

SLUTTRAPPORT TIL EXTRASTIFTELSEN,

Forord

Stadig flere barn blir født før tiden på verdensbasis, og i land som Norge er også antallet barn som overlever prematur fødsel mer enn 3 måneder før termindato (født før uke 28) økende. Noen blir født med alvorlige lidelser som cerebral parese, blindhet og døvhet, mens det store flertallet ikke har synlige spor til tross for fødsel på et veldig umodent stadie.

Forskningsrapporter viser imidlertid at antallet ekstremt tidligfødte barn som trenger ekstra hjelp på skolen er svært høyt (over 60 %). For å kunne hjelpe disse barna best mulig til rette i samfunnet (skole jobb etc) mener vi det er viktig å forstå anatomiske og funksjonelle forskjeller i hjernen som er forårsaket av prematur fødsel. Bakgrunnen for dette prosjektet var derfor å undersøke en avgrenset gruppe ekstremt tidligfødte og termin fødte barn i skolealder med anatomisk og funksjonell MR, samt å sende ut spørreskjema til alle født før uke 28 eller med fødselsvekt under 1000 g i Norge i 1999/2000 ved 11 års alder. Disse barna var allerede en del av oppfølgingsprosjektet for Prosjekt Ekstrem Prematuritet startet av Trond Markestad i 1999.

Vi er svært takknemlige ovenfor Prematurforeningen som stilte opp som søkerorganisasjon for prosjektet, Bergen fMRI Gruppe som bidro med MR scannere, dyktige radiografer og kunnskap om analysering og behandling av fMRI data, Statistisk Sentralbyrå som samlet inn data om skoleprestasjoner og sist men ikke minst alle de ekstremt tidligfødte barna, kontrollene og familiene som stilte opp i forsøket.

Prosjektet har foregått over en 4års periode med datainnsamling i september 2010 til juni 2011.

Sammendrag

Antallet ekstremt premature (EPT) barn som overlever øker stadig, og hoveddelen av disse barn trenger ekstra støtte på skolen. Formålet med denne regionale kohort studien var å sammenligne anatomi og funksjon i hjernen til barn født ekstremt for tidlig eller med ekstremt lav fødselsvekt ved 11 års alder, samt å se på forholdet mellom skoleprestasjon og kognitive ferdigheter.

Alle barn født i Hordaland eller Sogn- og Fjordane fylke i 1999/2000 med gestasjonsalder under 28 uker eller fødselsvekt under 1000g ble invitert til å delta. Som sammenligningsgrunnlag inkluderte vi også en gruppe veldig tidligfødte (født uke 28-31) 19-åringer (tidligere undersøkt av vår forskningsgruppe) i studien. Hyppighet og alvorlighetsgrad av cerebral MR patologi ble registrert. I fMRI delen utførte barna en kognitiv oppgave bygget på selektiv konsentrasjon og arbeidshukommelse mens de lå i MR maskinen. Antall riktige svar, reaksjonstid og områder med økt aktivering i hjernen ble registrert. Skoleresultater fra de nasjonale prøvene i 5.klasse ble samlet inn, og satt i sammenheng med hjerne aktivering og antall riktige svar på oppgaven fra fMRI opptaket.

Vi fant økt hyppighet av mild cerebral MR patologi, og spesielt mild ventrikkel dilatasjon, hos de ekstremt tidligfødte i forhold til veldig tidligfødte og termin fødte barna, men mindre og mildere forskjeller enn forventet. Terminbarna hadde flere riktige svar på oppgaven de fikk under opptaket, men der var ingen signifikant forskjell i reaksjonstid. Vi fant aktivering av de samme områdene i hjernen i begge grupper, prefrontalt, parietalt, occipitalt og i cingulum, men markant mindre aktivering hos de tidligfødte barna. Der var ingen signifikant forskjell i skoleprestasjoner mellom gruppene. Økt hjerneaktivering samsvarte med høyt antall riktige svar på den kognitive oppgaven, men vi fant ingen sammenheng mellom skoleresultater og hjerneaktivering. Hjerneområdene som utgjorde forskjellen mellom premature og terminfødte barn var ikke lokalisert på samme sted som forskjellen mellom de som hadde mange versus færre riktige svar.

Selv om der var forskjeller i hjernens anatomi med mer patologi jo yngre barna var ved fødsel, var det mindre enn forventet. Dette kan ha sammenheng med utviklingen i behandlingen av disse aller minste. Forskjeller i kognitiv funksjon mellom premature og terminfødte var synlige ved fMRI undersøkelse, men undersøkelsen gjenspeilte ikke skoleprestasjoner. Det er sannsynligvis ikke bare kognitiv funksjon som er forklaringen på at premature barn trenger ekstra hjelp og støtte på skolen, og dette er et interessant område for videre forskning.

Kap 1 Bakgrunn for prosjektet/Målsetning

De siste par 10-år har overlevelsen av ekstremt for tidlig fødte barn, dvs. barn som er født før 28 svangerskapsuker eller med en fødselsvekt under 1000 gram, økt betraktelig. Dette gjelder særlig barn som fødes nær grensen av levedyktighet med en svangerskapsalder på 23-25 uker [1]. I løpet av 1990-årene var det en tendens til at økt overlevelse var forbundet med økt forekomst av alvorlige nevrologiske funksjonshemninger, men etter år 2000 (cirka) er det holdepunkter for at forekomsten av alvorlige skader på sanseorganer og hjerne har avtatt [1-3]. Både i våre undersøkelser og i rapporter for øvrig er det imidlertid holdepunkter for at en stor andel av dem som ikke har slike alvorlige funksjonshemninger, opplever betydelige problemer med konsentrasjon, oppmerksomhet, sosial fungering, andre psykiske vansker og læring etter hvert som skolen og livet generelt blir mer krevende [3-6]. Andelen som sliter med den typen problemer ikke har avtatt, og oppgis å ligge på rundt 2/3 hos ekstremt premature barn[7].

Tidligere funksjonelle MR (fMRI) studier omfatter tidlig fødte barn av blandet modenhet, ikke rene grupper med barn født ekstremt for tidlig, og håpet var at denne studien ville kunne avdekke noen av forskjellene mellom de aller minste og terminbarn. Tidligere fMRI studier har sett på på forskjellige kognitive funksjoner som bl.a. språk [8, 9], og ingen har kombinert selektiv konsentrasjon og arbeidshukommelse som vi mener er en situasjon barna jevnlig utsettes for i dagliglivet. Det er derfor viktig å se på funksjon i en hverdagsnær situasjon, lære

mer om aktivering i hjernen på dette tidspunkt, og dermed kunne sette inn målrettede tiltak f.eks på skolen.

Det er en generell oppfatning at tiltak ofte settes i gang unødig sent hos barn som opplever vansker. Spesifikke tiltak er imidlertid ressurskrevende, og vi vet lite om effekt og risiko av omfattende tiltak, for eksempel i form av stigmatisering og svekket selvfølelse. Det er derfor særdeles viktig å vite langtids utfall og nytte av tidlige undersøkelser med tanke på å kunne forutse senere utvikling før det er forsvarlig å starte omstendelige forebyggende programmer.

En nylig utredning fra Sosial- og helsedirektoratet ledet av Trond Markestad, viste at vi mangler grunnleggende kunnskap om nevnte forhold, noe som betyr at vi ikke har kunnskapsbasert tilnærming for oppfølging og intervensjon, særlig fra andrelinjetjenesten [10].

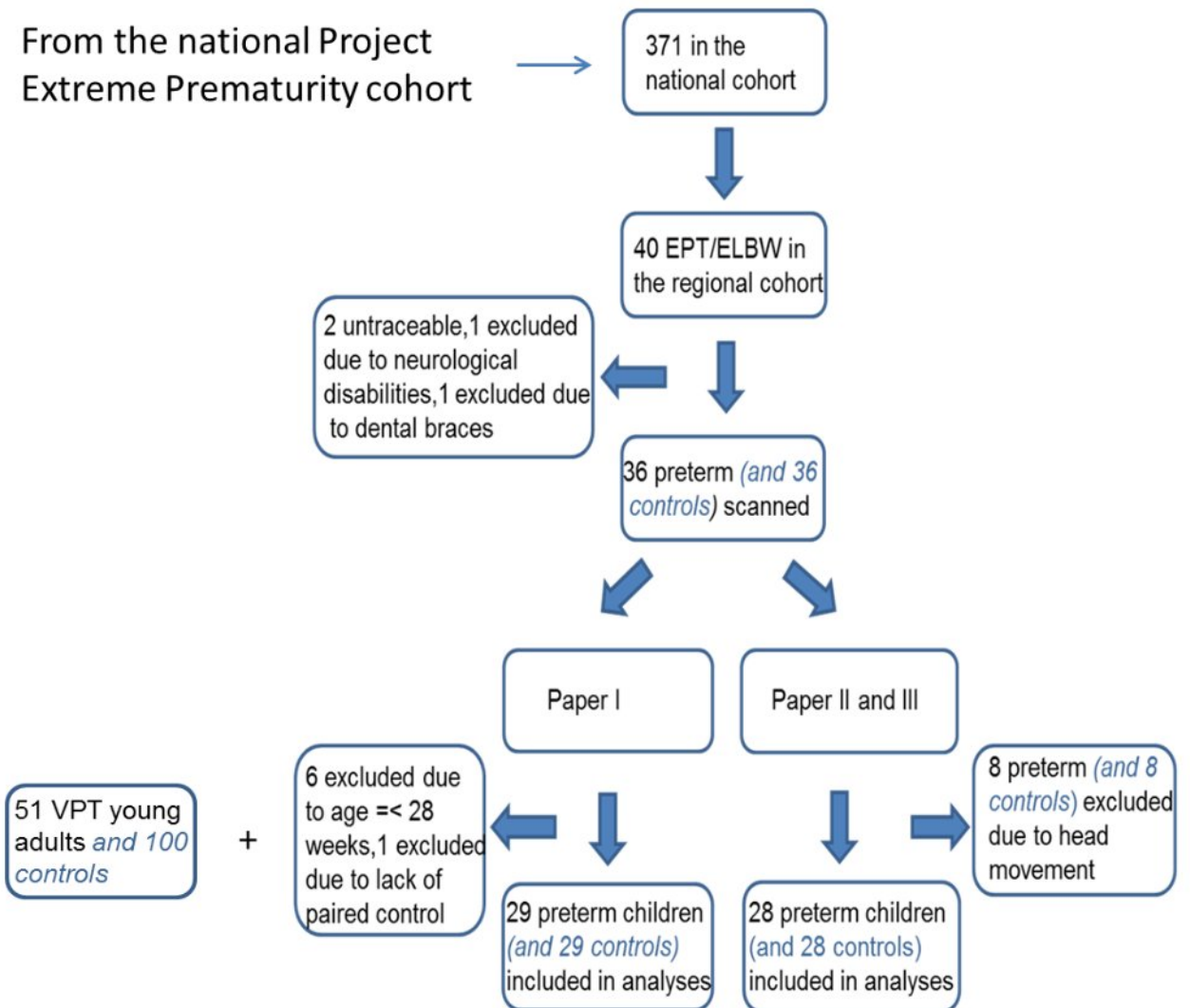
Kap 2 Prosjektgjennomføring/Metode

Alle barn født før uke 28 eller med fødselsvekt under 1000 g i 1999 – 2000 ble invitert til å delta i den nasjonale Prosjekt Ekstrem Prematuritet [1] studien ved 11 års alder, og fikk tilsendt spørreskjema. Barna født i Hordaland eller Sogn- og Fjordane ble i tillegg invitert til deltagelse i en MR/funksjonell MR del. Se figur 1. I en av artiklene ble også en kohort veldig premature (født uke 28 – 31) 19 åringer med terminfødte kontroller, som var undersøkt på et tidligere tidspunkt av vår forskningsgruppe, inkludert til sammenligning.

Både 11- og 19-åringene ble undersøkt med strukturell MR, og bildene ble evaluert av samme barne nevreradiolog ved Great Ormond Street i London (Kling Chong) med tanke på ventrikkelstørrelse, mengde hvit substans, fokal patologi i hvit substans og størrelsen på corpus callosum. 11-åringene ble også undersøkt med funksjonell MR. Scan til sistnevnte undersøkelse ble utført mens barna løste en oppgave i MR-scanneren. De fikk på spesialbriller slik at de kunne se en dataskjerm, og på den fikk de se ordene RØD, GUL, BLÅ og GRØNN skrevet i en av de tre andre fargen. Deretter fikk de var fire forskjellige oppgaver: 1) Først skulle de bare lese ordet, ikke by seg med fargen på skriften, og trykke på en responsknapp hvis de så det ordet de nettopp hadde sett, eller 2) hvis de så det ordet de hadde sett to skjermbilder tilbake i rekkefølgen. Så skulle de se på fargen på skriften, ikke bry seg med å lese ordet, og trykke på responsknappen hvis det 3) var samme farge som den de nettopp hadde sett, eller 4) som den fargen de hadde sett to skjermbilder tilbake. Dataanalyser ble utført i SPSS 20, SPM 8 (Matlab) og MRICron, og anatomiske bilder i Nordic Ice Ltd).

Prøvesvar fra nasjonale prøver i 5.klasse (norsk, matematikk og engelsk) ble hentet inn hos alle 11-åringene/foresatte som gav samtykke til det.

Regional PEP 11 cohort



Figur 1 viser antall barn i den regionale kohorten som var invitert til å delta i studien, og hvor mange som ble inkludert i analysene i de tre artiklene.

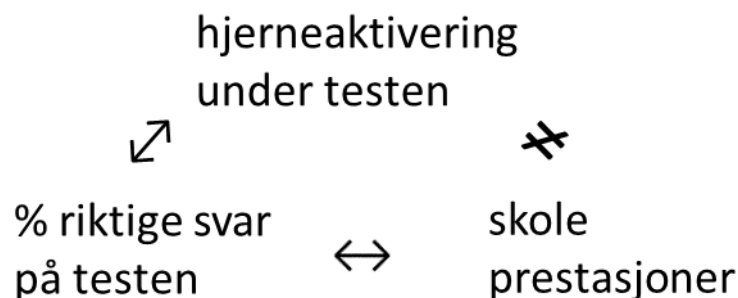
Kap 3 Resultater og resultatvurdering

I den første artikkelen som ble publisert, **Cerebral Magnetic Resonance Imaging findings in children born extremely preterm, very preterm and at term [11]** fant vi at det var økt antall barn med mild cerebral patologi på MR bilder i gruppen med ekstremt tidligfødte i forhold til veldig tidligfødte barn. Det var bare få barn som hadde alvorlig patologi, og det aller vanligste funnet var mild ventrikkeldilatasjon. Mild ventrikkeldilatasjon var også vanligere hos de 11 år gamle kontrollene enn hos de 19 år gamle kontrollene, noe som kan

være et tegn på at det er større ventrikler i 11 årsalderen enn ved voksen alder generelt, og at vi kanskje må ha mindre strenge krav ved vurdering av denne tilstanden.

I artikkel to, **fMRI – blood oxygen level dependent activation during a working memory-selective attention task in children born extremely preterm**, [12] fant vi redusert aktivering (Blood Oksygen Level Dependent kontrast) i hjernen hos de ekstremt tidligfødte barna i forhold til de terminfødte barna mens de løste oppgaven. Aktiveringen var økt i de samme områdene i hjernen hos begge grupper: prefrontalt, occipitalt, parietalt og i cingulum. De terminfødte barna hadde flere riktige svar, men der var ingen signifikant forskjell i reaksjonstid. Resultatene viste dermed at det var lavere aktivering hos ekstremt premature barn enn hos terminbarn mens de løste en oppgave bygget på arbeidshukommelse og selektiv konsentrasjon.

Den tredje artikkelen er sendt inn til et tidsskrift, men ikke publisert ennå. Tittelen er **Is functional MRI and cognitive skills associated with school performance in extremely preterm children?** Her fant vi ingen signifikant forskjell på skoleresultatene mellom de ekstremt tidligfødte og terminbarna. Det var en signifikant positiv sammenheng mellom økt aktivering i hjernen og høyt antall korrekte svar på den kognitive testen og klar sammenheng mellom testen og skoleresultater, men ingen direkte sammenheng mellom aktivering i hjernen og skoleresultater, se fig 2.



Figur 2 viser sammenhengen mellom fMRI BOLD aktivering i hjernen (mens barna utførte en test bygget på arbeidshukommelse og selektiv konsentrasjon), riktige svar på testen og skole prestasjoner.

I denne delen av studien fant vi også at forskjellen i hjerneaktivering mellom premature og termin barn var lokalisert i et annet område i hjernen enn forskjellen mellom de som hadde høyt antall riktige svar mot de som hadde færre riktige svar.

Kap 4 Oppsummering/Konklusjon/Videre planer

I denne studien har vi vist at der er mer cerebral patologi på MR hos ekstremt tidligfødte enn hos veldig tidligfødte eller kontroller. Vi fant imidlertid mindre alvorlig patologi enn forventet, noe som er et positivt tegn. Det høye antallet kontroller som også hadde mild patologi på MR scannene viser at dette også kan være et normalfunn, som er et viktig budskap å formidle til radiologer og barneleger.

I tillegg har vi vist synlige forskjeller i hjernens aktivering mellom tidligfødte barn og terminbarn, spesielt når oppgavene ble vanskelige. Det er nyttig både for barna, selv, foreldre og lærere å vite at selv om barnet ikke har synlige men etter den premature fødselen, så er det en klar og synlig grunn til at så mange av dem sliter på skolen og ellers i dagliglivet. De er ikke bare ukonsentrerte og vimsete som de ofte beskyldes for, men hjernen brukes på en litt annen måte. Kunnskapen kan brukes direkte ved for eksempel å ta høyde for at mange ekstremt premature barn ikke kan få en lang muntlig liste over hva de skal gjøre, men en ting av gangen, eller at mange forstyrrende elementer i en arbeidssituasjon (eks baseskole) kan gjøre det vanskeligere for dem å vite hvilke stimuli (eks lyder, bevegelse) de skal fokusere på. Den manglende sammenhengen mellom aktivering i hjernen og skoleprestasjoner samt ulike hjerneområder som utgjør forskjellen ved prematuritet og ved kognitive evner er et viktig utgangspunkt for videre forskning på dette området.

Selv om denne delen av studien er ferdig har vi fortsatt rikelig materiale fra spørreundersøkelsen av disse barna som vi fortsatt vil gå gjennom og analysere, og vi håper å kunne undersøke dem igjen når de fyller 18 år for videre å kunne følge utviklingen og lære mer om forskjellene vi ser i hjernen hos ekstremt tidligfødte og terminfødte barn.

Referanser

1. Markestad, T., et al., *Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants*. Pediatrics, 2005. **115**(5): p. 1289-98.
2. Leversen, K.T., et al., *Predicting neurosensory disabilities at two years of age in a national cohort of extremely premature infants*. Early Hum Dev, 2010. **86**(9): p. 581-6.
3. Robertson, C.M., M.J. Watt, and I.A. Dinu, *Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going?* Pediatr Neurol, 2009. **40**(3): p. 189-96.
4. Elgen, I., K. Sommerfelt, and B. Ellertsen, *Cognitive performance in a low birth weight cohort at 5 and 11 years of age*. Pediatr Neurol, 2003. **29**(2): p. 111-6.
5. Elgen, I., K. Sommerfelt, and T. Markestad, *Population based, controlled study of behavioural problems and psychiatric disorders in low birthweight children at 11 years of age*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002. **87**(2): p. F128-32.
6. Indredavik, M.S., et al., *Psychiatric symptoms in low birth weight adolescents, assessed by screening questionnaires*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2005. **14**(4): p. 226-36.
7. Johnson, S., et al., *Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009. **94**(4): p. F283-9.

8. Peterson, B.S., et al., *A functional magnetic resonance imaging study of language processing and its cognitive correlates in prematurely born children*. Pediatrics, 2002. **110**(6): p. 1153-62.
9. Frye, R.E., et al., *Increased left prefrontal activation during an auditory language task in adolescents born preterm at high risk*. Brain Res, 2010. **1336**: p. 89-97.
10. Helsedirektoratet, S.-o., *Faglige retningslinjer for oppfølging av for tidlig fødte barn*. 2007(IS-1419).
11. Griffiths, S.T., et al., *Cerebral magnetic resonance imaging findings in children born extremely preterm, very preterm, and at term*. Pediatr Neurol, 2013. **49**(2): p. 113-8.
12. Griffiths, S.T., et al., *fMRI: blood oxygen level-dependent activation during a working memory-selective attention task in children born extremely preterm*. Pediatr Res, 2013.