1979 and 1994. *Pediatrics* 1997;100:982-986
13. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 1996;98:931-937
14. O'Shea TM, Preisser JS, Klinepeter KL, Dillard RG. Trends in Mortality and Cerebral Palsy in a Geographically Based Cohort of Very Low Birth Weight Neonates Born Between 1982 to 1994. *Pediatrics* 1998;101:642-647

15. La Pine TR, Jackson JC, Bennett FC. Outcome of Infants Weighing less than 800 grams at birth: 15 years' Experience. *Pediatrics* 1995;96:479-483
16. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in Mortality for Extremely Low birth weight Infants in the 1990s: Implications for Treatment Decisions and Resource Use. *Pediatrics* 2004;113:1223-1229
17. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF. Trends in Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-151
18. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: Outcomes to discharge from hospital for infants borne at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-672
19. Tommiska V., Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ML, Renlund M, Virtanen M, Fellman V. A National Short-Term Follow-Up Study of Extremely Low Birth Weight Infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001;107:e2
20. El-Metwally, Vohr B, Tucker R. Survival and Neonatal Morbidity at the Limits of viability in the mid 1990s: 22 to 25 Weeks. *J Pediatr* 2000;137:616-622
21. Warner B, Musial J, Chenier T, Donovan E. The Effect of Birth Hospital Type on the Outcome of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2004;113:35-41
22. Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS, Phibbs RH, Schmitt SK, Carlo WA. Mortality in Low Birth Weight Infants According to Level of Neonatal Care at Hospital of Birth. *Pediatrics* 2002;109:745-751
23. Hack M, Taylor G, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School Age- Outcomes in Children with birth weights under 750 g. *N Eng J Med* 1994;331:753-759
24. Finnström O, Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, Tunell R, Wesström G. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birth weight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Pædiatrica* 1998;87:1055-60
25. Leonard CH, Clyman RI, Piccuch RE, Juster RP, Ballard RA, Behle MB. Effect of medical and social risk factors on outcome of prematurity and very low birth weight. *J Pediatr* 1990;116:620-626
26. Stoelhorst GMSJ, Rijken M, Martens SE, Brand R et al. Changes in Neonatology: Comparison of Two Cohorts of Very Preterm Infants (Gestational Age <32 Weeks): The Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and The Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005;115:396-406

27. Reigstad H, Markestad T. Behandling av ekstremt premature born – kva grenser og kva problem? Tidsskr Nor Lægeforen 2001;121:711-714 or Lægefor 2002;122:2087
28. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Ment LR. School-Age Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in the Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. Pediatrics 2003;111: e340-e346
29. Bylund B, Cervin T, Finnström O, Gäddlin PO, Kernell A, Leijon I, Sandstedt P, Wärngård O. Morbidity and neurological function of very low birth weight infants from the newborn period to 4 y of age. A prospective study from the south-east region of Sweden. Acta Pædiatrica 1998; 87:758-63
30. Stjernqvist K, Svenningsen NW. Ten-year follow up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement. Acta Pædiatrica 1999;88:557-562
31. Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal care. 4.utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
32. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Delaney-Black V, Yolton KA, Fleisher BE, Papile LA, Kaplan MD. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the national institute of child health and human development neonatal research network, 1993-1994. Pediatrics 2000;105:1216-1226
33. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. N Engl J Med. 2005; 352:9-19
34. Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. Arch Dis Child 2004;89:F224
35. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Chir B, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and Developmental Disability after Extremely Preterm Birth. N Engl J Med 2000;343:378-384
36. Cole FS. Extremely Preterm Birth – Defining the Limits of Hope. N Engl J Med 2000; 343:429-430
37. Drummond PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970-94. Paediatric & Perinatal Epidemiology 2002;16:172-178
38. Marlow N+. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. N Engl J Med 2005;352:9-19
39. Kilbride HW, Thorstad K, Daily DK. Preschool outcome of less Than 801-Gram Preterm Infants Compared With Full-Term Siblings. Pediatrics 2004;113:742-747

40. Strathearn L, Gray PH, O'Callaghan MJ, Wood DO. Childhood Neglect and Cognitive Development in Extremely Low Birth Weight Infants: A Prospective Study. *Pediatrics* 2001;108:142-151
41. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of Very Low Birth Weight and Subnormal Head Size on Cognitive Abilities at School Age. *N Engl J Med* 1991;325:231-237
42. Saigal S, Hoult L, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School Difficulties at Adolescence in a Regional Cohort of Children Who Were Extremely Low Birth Weight. *Pediatrics* 2000;105:325-331
43. Pinto-Martin J, Whitaker A, Feldman J, Cnaan A, Zhao H, Rosen-Bloch J, McCulloch D, Paneth N. Special education services and school performance in a regional cohort of low-birthweight infants at age nine. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2004;18:120-133
44. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioural Outcomes of School-age Children Born Extremely Low Birth Weight or Very Preterm in the 1990s. *JAMA* 2003;289:3264-3272
45. Saigal S, Hoult L, Kim MM, Boyle M. Psychopathology and Social Competencies of Adolescents Who Were Extremely Low Birth Weight. *Pediatrics* 2003;111:969-975
46. Morgan I. Late morbidity of very low birthweight infants. *British Medical Journal* 1985;291:171-173
47. Saigal S, Rosenbaum PL, Feeny D, Burrows E, Furlong W, Stoskopf BL, Hoult L. Parental Perspectives of the Health Status and Health-Related Quality of Life of Teen-Aged Children Who Were Extremely Low Birth Weight and Term Controls. *Pediatrics* 2000;105:569-574
48. Grunau RE, Whitfield MF, Fay TB. Psychosocial and Academic Characteristics of Extremely Low Birth Weight (< 800 g) Adolescents Who are Free of Major Impairment Compared with Term-Born Control Subjects. *Pediatrics* 2004;114:e725-e732
49. Saigal, Stoskopf BL, Streiner DL, Burrows E. Physical growth and Current Health Status of Infants Who Were of Extremely Low Birth Weight and Controls at Adolescence. *Pediatrics* 2001;108:407-415.
50. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in Young Adulthood for Very-Low-Birth-Weight Infants. *N Eng J Medicine* 2002;346:149-157
51. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, Klein N, Borawski E. Behavioral Outcomes and evidence of Psychopathology Among Very Low Birth Weight Infants at Age 20 Years. *Pediatrics* 2004;114:932-940
52. Piccuch RE, Leonard CG, Cooper BA, Sehring SA. Outcome of Extremely Low Birth

- Weight Infants (500-999 Grams) Over a 12-Year Period. *Pediatrics* 1997;100:633-639
53. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD. Changes in Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months' Corrected Age Among Infants of less Than 25 Weeks' Gestational Age Born in 1993-1999. *Pediatrics* 2005;115:1645-1652
54. Wilson-Costello, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hach M. Perinatal Correlates of Cerebral Palsy and other Neurologic Impairment Among Very Low Birth Weight Children. *Pediatrics* 1998;102:315-322
55. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A Longitudinal Study of Developmental Outcome of Infants With Bronchopulmonary Dysplasia and Very low Birth Weight. *Pediatrics* 1997;100:987-993
56. Koller H, Lawson K, Rose SA, Wallace I, McCarton C. Patterns of Cognitive Development in Very Low Birth Weight Children During the First Six Years of Life. *Pediatrics* 1997;99:383-389
57. Ment LR, Vohr B, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Westerveld M, Duncan CC, Makuch RW. Change in Cognitive Function Over Time in Very Low Birth Weight Infants. *JAMA* 2003;289:705-711
58. Skranes LP, Skranes J, Skranes JS. Nevrologisk oppfølging av fortidlig fødte barn og andre neonatale risikopasienter I Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000;120:1332-1335
59. Sizun J, Westrup B. Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Arc Dis Child (Fetal and Neonatal Edition)* 2004;89:F384-F388
60. Westrup B, Kleberg A, von Eichwald K, Stjernqvist K, Lagercrantz H. A Randomized, Controlled Trial to Evaluate the Effects of the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program in a Swedish Setting. *Pediatrics* 2000; 105:66-72
61. McCarton C. Emotional Care Of The At-Risk Infant: Behavioral Outcomes in Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 1998;102:1293-1297
62. McCarton CM, Brooks-Gunn J, Wallace IF, Bauer CR, Bennett FC, Bernbaum JC, Broyles S, Casey PH, McCormick MC, Scott DT, Tyson J, Tonascia J, Meinert CL. Results at Age 8 Years of Early Intervention for Low-Birth-Weight Premature Infants. The Infant Health and Development Program. *JAMA* 1997;277:126-132
63. Department of Child Health, St Michael's Hospital, Bristol. Avon Premature Infant Project. Randomised trial of parental support for families with very preterm children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F4-F11
64. Kaaresen, Døhlen G, Fundingsrud HP, Dahl LB. The use of CRIB (clinical risk index for babies) score in auditing the performance of one neonatal intensive care unit. *Acta Pædiatr*

1998;87:195-200

65. Meadow W, Reimshisel T, Lantos J. Birth weight-specific mortality for extremely low birth weight infants vanishes by four days of life: epidemiology and ethics in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1996;97:636-643
66. Streiner DL, Saigal S, Burrows E, Stoskopf B, Rosenbaum P. Attitudes of parents and health care professionals toward active treatment of extremely premature infants. *Pediatrics* 2001;108:152-157
67. Blanco F, Suresh G, Howard D, Soll RF. Ensuring Accurate Knowledge of Prematurity Outcomes for Prenatal Counselling. *Pediatrics* 2005;115:e478-e487
68. Kvestad E, Lunde K, Markestad TJ, Førde R. Holdninger til behandling av ekstremt premature barn ved norske føde- og barneavdelinger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999;119:3015-3018
69. Saigal S, Stoskopf BL, Feeny D, Furlong W, Burrows E, Rosenbaum PL, Hoult L. Differences in Preferences for Neonatal Outcomes Among Health Care Professionals, Parents, and Adolescents. *JAMA* 1999;281:1991-1997
70. de Leuv R, Cuttini M, Nadai M, Berbik I, Hansen G, Kucinskas A, Lenoir S, Levin A, Persson J, Rebagliato M, Reid M, Schroell M, de Vonderweid U. Treatment choices for extremely preterm infants: An international perspective. *J Pediatr* 2000;137:608-615
71. Doron MV, Veness-Meehan K, Margolis LH, Holoman EM, Stiles AD. Delivery Room Resuscitation Decisions for Extremely Premature Infants. *Pediatrics* 1998;102:574-582
72. Paris JJ, Schreiber MD, Elias-Jones A. Resuscitation of the preterm infant against parental wishes. *Arch Dis Child* 2005;90:208-210
73. Brinchmann BS, Førde R, Nortvedt P. Foreldres erfaringer med liv-død-beslutninger hos premature barn. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002;122:2098-2100
74. Fillmore EJ, Cartlidge PHT. Late death of very low birthweight infants. *Acta Pædiatr* 1998;87:809-810
75. Øglænd O. Registrering av fødsler og nyfødte I Norge. *Tidsskr Nor Lægefor* 1999;119:179
76. Saigal S, Feeny D, Rosenbaum P, Furlong W, Burrows E, Stoskopf B. Self-Perceived Health Status and Health-Related Quality of Life of Extremely Low Birth Weight Infants at Adolescence. *JAMA* 1996;276:453-459
77. Stevenson CJ, Blackburn P, Pharoah POD. Longitudinal study of behaviour disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F5-F9