

# EXTREMT FÖR TIDIGT FÖDDA KAN VARA NY RISKGRUPP I VUXENVÅRDEN

Mycket pekar nu på att extremt för tidigt födda barn löper ökad risk för sjuklighet i vuxen ålder (bland annat hjärt-kärlsjukdom och typ 2-diabetes). Dessa nya överlevare har under senare år snabbt blivit allt fler; i Sverige överlever nästan 200 per år.



**ANNA-KARIN EDSTEDT BONAMY**, med dr, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; barnläkare, neonatalverksamheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus/Danderyds sjukhus, Stockholm  
anna-karin.edstedt.bonamy@ki.se

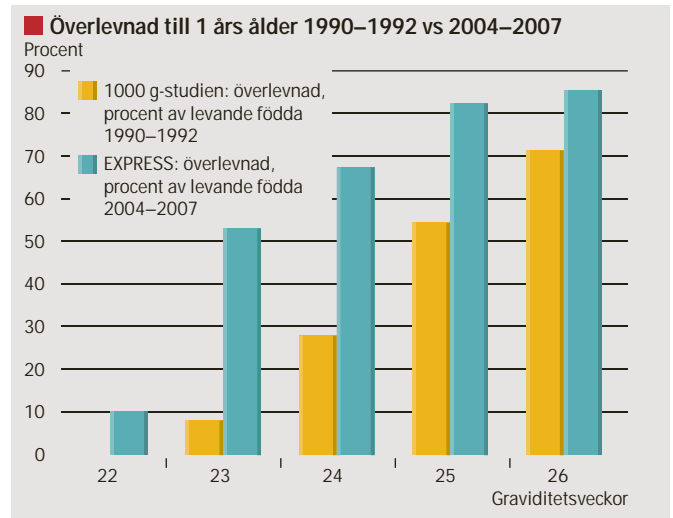
**KARIN STJERNQVIST**, professor, institutionen för psykologi, Lunds universitet, Lund  
**FREDRIK SERENIUS**, professor i neonatologi, Kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet, Uppsala; tf överläkare, barnkliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Omhändertagandet av för tidigt födda barn var fram till 1960-talet konservativt med få interventioner. Barn med födelsevikt <1000 g betraktades som dödfödda. Vid denna tidpunkt initierades behandlingar som förbättrade överlevnaden, men till priset av en drastiskt ökad andel barn med svåra funktionshinder. Man avrådde från tillmatning på grund av aspirationsrisken, barnet kuvösvårdades med riklig syrgastillförsel, och infektioner behandlades med sulfapreparat och streptomycin. Om barnet fortfarande levde vid 2–3 dagars ålder inleddes tillmatning. Många drabbades av dehydrering, hypoglykemi, blindhet och kärnikterus [1].

Modern neonatalvård baserad på fysiologiska principer i kombination med teknologiska framsteg utvecklades på 1960–1970-talen. Tillsammans med ökad centralisering har detta resulterat i att fler omogna barn överlever och att gränsen för viabilitet kontinuerligt har sänkts. I början på 1970-talet avled 95 procent av alla barn med en födelsevikt <1000 g (motsvarande ca 27 graviditetsveckor), i dag överlever 95 procent.

Andelen barn med funktionshinder har sänkts avsevärt, men pessimismen från 1950–1960-talen har kvarstått. Många obstetriker och barnläkare har ifrågasatt det riktiga i ett aktivt omhändertagande av barn som fötts extremt tidigt.

Andelen levande födda barn som fötts extremt tidigt har ökat i Sverige. Prevalensen av barn födda vid graviditetslängd



Figur 1. Överlevnad till 1 års ålder av extremt för tidigt födda barn i den nationella 1000 g-studien 1990–1992 [2] jämfört med EXPRESS-studien 2004–2007 [3].

<27 veckor var 1,5 per 1000 i den nationella 1000 g-studien 1990–1992; studien omfattade alla barn med födelsevikt <1000 g [2]. Motsvarande andel i den nationella EXPRESS-studien 2004–2007 [3], som omfattade alla barn med graviditetslängd <27 veckor, var 2,3 per 1000; en ökning med 53 procent. Ökningen förklaras delvis av att andelen dödfödda barn minskat.

## En helt ny population

Den ökande andelen av barn som föds och överlever efter en extremt kort graviditetslängd, vanligen definierad som <26–27 graviditetsveckor, har skapat en ny patientkategori, vars framtida utveckling, behov av hjälp och stöd och förmåga till integration i samhället i huvudsak är okänd. Antalet levande födda barn under en 3-årsperiod i EXPRESS-studien var 707, av vilka 497 (70 procent) överlevde [3].

Överlevnaden är hög i Sverige jämfört med internationella studier och kommer sannolikt att stiga ytterligare för att i en nära framtid uppgå till knappt 200 barn per år.

## Snabb ökning av överlevnaden under de senaste 15 åren

Figur 1 belyser den snabba ökningen av överlevnaden som ägt rum på mindre än 15 år. Jämfört med 1000 g-studien har överlevnaden ökat vid alla graviditetslängder, men ökningen är markant vid 23–24 veckor, där i medeltal 14,5 barn per år i 1000 g-studien överlevde [2] jämfört med 50 barn per år i

## Sammanfattat

De senaste 15 åren har överlevnaden hos barn födda efter extremt kort graviditetslängd ökat drastiskt, och nästan 200 barn per år överlever i Sverige.

Studier visar att ca 50 procent är normalutvecklade, 25 procent har ett svårt funktionshinder och 25 procent har ett lätt till måttligt funktionshinder.

Dessa barn löper ökad risk för nedsatt kognitiv förmåga och beteendestörningar, som ger problem under skolåren. Det är inte känt hur hälsan på lång sikt påverkas av extremt för tidig födsel. Som unga har barnen högre blodtryck, och mycket tyder på att de är en ny riskgrupp för hjärt-kärlsjukdom och diabetes senare i livet.

## »Vinsterna i överlevnad har inte motsvarats av en minskning av frekvensen allvarliga neonatala komplikationer.«

EXPRESS-studien. EXPRESS-studien rapporterar också överlevnad vid 22 veckor [3].

Ökad överlevnad har förklarats av interventioner, såsom bättre övervakning av förlossning och val av optimal tidpunkt, antenatal steroidbehandling för lungmognadsinduktion, postnatal surfaktantbehandling, förbättrade tekniker för assisterad ventilation, inklusive kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP), och centralisering av förlossningarna till regionsjukhus med resurser för optimalt omhändertagande dygnet runt.

Överlevnaden är också beroende av inställningen hos det team som ansvarar för förlossningen och omhändertagandet av barnet vid födelsen. En svensk studie visade att en aktiv inställning innebärande återupplivning och intensivvård av nästan alla barn avsevärt ökade chanserna att överleva [4].

Samtidigt som möjligheten att överleva ökar riskerar det absoluta antalet barn med skador att öka.

Handläggningen vid födelsen måste baseras på en realistisk uppfattning om barnets prognos. En svårighet är att varken barnets chanser att överleva eller prognos på längre sikt kan prediceras vid födelsen [5, 6]. Obstetrikern och barnläkaren tenderar att överskatta riskerna för att barnet ska avlida eller överleva med svåra skador och underskatta möjligheterna till ett normalt liv. En överdrivet pessimistisk inställning kan innebära att man avstår från potentiellt effektiv terapi [7]. Spridning av aktuella forskningsresultat till kliniskt verksam personal är därför av stor betydelse.

I EXPRESS-studien blev flertalet barn föremål för ett aktivt obstetriskt och neonatalt omhändertagande. Av levande födda barn hade 87 procent fått antenatala steroider, 50 procent var födda med kejsarsnitt, neonatolog var närvarande vid 83 procent av födslarna, 61 procent intuberades vid födelsen och 72 procent fick surfaktant före 2 timmars ålder [3]. Totalt 79 procent föddes på regionsjukhus, men centraliseringsgraden var lägre än i Finland med likartade geografiska förutsättningar [8]. Ett aktivt omhändertagande resulterade i att endast 9 procent avled före inläggning på intensivvårdsavdelning, vilket är en låg andel jämfört med andra studier [3]. Behandlingsstrategin var drastiskt annorlunda än den återhållsamma behandlingen som erbjöds barnen i 1000 g-studien 1990–1992, där majoriteten av barn födda vid 23–24 veckor avled i förlossningssalen utan att ha blivit föremål för aktiva åtgärder [2].

### Neonatal morbiditet har inte minskat

Vinsterna i överlevnad har inte motsvarats av en minskning av frekvensen allvarliga neonatala komplikationer. I EXPRESS-studien hade 14 procent svår hjärnskada (intraventriculär blödning  $\geq$  grad 3 och/eller cystisk leukomalaci), 73 procent bronkopulmonell dysplasi, 34 procent grav prematuritetsretinopati, 41 procent septikemi och 48 procent dålig tillväxt i neonatalperioden [3].

I Stockholm har EXPRESS-barnen genomgått en MR-undersökning av hjärnan vid motsvarande fullgången tid. Få barn (14 procent) har en måttlig eller svår vitsubstansskada, men 56 procent har diffusa förändringar som motsvarar en påverkan på den vita substansens mikrostruktur [10]. För närvarande undersöks hur detta påverkar barnen på sikt.



Foto: Colourbox

Framtiden i vuxenlivet är ännu oviss för de extremt för tidigt födda barnen, eftersom man ännu inte vet hur extrem prematuritet påverkar åldrandeprocessen.

Allvarlig neonatal morbiditet ökar risken för funktionshinder senare i livet, och frånvaro av morbiditet är prognostiskt gynnsamt. I en multicenterstudie omfattande barn med födelsevikt 500–999 g var andelen med ogynnsamt utfall (avliden efter 36 veckors postmenstruell ålder eller betydande funktionshinder vid 18 månaders ålder) 18 procent om barnet överlevt utan svår hjärnskada, svår retinopati eller bronkopulmonell dysplasi i neonatalperioden. Vid förekomst av en av komplikationerna ökade andelen med ogynnsamt utfall till 42 procent, vid två komplikationer till 62 procent och vid förekomst av alla tre komplikationerna till 88 procent [11].

I en svensk studie omfattande barn födda vid 23–25 graviditetsveckor var andelen med ogynnsamt utfall (avliden efter 36 veckors postmenstruell ålder eller betydande funktionshinder vid 11 års ålder) 12 procent för barn utan någon av de tre komplikationerna. Hos barn med en, två eller tre neonatala komplikationer var andelen ogynnsamt utfall 43 procent, 67 procent respektive 80 procent [12].

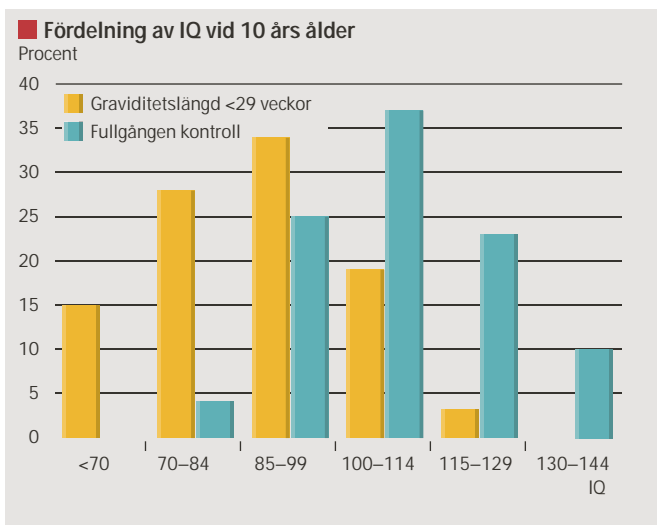
I en australisk studie omfattande barn födda vid 23–27 graviditetsveckor överlevde hälften av barnen utan allvarlig neonatal morbiditet. Vid 5 års ålder var andelen barn utan betydande funktionshinder i den gruppen identisk med andelen barn utan funktionshinder i en fullgången kontrollgrupp [13].

Det är uppenbart att extremt för tidigt födda barn har goda chanser att överleva utan betydande funktionshinder om neonatalperioden inte kompliceras av allvarlig morbiditet.

### Andel barn med funktionshinder tycks inte ha ökat

Upprepade övre luftvägsinfektioner är vanliga hos extremt för tidigt födda barn, speciellt om de haft bronkopulmonell dysplasi, vilket tillsammans med annan morbiditet resulterar i många läkarbesök och sjukhusvistelser de första två levnadsåren [14]. Infektionsbenägenheten avtar därefter, men i skolåldern är prevalensen av astma fyra gånger högre än i normalpopulationen, och lungfunktionen kan vara försämrad [15].

Betydande funktionshinder kan i regel påvisas vid 18–30 månaders korrigerad ålder. Det vanligaste funktionshindret hos extremt för tidigt födda barn är mental retardation (oftast definierat som IQ/DQ <70) hos 13–42 procent, cerebral pares



Figur 2. Fördelning av IQ vid 10 års ålder. Baserad på data från Stjernqvist och Svenningsen [22].

hos 11–23 procent, starkt nedsatt syn/blindhet hos 1–3,3 procent och svår hörselnedsättning hos 0–9 procent [16].

I EPICure-studien, omfattande barn födda vid 22–25 graviditetsveckor i England och Irland 1995, hade 23 procent ett betydande funktionshinder, 25 procent ett lätt eller måttligt funktionshinder och 49 procent var normala vid 30 månaders korrigerad ålder [17]. Vid 6 års ålder var prevalenssiffran för betydande funktionshinder densamma [18].

Få barn (ca 5 procent) har emellertid så svåra skador att deras dagliga liv blir avsevärt begränsat [19]. Trots ökad överlevnad av allt omognare barn finns inga bevis för att andelen barn med funktionshinder skulle ha ökat [20].

### Psykologiskt utfall från barndom till ung vuxen

Eftersom extremt för tidigt födda barn tillhör en riskgrupp, är långtidsuppföljning med fokus på kognitiv funktionsnivå, skolprestationer, beteende och livskvalitet synnerligen angelägen.

**Småbarnsåldern.** I småbarnsåldern (1–3 år) mäts i huvudsak om barnet utvecklat en förmåga som ligger i nivå med den som barn generellt utvecklar i aktuellt åldersspann. Vissa svårigheter och utvecklingsavvikelser är övergående, varför det prediktiva värdet av utvecklingstesten är lägre än för traditionella intelligensstest, som används från ca 4 års ålder [21]. I EPICure bedömdes barnen med BSID II (Bayley scales of infant development), som ger ett mentalt index (MDI) och ett psykomotoriskt index (PDI), där medelvärdet i populationen är 100. I EPICure var medelvärdena för MDI 84 och PDI 87. Totalt 30 procent var mentalt retarderade [17].

I denna åldersgrupp diagnostiseras framför allt barn med större kognitiva och neuromotoriska funktionshinder. Uppföljning i småbarnsåren är viktig för råd och stöd till familjen, möjligheter till utvecklingsstödande interventioner samt som kvalitetssäkring för den neonatala intensivvården.

**Skolåldern.** I skolåldern (6–12 år) bedöms barnens utveckling med intelligensstest. Dessa kompletteras ofta med skattningsskalor som föräldrar och/eller lärare fyller i, med frågor om beteendeproblem, emotionella symtom, kamratproblem och ADHD samt lärarbedömningar av elevens skolprestationer och betyg. Vid 11-årsuppföljningen av barnen i EPICure deltog

71 procent. Begåvning testades med K-ABC (Kaufman assessment battery for children). Som jämförelsegrupp användes klasskamrater. De extremt för tidigt födda barnen hade ett medelvärde på IQ 84 och jämförelsegruppen 104; 40 procent hade IQ <2 SD under jämförelsegruppens. Nästan två tredjedelar av de prematurfödda och vart tionde jämförelsebarn behövde extra resurser i skolan [22].

En sydsvensk kohort bestående av barn födda vid 24–28 graviditetsveckor under åren 1985–1986 följdes upp vid 10 års ålder och jämfördes med fullgångna kontrollbarn, 58/65 (89 procent) deltog [23]. Vid kognitiv bedömning med WISC-III (Wechsler intelligence scale for children) var IQ-medelvärde hos de prematurfödda 90 och hos kontrollbarnen 106; 15 procent av de prematura barnen hade IQ <70 (Figur 2). Visuellt perception undersöktes med VMI (Visual-motor integration) [24]. De prematurfödda hade vid 10 års ålder en perceptuell mognad motsvarande den för 8-åringar. Beteende undersöktes med CBCL (Child behavior checklist) [25]. En tredjedel av de underburna barnen och var tionde kontroll hade manifesterade beteendeproblem; 20 procent av de prematurfödda barnen och 8 procent av kontrollerna hade ADHD. Lärare bedömde barnens skolprestationer i fyra kärnämnen, och de underburna barnen presterade signifikant sämre inom dessa ämnen; 40 procent bedömdes vara i behov av specialundervisning jämfört med 12 procent av kontrollbarnen. Neurologisk undersökning visade att 5,6 procent av de prematurfödda barnen hade CP, och sammanlagt 13 procent hade större funktionshinder [23].

I skolåldern befästs den svagare kognitiva utvecklingen hos de prematurfödda barnen, vilket resulterar i lägre betyg och större behov av speciella resurser i skolan. Hyperaktiviteten som noterats i småbarnsåldern utvecklas hos vissa till ADHD-symtom, som ytterligare försvårar inläringen/skolarbetet. Beteendeproblemen accelererar, och dessa kan sannolikt delvis förklaras av överkrav i skolarbetet.

Uppföljningsundersökningar i skolåldern är viktiga för att identifiera kognitiva svårigheter och beteendeproblem samt för att möjliggöra interventioner för att stödja barnen i skolarbetet. Åren i grundskolan förefaller vara den mest påfrestande perioden för de prematurfödda barnen, där de förutom skol- och beteendeproblem också är mer socialt isolerade.

**Adolescens/ung vuxen.** I adolescensen/ung vuxen ålder (13–20 år) är uppföljningsstudier av extremt för tidigt födda barn ännu relativt få. Den mest omfattande studien gällande kognitiv utveckling har utförts av Hack et al, som följt upp en kohort extremt lågviktiga barn i Cleveland, USA, 1982–1986. Vid 20 års ålder var medelvärdet för IQ 81 för de extremt lågviktiga jämfört med 92 i den fullgångna gruppen [26].

Ungdomarna i den sydsvenska kohorten undersöktes vid 18 års ålder med begåvningsstestet WAIS-III (Wechsler adult intelligence scale). Resultaten överensstämmer väl med undersökningen i 10-årsåldern. Vid 18 år var IQ-medelvärdet hos de prematurfödda 93 och hos de fullgångna 106, men endast 6 procent av de prematurfödda hade IQ <70. Skolbetygen från årskurs nio var signifikant lägre än fullgångna kamraters. Totalt 85 procent av de prematurfödda ungdomarna gick på gymnasium jämfört med 98 procent av fullgångna barn.

»Trots att de extremt prematurfödda barnen utgör en högriskgrupp för senare problem, har de flesta en bra skol- och livssituation...«

Bland de fullgångna hade mer än två tredjedelar valt teoretiska gymnasieprogram jämfört med en tredjedel av prematurfödda. Beteendeproblemen hade förändrats jämfört med tidigare uppföljning. De prematurfödda rapporterade nu färre utåtagerande problem och visade färre risktagande beteenden (drack t ex signifikant mindre alkohol) än fullgångna [27].

Graden av social integration är ett viktigt mått på individens välbefinnande och en prediktor för den psykiska hälsan. Få studier har undersökt detta. Unga vuxna som fötts prematurt hade färre sociala kontakter och ett mindre nätverk, vilket konfirmerar resultaten från 10-årsuppföljningen [23].

I denna period av livet kan individerna själva bedöma sin livskvalitet. Trots att de extremt prematurfödda barnen utgör en högriskgrupp för senare problem, har de flesta en bra skol- och livssituation, där de anpassar sig väl och väljer vägar i livet som motsvarar deras förutsättningar. Självskattningsformulär av livskvalitet och självuppfattning skiljer sig inte från andra ungdomars; ett resultat som bekräftas i andra studier [24].

## De flesta integreras väl i samhället

Sammanfattningsvis konstateras att de flesta uppföljningsstudier av kognitiv utveckling hos extremt för tidigt födda eller extremt lågviktiga barn från småbarnsåren till ung vuxen ålder ger mycket likartade resultat. Medelvärde på IQ hos de underburna barnen är ca 15 poäng lägre än hos fullgångna. De prematurfödda har som regel en starkare verbal än problemlösande och perceptuell förmåga, och de arbetar långsammare med uppgifterna. Detta stödjer resultaten i studier av exekutiva funktioner, där de prematurfödda visar större svårigheter inom de flesta domäner [28, 29].

De två viktigaste faktorerna för att predicera utfall i vuxen ålder är gestationsålder, som speglar perinatal morbiditet, och familjens sociodemografiska status, som reflekterar såväl genetiska faktorer som miljöfaktorer. En skyddande faktor är således att växa upp i en familj med välutbildade föräldrar och god ekonomi. Detta gäller dock inte för barn med stora neurologiska skador [26].

Majoriteten av prematurfödda växer upp och integreras väl i samhället. Andelen yrkesarbetande skiljer sig inte från populationen om individer med större funktionsnedsättningar exkluderas, men de för tidigt födda överlevarna har lägre utbildningsnivå och sämre inkomster.

Uppgifterna om samboende går isär. Några studier visar att de prematurfödda i något mindre omfattning lever i partnerrelationer och att de får färre barn [30-32].

Studierna av vuxna som fötts extremt för tidigt är få; av naturliga skäl har barnen inte följts längre än till ung vuxen ålder.

## Kanske ökad risk för kardiovaskulär och metabol sjukdom

Det är numera accepterat att hjärt-kärlsjukdomar kan grundläggas under fosterlivet, påverkas av faktorer under barndomen och ungdomen och framskrida mot klinisk sjukdom under andra halvan av livet. Den första generationen av vuxna som överlevt extremt för tidig födelse närmar sig den period i livet då risken för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom och typ 2-diabetes ökar. Det är ännu inte känt om sjukdomsriskerna är förhöjda, men de flesta tillgängliga data pekar på det.

Den engelske epidemiologen David Barker lanserade i slutet av 1980-talet »Barkerhypotesen«, som kopplar låg födelsevikt till ökad risk för hypertoni, hjärt-kärlsjukdom och diabetes senare i livet [33]. Man har försökt att extrapolera resultat från studier av personer som fötts lågviktiga i fullgången tid till dagens överlevare av extremt för tidig födelse. Extremt för tidigt födda barn skiljer sig dock väsentligt från dessa kohor-

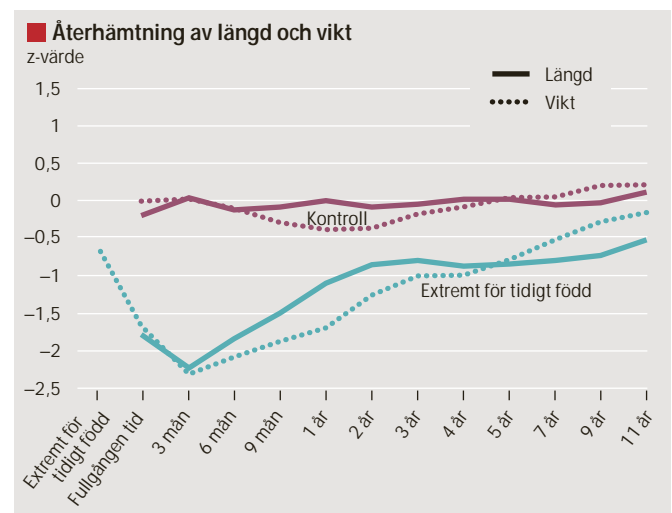
ter av fullgångna, tillväxthämmade barn. Utvecklingen av det omogna blodkärlnätet och organsystemen har skett ex utero under förhållanden karakteriserade av stress, infektion och inflammation, cirkulationspåverkan, lungsjukdom och malnutrition.

**Att predicera sjukdomsrisk.** Trots att extremt för tidigt födda barn ofta är svårt sjuka i början av livet, är prognosen för att vara synbart frisk i ung vuxen ålder relativt god. Det är dock inte känt hur åldrandeprocessen påverkas av extrem prematuritet. Intresset för att kunna förutsäga framtida sjukdomsrisk för de nya överlevarna har därför ökat det senaste decenniet.

Både epidemiologiska registerstudier och mindre kliniska undersökningar av prematurfödda barn och unga vuxna har gjorts. Begränsningarna med dessa studier är att de omfattar för få extremt för tidigt födda barn för att specifika slutsatser om denna grupp ska kunna dras; dessutom är värdet av tex kärlfunktionsmätningar i barndomen för att predicera sjukdom i äldre vuxen ålder okänt. Eftersom överlevarna fortfarande är för få och för unga, finns det hittills inga studier av extremt prematurfödda vuxna som mäter »hårda utfallsmått« såsom hjärtinfarkt-diagnoser eller död i hjärt-kärlsjukdom.

**Risk för kardiovaskulär sjukdom.** Det svenska värnpliktsregistret medger stora studier av hälsotillståndet i vuxen ålder hos pojkar som fötts extremt för tidigt. Där har visats att män födda i graviditetsvecka 23-24 under åren 1973-1981 löpte fördubblad risk för högt systoliskt blodtryck (>140 mm Hg) i 18-årsåldern jämfört med fullgångna [34]. Dessa resultat överensstämmer med små kliniska studier av barn och unga vuxna, som visat att mycket för tidigt födda individer har högre blodtryck [35-37].

Preliminära data från EXPRESS-studiens 30-månadersuppföljning i Stockholm visar att en större andel av de prema-



**Figur 3.** Många extremt för tidigt födda föds tillväxthämmade jämfört med den optimala intrauterina tillväxten. Under neonatalperioden mellan födseln och motsvarande fullgången tid sker även en postnatal tillväxthämning. Först vid 3 månaders ålder (korrigerad för prematuritet) bryts den negativa trenden, och tillväxten återhämtas sakta under de kommande 10 åren. Figuren är baserad på data från en nationell prospektiv kohort svenska barn födda vid 23-25 veckors graviditetslängd 1990-1992 [40]. Ett z-värde på 0 motsvarar medianen (50:e percentilen), +2 motsvarar 98:e percentilen och -2 motsvarar 2:a percentilen i populationer med normalfördelning.

## »Malnutrition och de blodflödesförändringar som prematuriteten innebär tros påverka blodkärlsutvecklingen på ett permanent sätt.«

turfödda pojkarna har ett systoliskt blodtryck över 90:e percentilen jämfört med de fullgångna kontrollpojkarna, medan risken inte förefaller vara lika stor för flickorna. Eftersom högt blodtryck är en av de viktigaste riskfaktorerna för senare hjärt-kärlsjukdom och blodtrycket tenderar att följa samma percentil under barndomen fram till vuxen ålder [38], talar resultaten för att extremt för tidigt födda är en ny riskgrupp för senare hjärt-kärlsjukdom.

**Metabola effekter.** Risken för hjärt-kärlsjukdom är intimt förknippad med det metabola syndromet och nedsatt glukosterans. I en svensk kohort prematurfödda personer från 1925 till 1949 var risken för diabetes, men inte för hypertoni eller hjärtinfarkt, ökad [39, 40]. Som tidigare nämnts skiljde sig omhändertagandet av underburna barn på den tiden väsentligt från dagens moderna neonatala intensivvård. En av få studier som undersökt de metabola konsekvenserna av prematuritet har visat att unga vuxna födda efter i medeltal 29 graviditetsveckor är mer glukosintoleranta än fullgångna kontroller, trots att de har samma BMI och midjemått.

**Mekanismer.** Extremt för tidig födelse medför att en av de snabbaste tillväxtfaserna i livet avbryts och ersätts med en lång period av relativ malnutrition. Detta visas bl a hos barnen i 1000 g-studien. De 83 barnen födda före 26 graviditetsveckor tappade 1,7 SD i vikt från födseln till 3 månaders korrigerad ålder. Återhämtningen skedde sedan i jämn takt upp till 11 års ålder, då de var marginellt lättare och kortare än kontrollerna (Figur 3) [41].

Det är ännu okänt hur malnutrition under en kritisk utvecklingsperiod programmerar metabolismen hos extremt för tidigt födda barn. Det är tänkbart att det, liksom för tillväxthämmade fullgångna barn, sker en »mismatch«, där den fenotyp som induceras av malnutritionen inte är anpassad för ett liv i relativt överflöd efter neonatalperioden [42].

Malnutrition och de blodflödesförändringar som prematuriteten innebär tros påverka blodkärlsutvecklingen på ett permanent sätt. Antagandet stöds av kliniska studier som visar att aortas storlek är minskad i ung vuxen ålder hos mycket för tidigt födda barn [35, 36]. Andra organsystem och funktioner påverkas också av för tidig födelse. Både det autonoma nervsystemets och njurarnas utveckling och programmering kan förändras, vilket kan utgöra riskfaktorer för hypertoni [43, 44].

Genomet kan också förändras av för tidig födelse, och det är ännu okänt hur tex telomerlängd och epigenetiska mekanismer, såsom metyleringsmönster, påverkas hos extremt för tidigt födda barn och om detta ökar deras framtida sjukdomsrisk.

Nya intressanta teorier antyder att nedsatt kognitiv förmåga är en riskfaktor för framtida hjärt-kärlsjukdom och att detta samband är oberoende av sociala och kulturella faktorer [45].

### Framtida högriskgrupp

Sammanfattningsvis är troligen extremt för tidigt födda barn en framtida högriskgrupp för hjärt-kärlsjukdom och typ 2-diabetes. Det krävs ökad medvetenhet om dessa samband bland de läkare som möter dessa individer under barndomen och som vuxna. Genom att tidigt detektera hypertoni och glukosintolerans kan livs tillsråd och behandling minska den kardiovaskulära riskfaktorördan samt risken att insjukna i diabetes [46].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

#### REFERENSER

- Finnström O, Otterblad Olausson PO, Sedin G, Serenius F, Svenningsen N, Thiringer K, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birth-weight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* 1997;86:503-11.
- EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301:2225-33.
- Håkansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Högberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics.* 2004; 114:58-64.
- Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol.* 2001;25:348-59.
- EXPRESS-group. Incidence and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 2010;99:978-92.
- Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA.* 2003;289:1124-9.
- Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2000;343:378-84.
- 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.
- Johnson S, Fawke J, Hennessy E, Rowell V, Thomas S, Wolke D, et al. Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2009;124:249-57.
- Stjernqvist K, Svenningsen NW. Ten-year follow-up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement. *Acta Paediatr.* 1999; 88:557-62.
- Hack M. Young adult outcomes of very-low-birth-weight children. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11:127-37.
- Hallin AL, Hellström-Westas L, Stjernqvist K. Follow-up of adolescents born extremely preterm. Cognitive function and health at 18 years of age. *Acta Paediatr.* 2010, 4 maj. [Epub ahead of print]
- Taylor HG, Klein N, Drotar D, Schluchter M, Hack M. Consequences and risks of <1000-g birth weight for neuropsychological skills, achievement, and adaptive functioning. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27:459-69.
- Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Boyle M, Pinelli J, Paneth N, et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA.* 2006;295:667-75.
- Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuveemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation.* 2005; 112:3430-6.
- Bonamy AK, Bendito A, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm birth contributes to increased vascular resistance and higher blood pressure in adolescent girls. *Pediatr Res.* 2005;58: 845-9.
- Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Makitie O, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med.* 2007; 356:2053-63.
- Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation.* 2008; 117:405-10.
- Farooqi A, Hägglöf B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics.* 2006;118:1452-55.
- Nilsson PM. Sämre kognitiv funktion som barn – ökad hjärt-kärlrisk som vuxen. Riskökning kan grundläggas redan i fosterlivet. *Läkartidningen.* 2010;107:753-5.