

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

15. Molloy DW, Alemayehu E, Roberts R. Reliability of a standardized minimal state examination compared with the traditional Mini-Mental State Examination. *Am J Psychiatry* 1991;148:102-05.
16. Cummings JL. Dementia and depression: an evolving enigma. *J Neuropsychiatry* 1989;1:236-42.
17. Chambers JM, Cleveland WS, Kleiner B et al. *Graphical Methods for Data Analysis*. Wadsworth & Brooks/Cole, 1983.
18. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986;9:165-73.
19. StataCorp. 2003. *Stata Statistical Software: Release 8*. College Station, TX: StataCorp LP.
20. Gulmann NC. *Praktisk gerontopsykiatri*. København: Hans Reitzels Forlag, 2001.

Surfaktantbehandling af nyfødte børn i continuous positive airway pressure-behandling

Stud.med. Tina Andersen, stud.med. Hanne Spangsberg Holm & overlæge Jens Kamper

Odense Universitetshospital, Børneafdeling H

Resume

Introduktion: Formålet med denne opgørelse var at undersøge effektiviteten af surfaktantbehandling efter *intubation-surfactant-extubation* (INSURE)-metoden hos præmature børn i *continuous positive airway pressure* (CPAP)-behandling på Odense Universitetshospital (OUH).

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv undersøgelse af 115 surfaktantbehandlede børn født på OUH i årene 1999-2004.

Resultater: Den gennemsnitlige behandlingseffekt defineret som andelen af børn, der overlevede første leveuge uden respiratorbehandling, var 51% hos børn med gestationsalder (GA) 24-29 uger. Effekten af surfaktantbehandlingen var gestationsalderafhængig stigende fra 18-25% i 24.-25. uge til 86% i uge 29. Når de anvendte behandlingsindikationer (arteriolo/alveolære oxygenationsratio subsidiært fraktionelle iltindhold i inspirationsluften) for surfaktantindgift hos børn med GA < 30 uger blev sammenholdt med en (senere defineret) kvalitetsindikator, kunne kun 25% af børnene opfylde kravene, hvilket tyder på, at en vis forsikelse har gjort sig gældende. 70% af gruppen overlevede. I gruppen af børn med GA 30-36 uger var behandlingseffekten 87% med tendens til bedre effekt i en undergruppe, der blev behandlet relativt tidligt i forløbet. Alle overlevede.

Konklusion: Vor opgørelse viser, at surfaktantbehandling efter INSURE-metoden er gestationsaldersafhængig og virker bedst fra fulde 26 uger, hvor effekten er 50%. Spørgsmålet er, om tidligere behandling vil kunne øge effekten, eller om metoden har nået sin grænse.

Respiratorbehandling øger risikoen for lungekomplikationer [2], men risikoen kan nedsættes ved tidlig anvendelse af CPAP [3]. Som vist af *Verder et al* forstærkes denne effekt, når CPAP-behandlingen kombineres med indgift af surfaktant ved symptomer på sygdomsprogression [4], især tidligt i forløbet [5].

Der foreligger til dato kun en enkelt opfølgende undersøgelse af effekten af kombineret CPAP og surfaktantbehandling af børn med gestationsalder (GA) under 30 uger [6] og ingen af børn med højere GA, hvorfor vi i det følgende vil bidrage med erfaringer med seks års kombineret CPAP og surfaktantbehandling fra børneafdelingens neonatalintensivafsnit i Odense.

Materiale og metoder

Undersøgelsen er retrospektiv og omfatter børn, der blev født på Odense Universitetshospital (OUH) i seksårsperioden 1999-2004 og blev surfaktantbehandlet under CPAP-behandling på indikationen RDS. Diagnosen RDS blev stillet på kliniske symptomer, idet røntgen af thorax ikke blev foretaget rutinemæssigt.

Eksklusionskriterierne var identiske med de af *Verder et al* [5] anvendte: svær kongenit misdannelse, apgarscore < 3 ved 5 min, vandafgang > 3 uger, pneumoni og mekoniumaspiration (MAS).

Børnene blev behandlet med tidlig nasal CPAP og i tilfælde af progredierende respirationsinsufficiens og stigende oxygenbehov med et naturligt surfaktant administreret efter *intubation-surfactant-extubation* (INSURE)-metoden [5, 7, 8]. Behandlingsindikationerne baseredes på den arterioloalveolære oxygenationsratio (a/A-PO₂-ratio) (subsidiært det fraktionelle oxygenindhold i inspirationsluften (FiO₂)) som i modelstudierne [4, 5]: børn med GA < 30 uger: a/A-PO₂-ratio < 0,36 og børn med GA ≥ 30 uger: a/A-PO₂-ratio < 0,22 [4, 5].

Ved beregningen blev der anvendt transkutane bestemmelser af oxygenationen (TcPO₂) og carbondioxidtensionen (TcPCO₂) efter følgende formel: a/A-PO₂-ratio = PaO₂ / (95 × FiO₂ - PaCO₂) [9], idet TcPO₂ og TcPCO₂ kan anvendes

Respiratorisk *distress*-syndrom (RDS) skyldes mangelfuld produktion af surfaktant i lungerne hos for tidligt fødte børn. Behandlingsmulighederne er: oxygenbehandling, *continuous positive airway pressure* (CPAP), surfaktantindgift og respiratorbehandling [1].

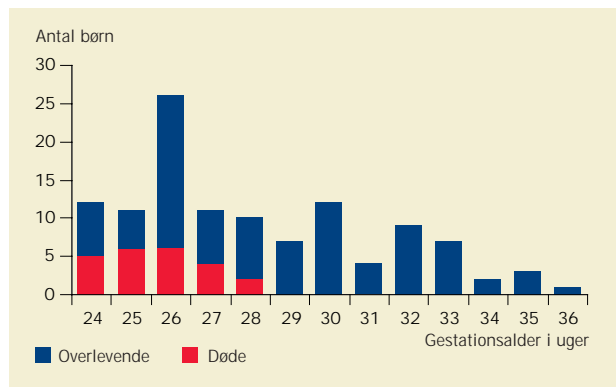
VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

i stedet for de arterielle værdier på hæmodynamisk stabile børn [5]. FiO_2 brugtes som et vejledende mål for a/A- PO_2 -ratio i de tilfælde, hvor denne ikke kunne beregnes pga. manglende registreringer. Ved beregningen anvendtes standardværdierne $\text{PO}_2 = 9,3$ kPa og $\text{PCO}_2 = 6,6$ kPa, hvilket gav en $\text{FiO}_2 \geq 0,35$ for børn med GA < 30 uger og en $\text{FiO}_2 \geq 0,55$ for børn med GA ≥ 30 uger.

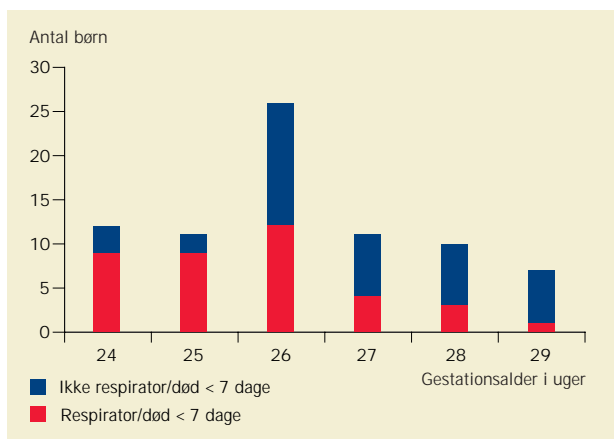
Data blev hentet fra neonatalafdelingens database (Neobasen), journaler og observationskemaer. Børnene skulle være mindst to timer gamle og have opfyldt kriteriet i mindst 30 min, før der forelå behandlingsindikation [5].

Gruppen af børn med GA < 30 uger blev sammenlignet med den tidligt behandlede gruppe hos *Verder et al* [5] med hensyn til følgende effektmål, hvoraf det første var det primære og de følgende sekundære:

- Mekanisk ventilation og/eller død inden syv dage.
- Mekanisk ventilation og/eller død inden udskrivelse.
- Mekanisk ventilation inden udskrivelse.
- a/A-ratio seks timer efter behandling.
- Død inden udskrivelse.



Figur 1. Undersøgelingspopulationen fordelt efter gestationsalder.



Figur 2. Primære effektmål hos børn med gestationsalder < 30 uger i relation til gestationsalder hos Odensegruppen.

Endvidere sammenlignedes forekomsten af følgende komplikationer: pneumothorax, persisterende ductus arteriosus, nekrotiserende enterokolitis, bronkopulmonal dysplasi (BPD), intraventrikulær hæmragi, periventrikulær leukomalaci og præmatur retinopati. BPD blev defineret som iltbehov ved en postkonceptionel alder på 36 uger.

Forsinkelsens betydning blev pga. forskel i behandlingsindikation undersøgt separat for børn med GA < 30 uger og GA ≥ 30 uger.

Børn med GA < 30 uger blev inddelt efter grad af tidsmæssig forsinkelse (fra indikationstidspunkt til behandlingstidspunkt) i to grupper efter den mediane forsinkelse og blev sammenlignet mht. det primære effektmål. Som et fysiologisk mål for forsinkelse anvendtes a/A- PO_2 -ratio subsidiært FiO_2 på behandlingstidspunktet som mål for sværhedsgraden af RDS. Til brug for en revision af neobasen, har man på OUH som kvalitetsindikator for rettidig surfaktantbehandling af børn med GA < 30 uger foreslået a/A- PO_2 -ratioen: 0,30-0,35 og/eller FiO_2 : 0,30-0,40. Børn med GA < 30 uger blev inddelt i to »kvalitets«-grupper, afhængigt af om de opfyldte kravene til ovennævnte kvalitetsindikator eller ej, og blev sammenlignet mht. det primære effektmål.

Børn med GA > 29 uger blev ligeledes inddelt i to grupper efter tidsmæssig forsinkelse. Imidlertid viste journalgennemgangen, at ca. halvdelen af disse børn rent faktisk var behandlet, før der forelå en indikation. Derfor blev børnene i stedet inddelt efter, om de havde fået surfaktant på gældende indikation eller før den forelå. De to grupper blev sammenlignet mht. det primære effektmål.

Der er ikke defineret nogen kvalitetsindikator for denne GA-kategori, hvorfor disse børn ikke er undersøgt mhp. fysiologisk forsinkelse.

Ved den statistiske analyse blev der anvendt Fishers eksakte test ved kvalitative variable og Mann-Whitney-test ved kvantitative variable. Der valgtes et signifikansniveau på $p < 0,05$.

Resultater

I årene 1999- 2004 surfaktantbehandlede i alt 158 børn født på OUH. Af disse havde 102 børn en GA < 30 uger og 56 børn en GA ≥ 30 uger.

Toogtyve børn blev ekskluderet i henhold til de nævnte eksklusionskriterier. Herudover ekskluderedes seks børn pga. behandling før to-timersalderen, tre børn fordi de lå i respirator på behandlingstidspunktet og ti børn pga. ufuldstændige journaloplysninger. To børn med GA < 30 uger blev ekskluderet, fordi de blev behandlet før indikation forelå. I gruppen af børn med GA ≥ 30 uger viste dette sig som nævnt at være tilfældet hos 18 børn, som ikke blev ekskluderet, men i stedet blev benyttet som sammenligningsgruppe for de resterende.

Herefter bestod den samlede undersøgelsespopulation af 115 børn, hvoraf 77 havde en GA < 30 uger og 38 børn en GA ≥ 30 uger (Figur 1).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Analyse af gruppen med gestationsalder under 30 uger

En nærmere beskrivelse af børnene i denne gruppe og i sammenligningsgruppen [5] fremgår af **Tabel 1**. Der blev ikke fundet nogen signifikante forskelle mht. forløsning, køn og brug af antenatale steroider.

Medianalderen ved behandling var 5,5 timer (spændvidde: 2,0-52,5 timer) i Odensegruppen, mens den i sammenligningsgruppen var 5,2 timer (spændvidde: 1-45 timer). Den gennemsnitlige FiO₂ ved behandlingen i Odensegruppen var 0,51, mens a/A-PO₂-ratioen var 0,25 (n = 32) mod 0,26 ± 0,06 i sammenligningsgruppen.

Effekten af behandlingen i Odensegruppen bedømt ved det primære effektmål stratificeret efter GA fremgår af **Figur 2**. Behandlingseffekten tiltog med stigende GA. Således var effekten i kategorien GA 24-25 uger 22%, hvilket var signifikant lavere end i grupperne GA 26-27 uger og GA 28-29 uger, hvor effekten var hhv. 57% og 76%. Der var ingen signifikant forskel indbyrdes mellem de to sidstnævnte grupper. Effekten var stigende med stigende fødselsvægt (FV), fra 36% hos børn med FV < 750 g, til 58% ved FV 750-999 g og 67% ved FV ≥ 1.000 g. Ingen af disse forskelle var dog signifikante. Materialebeskrivelsen i sammenligningsstudiet [5] muliggør ikke tilsvarende stratificeringer.

Behandlingsresultatet på det ikkestratificerede materiale af børn med GA < 30 uger er anført i **Tabel 2**. Det fremgår, at børnene fra Odense mht. flere effektmål samlet set klarede sig statistisk signifikant dårligere end børnene i sammenligningsstudiet [5].

Ved sammenligning af hyppigheden af behandlingskomplikationer i Odensegruppen og i sammenligningsgruppen fandtes som eneste signifikante forskel en højere forekomst af BPD blandt førstnævnte (24% vs. 3%).

Inddeling efter forsinkelse

Den gennemsnitlige forsinkelse fra indikationen forelå til behandlingen blev gennemført var 4,9 timer (spændvidde: 0-42,8 timer). Forsinkelsen var ujævnt fordelt, idet flertallet blev behandlet inden for de første 5-6 timer, mens der hos enkelte var væsentlig større forsinkelser. Børnene blev inddelt i to grupper efter den mediane forsinkelse, som var to timer. Der fandtes ingen statistisk signifikante forskelle på grupperne mht. GA, FV, brug af steroidprofylakse, tvilling/trillingforekomst, fødsel ved sectio, køn eller apgarscore ved fem minutter.

Den mediane FiO₂ ved behandlingen var 0,54 i den tidligt behandlede gruppe og 0,43 i den sent behandlede gruppe, hvilket var statistisk signifikant.

Ved sammenligning af det primære effektmål i de to forsinkelsesgrupper fandtes, at 22 ud af 39 børn (56%) i den tidligt behandlede gruppe kom i respirator eller døde inden for den første uge mod 16 ud af 38 børn (42%) i den sent behandlede gruppe. Denne forskel var ikke signifikant.

Inddeling efter indikator for behandlingskvalitet

Børnene blev herefter inddelt i en kvalitetsgruppe og en ikke-kvalitetsgruppe ud fra den beskrevne kvalitetsindikator. Nitren børn (25%) udgjorde kvalitetsgruppen, mens 57 børn (75%)

Tabel 1. Karakteristika for børn med gestationsalder < 30 uger i Odensegruppen og i sammenligningsgruppen [5].

	Odensegruppen n = 77	Sammenligningsgruppen n = 33
Gestationsalder, uger, median (spændvidde)	26 (24-29)	27 (25-29)
Fødselsvægt, g, median (spændvidde)	799 (463-1.702)	950 (665-1.600)
Forløsning ved sectio, antal (%)	64 (83)	25 (76)
Drengbarn, antal (%)	30 (39)	17 (52)
Behandling med antenatale steroider ^a , antal (%)	61 (80) ^b	20 (61)

a) To doser; b) n = 76.

Tabel 2. Behandlingsresultater hos børn med gestationsalder < 30 uger i Odensegruppen og i sammenligningsgruppen [5].

	Odensegruppen n = 77	Sammenligningsgruppen n = 33
Respirator/død < 7 dage, antal (%)	38 (49)	7 (21)**
Respirator/død inden udskrivelse, antal (%)	47 (61)	9 (27)**
Respirator inden udskrivelse, antal (%)	34 (44)	8 (24)
a/A-ratio seks timer efter behandling, gennemsnit ± standarddeviation	0,51 ± 0,20 ^a	0,48 ± 0,18 ^b
Død inden udskrivelse, antal (%)	23 (30)	3 (9)*

a/A-ratio = arterioalveolær oxygentensionsratio.

*) p < 0,05; **) p < 0,01.

a) n = 31; b) n = 33.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

udgjorde ikkekvalitetsgruppen. Et barn blev sorteret fra pga. for tidlig behandling i forhold til kvalitetsindikatoren. Der var ingen statistisk signifikante forskelle på grupperne mht. GA, FV, brug af steroidprofylakse, tvilling/trillingforekomsten, fødsel ved sectio, køn eller apgarscore ved fem minutter.

Den mediane forsinkelse i kvalitetsgruppen var størst: 3,8 timer, mens den i ikkekvalitetsgruppen var 1,8 timer. Forskellen var signifikant.

Med hensyn til det primære effektmål kom 42% fra kvalitetsgruppen i respirator og/eller døde inden for den første uge, mens dette var tilfældet for 53% i ikkekvalitetsgruppen. Denne forskel var dog ikke signifikant.

Analyse af gruppen med gestationsalder på 30 uger eller mere

Den mediane GA var 32 uger (spændvidde: 30-36 uger), og den mediane FV var 1.730 g (spændvidde: 582-3.038 g). 87% blev født ved sectio caesarea, og 55% var drenge.

Af de 38 børn, der indgik i undersøgelsen, blev 18 (47%) behandlet, før indikationen strengt taget forelå. Denne gruppe blev sammenlignet med de 20 børn (53%), der var behandlet i overensstemmelse med retningslinjerne. Den mediane GA i gruppen, som blev behandlet før indikationen forelå, var 220 dage (31 uger), mens den mediane GA i gruppen, som blev behandlet i overensstemmelse med indikationen, var 231 dage (33 uger). Forskellen var statistisk signifikant. Der fandtes ingen signifikante forskelle mellem grupperne mht. FV, fødsel ved sectio, brug af steroidprofylakse, tvilling/trillingforekomsten, køn eller apgarscore ved fem minutter.

Den for tidligt behandlede gruppe blev behandlet ved en median FiO_2 på 0,45 og en median a/A- PO_2 -ratio på 0,25 ($n = 9$), mens den rettidigt behandlede gruppe blev behandlet ved en median FiO_2 på 0,53 og en median a/A- PO_2 -ratio på 0,17 ($n = 7$), hvilket i begge tilfælde var en signifikant forskel.

Alle børn overlevede uanset (for) tidlig eller rettidig behandling, men mens ingen i førstnævnte kategori behøvede respiratorbehandling i første leveuge, var dette tilfældet for fem ud af 20 blandt de rettidigt behandlede børn. Forskellen nærmer sig signifikans ($p = 0,06$).

Diskussion

Undersøgelsen viste, at halvdelen af børnene med GA i kategorien 24-29 uger havde effekt af et naturligt surfaktant indgivet efter INSURE-metoden, mens dette var tilfældet for hele 87% af børnene med GA 30-36 uger. I kategorien 24-29 uger kunne 70% af børnene udskrives i live, mens dette var tilfældet for samtlige børn i kategorien 30-36 uger.

Ud fra en umiddelbar sammenligning af primære effektmål med modelstudiet [5] kunne man have forventet en højere effekt hos børnene med GA 24-29 uger. Men mens der ikke fandtes nogen sikker sammenhæng mellem effekt og GA i modelstudiet, viste vor undersøgelse tydelig aftagende effekt

med faldende GA, hvilket i hvert fald til dels må være forklaringen på forskellen i effekt i grupperne som helhed. Endvidere fandtes en tendens til aftagende effekt med faldende FV. I vor undersøgelse indgik der 12 børn med en GA på 24 uger mod ingen i modelstudiet, og 19 børn havde en FV, der var lavere end mindste FV i samme studie, hvilket afspejler udviklingen i det relativt korte åremål mellem modelstudiet (1995-1997) og vor undersøgelse (1999-2004) - udviklingen er gået i retning af at tilbyde flere immature børn end tidligere semiintensiv og intensiv behandling. Børnenes alder ved behandling var henholdsvis 5,5 timer i vor undersøgelse og 5,2 timer i modelstudiet. Da Odensematerialet i kraft af flere børn med lav GA og FV må antages at have haft flere børn med hurtigt progredierende respirationsinsufficiens, kunne det i virkeligheden tyde på en tendens til forsinkelse af surfaktantbehandlingen i Odense med mindre andre forskelle har gjort sig gældende.

Behandlingseffekten for børn med $\text{GA} < 30$ uger i vor undersøgelse stemmer bedre overens med *Klamer & Greisens* opgørelse [6] fra Rigshospitalets Neonatalklinik, formentlig på grund af mere sammenlignelig materialesammensætning. Rigshospitalsmaterialet indeholder således også børn med GA på 24 uger. *Klamer & Greisens* arbejde muliggør ikke beregning af det primære effektmål, men to sekundære effektmål viste, at 49% af børnene kom i respirator inden udskrivelsen, og 20% døde mod henholdsvis 44% og 30% i Odense, hvilket var insig-nifikant. Den mediane alder ved surfaktantindgift var ni timer mod 5,5 timer i Odense, hvilket kunne skyldes flere, mindre fulminante forløb på Rigshospitalet.

I Odensematerialet var der signifikant højere forekomst af BPD end i modelstudiet [5]. Denne forskel forklares utvungent af den højere forekomst af meget immature børn med flere fulminante forløb og større behov for respiratorbehandling, idet såvel lav GA som anvendelse af mekanisk ventilation er velkendte risikofaktorer for BPD [10].

Analysen af latenstiden fra behandlingsindikation forelå til surfaktantindgift viste sig i denne retrospektive analyse lidet givende, idet en lang latenstid mere var et udtryk for langsom sygdomsprogression end tidsmæssig forsinkelse af behandlingen. Af denne grund foretoges en supplerende vurdering ved hjælp af kvalitetsindikatorer for a/A- PO_2 -ratio respektive FiO_2 på behandlingstidspunktet. 25% af børnene opfyldte kvalitetskravene (kvalitetsgruppen). Der blev fundet en ikkesignifikant bedre behandlingseffekt i denne undergruppe end i restgruppen. Den manglende signifikans kan meget vel skyldes undergruppernes begrænsede størrelse (type 2-fejl).

87% af børnene med GA 30-36 uger kunne færdigbehandles uden brug af respirator, hvilket er i god overensstemmelse med *Verder et al's* resultater fra 1994. En subgruppeanalyse viste en nærsignifikant bedre effekt blandt 18 ud af 38 børn, der blev behandlet, før indikation (median FiO_2 0,45) faktisk forelå, til trods for signifikant lavere GA (31 versus 33 uger).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

Alle børn i denne undergruppe overlevede uden brug af respirator. Det er et åbent spørgsmål, om denne gruppe af relativt præmature børn (eller alle præmature med GA > 29 uger) med fordel vil kunne behandles ved en a/A-ratio/FiO₂, der ligger tættere på de værdier, der gælder for gruppen med GA 24-29 uger. I hvert fald virker forskellen på de hidtidige behandlingsindikationer (a/A-PO₂-ratio 0,36 versus 0,22/FiO₂ 0,35 versus 0,55) stor, specielt naturligvis i grænseområdet 29-30 uger. På den anden side er det også muligt, at nogle af de (for) tidligt behandlede børn aldrig ville have opfyldt gældende indikation.

Om en a/A-PO₂-ratio på f.eks. 0,28 vil være bedre end en på 0,22 til børn med GA 30-33 uger, evt. 30-36 uger, vil kun kunne afgøres ved en undersøgelse i kontrolleret, randomiseret design.

Konklusion

Vor opgørelse viser, at surfaktantbehandling efter INSURE-metoden er gestationsaldersafhængig og virker bedst fra fulde 26 uger. Den lave effekt hos de mest immature børn rejser spørgsmål om, hvorvidt den anbefalede behandlingsindikation bør ændres i retning af endnu tidligere behandling eller om INSURE-metoden her har nået sin begrænsning.

Behandlingseffektiviteten kan med bibeholdelse af nuværende indikationer sandsynligvis forbedres ved etablering af en kvalitetsindikator, idet vor analyse viste, at 75% af børnene med GA < 29 uger i så fald havde været kandidater til tidligere

behandling. Endelig var der indikationer for, at indikationen for børn med GA > 29 uger med fordel vil kunne sænkes.

Korrespondance: *Hanne Spangsberg Holm*, Vestergade 60, 1., DK-6100 Haderslev. E-mail: hspangsberg@hotmail.com

Antaget: 13. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Rodríguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003;48:279-86.
- Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000;105:1194-201.
- HO JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002975. DOI: 10.1002/14651858.CD002975.
- Verder H, Robertson B, Greisen G et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994;331:1051-5.
- Verder H, Albertsen P, Ebbesen F et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks gestation. *Pediatrics* 1999;103:e24.
- Klamer A, Greisen G. Tidligere surfaktantbehandling – også til nasal CPAP-behandlede, meget for tidligt fødte børn? *Ugeskr Læger* 2001;163:7053-6.
- Blennow M, Jonsson B, Dahlström A et al. Lungfunktionen kan förbättras hos för tidigt födda barn. *Läkartidningen* 1999;96:1571-6.
- Victorin LH, Deverajan LV, Curstedt T et al. Surfactant replacement in spontaneously breathing babies with hyaline membrane disease – a pilot study. *Biol Neonate* 1990;58:121-6.
- Peitersen B, Arrøe M. Neonatologi. København: Nyt Nordisk forlag Arnold Busck, 2002:192.
- Kamper J, Jørgensen NF, Jonsbo F et al and the Danish ETFOL Study Group. The Danish national study in infants with extremely low gestational age and birthweight (the ETFOL study): respiratory morbidity and outcome. *Acta Pædiatr* 2004;93:225-32.

Fragilt X-kromosom og fragilt X-syndrom

1. reservelæge Susanne Eriksen Boonen, seniorforsker Karen Grønkvog & professor Karen Brøndum-Nielsen

Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik (KISØ), Glostrup

Fragilt X-syndrom blev første gang påvist ved kromosomanalyser i 1969 hos en amerikansk familie med udviklingshæmmede drenge [1]. I løbet af 1970'erne udvikledes de diagnostiske metoder ved kromosomlaboratorier overalt i verden. Analyserne blev foretaget på specialdyrkede lymfocytter og senere også på andre væv (hudfibroblaster, chorionvillusbiosier og amnionceller). Ved disse analysemetoder ses fragilt X aldrig i alle celler, men typisk i 10-40% hos afficerede personer.

I 1991 blev genet for fragilt X-syndrom, *FMRI*, identi-

ficeret [2], og i årene herefter blev nye diagnostiske DNA-analyser udviklet [3]. Det førte til, at kromosomanalyserne mhp. diagnostik af fragilt X-syndrom ved Kennedy Institutet fra ca. 1992 blev suppleret med DNA-analyser.

Den komplicerede genetik ved fragilt X-syndrom kunne nu forklares ud fra viden om genet. Der er tale om et X-bundet gen med et trinukleotid-*repeat*, som kan ekspandere [4]. Genet findes i tre former: normalt, præmuteret og fuldmuteret. Både piger/kvinder og drenge/mænd kan bære et præmuteret gen og dermed være raske anlagsbærere. Både piger/kvinder og drenge/mænd kan have en fuld mutation, hvilket hos alle drengene og hos ca. halvdelen af pigerne medfører udviklingsmæssige problemer (**Figur 1**).

En anden, men meget sjældnere form for fragilt X, *FRAXE* (*FMR2*), blev opdaget i 1996 [5], og også en form (*FRAXF*) uden kendt fænotype er beskrevet.