

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V11190638

# Forebyggelse af hjerneskade hos tidligt fødte børn

Gorm Greisen

Neonataalklinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V11190638

Hjerneskade betyder bogstaveligt talt skade på hjernen – som struktur og anatomi. Hjerneskade hos tidligt fødte børn kan man se med ultralyd- eller MR-skanning. Et resultat af hjerneskade kan være nedsat funktion, f.eks. motorisk i form af spastisk lammelse og kognitivt i form af lav IQ og/eller andre neuropsykologiske udviklingsproblemer, som først viser sig undervejs i barnets udvikling.

### HOVEDBUDSKABER

- Tidligt fødte børn har en særlig risiko for hjerneskade og funktionelle senfølger – jo tidligere fødsel, jo højere risiko.
- Ca. en tredjedel af senfølgerne kan forklares og forudsiges ud fra hjerneskader, der kan ses på ultralydskanninger i neonatalperioden.
- Ny metoder til både forebyggelse og behandling af hjerneskade er under afprøvning, og det er et spørgsmål om, hvorvidt de vil holde takt med den øgede overlevelse hos de mindste børn.

Man kan kalde det for funktionelle senfølger. I engelsksproget litteratur bruges begrebet neurodevelopmental impairment for at markere, at det er betydningen for barnet, som tæller.

Fokal skade på den umodne hjerne påvirker sekundært udviklingen af andre områder i hjernen, hvilket derfor ikke kan kaldes en »skade«, selvom den kan ses på en skanning. Og suboptimale vilkår, som ikke medfører skade nu og her, påvirker også hjernens udvikling, f.eks. som et øget celletab og/eller en reduktion i cellernes forgreninger og i hjernens vækst.

Det er særligt relevant, når de tidligst fødte børn kun er 60% igennem den normale fosterudvikling ved fødslen, og hjernen endnu er glat, stort set uden myelin og kun har nået 10% af sin endelige størrelse.

### HISTORIEN OM SKADE PÅ DEN UMODNE MENNESKEHJERNE

I 1861 skrev *Little* om betydningen af en vanskelig fødsel, iltmangel ved fødslen og præmaturitet

for den kategori af deformiteter, som vi nu ville kalde spastisk lammelse [1]. Dette var med til at sætte dagsordenen for obstetrikken: både at sikre den gode fødsel og gennem svangreprofylakse at forsøge at reducere risikoen for tidlig fødsel. Det har selvfølgelig også senere sat dagsordenen for den styring af blodets iltning, som er en udfordring i neonatologien: balancen mellem for lidt ilt og død og hjerneskode samt for meget ilt og blindhed og lungeskade.

I 1977 skrev *Lou et al* om den umodne hjernes særlige mangel på autoregulering – evnen til at kompensere for højt eller lavt blodtryk [2]. De havde brugt radioaktivt xenon til at måle hjernens blodgennemstrømning i timerne efter fødslen. Ti år senere beskrev jeg selv og kolleger associationen mellem spastisk lammelse og lavt partialtryk af kuldioxid pga. overbehandling med respirator i timerne efter fødslen [3], hvor den umodne hjerne tilsyneladende har en særlig mangel på kompensatoriske mekanismer.

I 1977 skrev *Gilles et al* om en selektiv skade på hjernens hvide substans, cystisk periventrikulær leukomalaci (cPVL) hos kattekillinger efter et inflammatorisk respons på lipopolysakkarid [4], og i 1995 beskrev *Murphy et al*, at spastisk lammelse hos tidligt fødte børn var associeret til klinisk choreoamnionitis under fødslen [5]. Definitionen af cPVL som en specifik hjerneskode hos præmature børn førte til et molekylærbiologisk fokus, og i 1993 identificerede man den umodne oligodendrocyt (den myelinproducerende gliacelle) som et særligt mål for det glutamat, som frigøres under reperfusion efter hypoksi/iskæmi [6]. I 2001 identificeredes synergi mellem hypoksiiskæmi og inflammation [7]. Det er nu klart, at der også findes en ikkecystisk form for skade på den umodne hvide substans i form af gliose og en diffus form pga. aksonolyse og reduceret myelinisering.

I 1978 skrev *Papile et al* om hjerneblødning hos præmature børn [8]. Med den ny CT-teknologi fandt de, at det kunne påvises hos 40% af børnene, og de fleste var asymptomatiske. De lavede den klassifikation, som stadig er mest brugt: intra-ventrikulær hæmorage (IVH)-grad 1-4. Året efter kom de første rapporter med ultralydskanning af hjernen gennem fontanelen. Disse hjerneblødninger er knyttet til den germinative matrix, et væv, som har udspillet sin største rolle på det tidspunkt, hvor blødningerne forekommer. Risikoen stiger kraftigt, jo lavere gestationsalderen er. Det er fortsat uklart, hvorfor IVH helt overvejende sker i de første døgn efter fødslen, og patofysiologien er kompleks. F.eks. er der særlige forhold i blodkarrene, som ligger bag den primære blødning i den germinative matrix med evt. gennembrud til ventriklerne, mens venøs stase/trombose ligger bag den meget alvorligere infarcering og sekundære blødning ind i den periventrikulære hvide substans. Dertil kommer de mekanismer, som gør, at intraventrikulært blod fører til skade på hjernens væv og til obstruktion af cerebrospinalvæskens cirkulation og dermed hydrocefalus.

I 2009 samlede *Volpe* de forskellige mekanismer i en artikel med titlen: Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances [9]. Her er pointen netop, at det samlede resultat på hjernen som struktur, makroskopisk og mikroskopisk, opstår i et komplekst samspil over tid, hvori der også indgår reparative mekanismer.

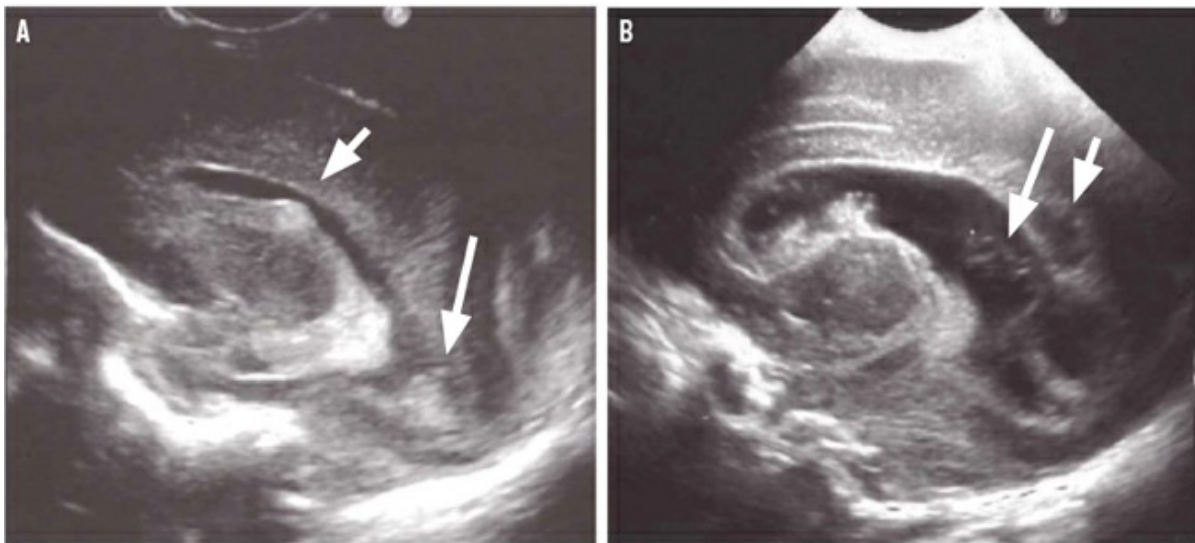
## DIAGNOSTIK OG PROGNOSTIK

Det vigtigste redskab er ultralydskanning af hjernen foretaget i kuvøsen gennem den firkantede fontanelle, hvilket gentages flere gange i neonatalperioden (**Tabel 1, Figur 1**). To tredjedele af børnene med IVH-grad 3-4 får moderate eller svære funktionelle senfølger, og denne hjerneskade »forklarer« ca. en tredjedel af forekomsten af disse senfølger hos meget tidligt fødte børn [10]. cPVL forekommer typisk først 2-5 uger efter, at skaden er sket, ligesom atrofi også kræver tid til at udvikles. Multicystisk leukomalaci og svær atrofi medfører næsten altid funktionelle senfølger, men de er heldigvis sjældne.

**TABEL 1 /** Typer af hjerneskade hos tidligt fødte børn.

Type	Symptombillede	Undersøgelsesmetode (evt. metode)
Hjerneblødning	I den germinative matrix, intraventrikulært, periventrikulært eller i cerebellum	Ultralydskanning (MR-skanning)
Cystisk periventrikulær leukomalaci	I den hvide substans som enkelte eller multiple cyster	Ultralydskanning (MR-skanning)
Ikke-cystisk og diffus leukomalaci	Kvantitative forandringer i den hvide substans	MR-skanning (diffusionsbaseret)
Atrofi	Forstørret ventrikelsystem, stort subaraknoidalrum, reduceret volumen af cerebrale strukturer, lille hovedomfang	Ultralydskanning, MR-skanning, målebånd

**FIGUR 1 /** Ultralydskanning af venstre lateralventrikel (den hesteskoformede, ekkofattige struktur midt i billedet med forhornet mod venstre) hos et ekstremt tidligt født barn tre og 26 dage efter fødslen. Ved tre dage (A) ses en subependymal blødning (kort pil) og et koagel i baghornet (lang pil). Ved 26 dage (B) ses betydelig dilatation af ventriklen, nogle rester af koagler (lang pil), men som det værste også cystisk henfald centralt i et område med patologisk øget ekkogenicitet af den hvide substans (kort pil). På dette tidspunkt er det overvejende sandsynligt, at barnet vil udvikle spastisk lammelse og måske også andre neuropsykologiske problemer. Det har høj prioritet at undgå en sådan hjerneskade.



MR-skanning foretages bedst på det tidspunkt, hvor barnet skulle have været født. Med MR-skanning kan man karakterisere ikke-cystisk og diffus leukomalaci med avancerede, diffusionsbaserede metoder. Det betyder, at andelen af tidligt fødte børn med diagnosticeret hjerneskade bliver større, og at der derved bliver færre børn med funktionelle senfølger, der ikke kan forklares med hjerneskade diagnosticeret i neonatalperioden. Men den individuelle, prognostiske værdi er indtil videre så lille, at choose wisely-kampagnen nævner MR-skanning som noget, der ikke giver »added value« for det enkelte barn og ikke bør være klinisk rutine. MR-skanning kan også foretages tidligere, men med større udfordringer i forhold til at sikre temperatur, respirationsstøtte og monitorering under transport og skanning.

## FOREBYGGELSE

### Neuroprotektiv obstetrik

Antenatalt givet kortikosteroid reducerer risikoen for respiratorisk distress-syndrom (RDS) og måske bare sekundært hertil også risikoen for IVH [11] (Tabel 2). Magnesiumsulfat givet antenatalt nedsætter også risikoen for IVH, men reducerer risikoen for cerebral parese mere, end hvad der kan tilskrives dette [12]. Selvom infektion/inflammation er hyppig ved præmature veer

med eller uden vandafgang, er der ingen god evidens for, at systematisk brug af antibiotika antenatalt kan reducere risikoen for hjerneskade [13].

**TABEL 2 /** Forebyggelse af hjerneskade hos tidligt fødte børn. Uformel gradering af evidens.

	Mekanisme	Evidens
<i>Før fødslen</i>		
Proaktiv obstetrik	Multiple	Svag
Kortikosteroid	Mindre RDS	Stærk: metaanalyse
Magnesiumsulfat	Under udforskning	Stærk: stort RCT
Antibiotika	Mindre inflammation	Ingen: stort RCT
<i>Efter fødslen</i>		
Sen afnavling	Bedre cirkulation	Svag: stort RCT
Friskfrosset plasma	Bedre koagulation	Ingen: stort RCT
Profylaktisk indometacin	Uklar	Stærk: blødning, metaanalyse
Caffein	Mindre respirator	Moderat: CP, stort RCT
Undgå arteriel hypotension	Mindre iskæmi	Stort fase III-forsøg i gang
Undgå hyperventilation	Mindre iskæmi	Epidemiologisk
Undgå hypoksæmi	Mindre hypoksi	Svag: stort RCT
Undgå cerebral hypoksi	Mindre hypoksi/iskæmi	Stort fase III-forsøg i gang
NIDCAP	Multiple	Svag: metaanalyse
Sikker ernæring	Substitution og trofisk	Epidemiologisk
Svag: RCT		
Erythropoietin	Trofisk	Moderat: mild hjerneskade, stort RCT
IGF-1/IGFBP-3	Trofisk	Stort fase III-forsøg i gang
<i>Sekundær forebyggelse</i>		
Mesenkymale stamceller	Under udforskning	Fase I- og fase II-forsøg i gang
Skylning efter blødning	Multiple	Moderat: lille RCT

CP = cerebral parese; IGF = insulinlignende væksthormon; IGFBP = IGF-bindende protein; NIDCAP = Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program; RCT = randomiseret kontrolleret studie; RDS = respiratorisk distress-syndrom.

## Forebyggelse af intraventrikulær hæmragi og periventrikulær leukomalaci

Mange forsøg på specifik forebyggelse efter fødslen har kun båret lidt frugt. F.eks. viste et stort randomiseret kontrolleret studie af friskfrosset plasma ingen effekt mod IVH til trods for, at

meget tidligt fødte børn ofte har høj international normaliseret ratio, og det var nærliggende at tro, at netop det kunne gøre en forskel [14]. En højere ilt saturation i arterieblodet er heller ikke bedre end en lavere [15]. Et stort randomiseret forsøg, hvor man tester fordelene ved et højere blodtryk, er undervejs [16], ligesom et forsøg, hvor man tester fordelene af at sikre en normal iltning af hjernevævet målt med nærinfrarød spektroskopi [17].

## Når skaden er sket

»Skylning« af lateralventriklene med kunstig cerebrospinalvæske og fibrinolyse umiddelbart efter, at IVH-grad 3 er konstateret, blev testet i et randomiseret forsøg for 15 år siden. IQ i den eksperimentelle gruppe var 23 point højere end i kontrolgruppen [18]. Da denne behandling er stærkt invasiv og teknisk krævende, er teknikken kun i langsom og forsigtig spredning.

Mesenkymale stamceller er under afprøvning ved mange kliniske problemstillinger. Nasal administration omgår blod-hjerne-barrieren, og stamcellerne kan migrere mod skadede områder i hjernen [19]. Transplantation af programmerede, specialiserede hjerneceller afprøves i dyremodeller.

Læger på en tysk neonatalafdeling er begyndt at give modermælk i næsen til børn med IVH-grad 4, tilsyneladende uden komplikationer [20]. Idéen er, at modermælk indeholder såvel stamceller som høje koncentrationer af neurotrope vækstfaktorer. Der foregår forsøg med at isolere, opformere og indgive mesenkymale stamceller fra barnets eget navlesnorsblod. Forhåbningen er at kunne styrke/strække naturens egne midler.

## Ernæring og vækst

Fokus på ernæring af tidligt fødte børn motiveres primært af et ønske om at muliggøre en somatisk vækst, der nogenlunde svarer til den normale intrauterine vækst, men tidlig supplement med intravenøst givne aminosyrer har desuden det specifikke formål at begrænse de neuropsykologiske senfølger. Effekten af dette er endnu ikke påvist i randomiserede forsøg [21].

Insulinlignende vækstfaktor-1 er den primære vækstfaktor hos tidligt fødte børn, men koncentrationen i blodet er meget lavere, end den er i fostertilstanden. Substitution til normale føtale niveauer blev afprøvet for at reducere risikoen for retinopati [22]. Der var, uventet, en tendens til mindre IVH-grad 3-4 ved denne behandling, og den undersøges nu i et fase III-forsøg.

## En uventet gevinst

Teofylliner, specielt koffein, har været brugt mod apnø hos tidligt fødte børn. I et stort randomiseret forsøg behandlede man med koffein, da man mente, at det kunne nedsætte krampetærsklen på længere sigt. Forsøget viste uventet, at risikoen for cerebral parese blev nedsat [23]. Den mest naturlige forklaring på dette er, at koffein nedsætter behovet for



respiratorbehandling og dermed risikoen for bronkopulmonal dysplasi, som er en alvorlig lungesygdom hos præmature børn, med de risici for hjernen, som det medfører.

## En iatrogen epidemi

Antenatalt givet kortikosteroid reducerer risikoen for RDS og måske derved IVH. Postnatalt givet kortikosteroid reducerer risikoen for bronkopulmonal dysplasi, men har uventet vist sig at øge risikoen for spastisk lammelse. Det blev først klart, efter at der var foretaget et stort antal randomiserede forsøg [24], og først efter at det var taget i almindelig brug. En af grundene til, at der gik så lang tid, før det blev opdaget, var, at der ikke ses en synlig hjerneskade.

## Et principielt problem

Profylaktisk givet indometacin kan illustrere et principielt problem i fortolkningen af den tilgængelige evidens. Indometacin kom i almindelig klinisk brug, efter at flere randomiserede forsøg havde vist, at risikoen for IVH kunne nedsættes ved behandlingen [25]. Men da opfølgning hos børnene i 2-3-årsalderen ikke viste, at den havde givet en nedsat risiko for funktionelle senfølger, gik indometacin af brug igen.

For erythropoietin er situationen den samme – omend det ikke er kommet i almindelig klinisk brug. MR-skanning ved det forventede fødselstidspunkt viste nedsat risiko for kvantitative abnormiteter i både den hvide substans og hjernebarken [26], men opfølgning i toårsalderen viste ingen statistisk signifikant effekt [27].

På den ene side er det irrelevant at nedsætte risikoen for hjerneskade, hvis det ikke giver færre funktionelle senfølger, som jo er det, der i virkeligheden betyder noget for barnet. Men på den anden side er det desværre vanskeligere at opnå statistisk signifikante effekter på længere sigt. Dels er der altid et frafald før opfølgningen og dermed tab af statistisk styrke. Ikke al hjerneskade fører til senfølger, og det betyder også tab af statistisk styrke. Dels spiller barnets øvrige livsvilkår ind, især familiens socioøkonomiske forhold, og de konkurrerer med effekten af hjerneskade på den kognitive udvikling, hvorved hjerneskadens relative betydning reduceres.

Man kan derfor opfatte hindring af hjerneskade som et legitimt primært mål i kliniske forsøg, mens opfølgning i 2-3-årsalderen kan ses som en sikring mod uventede – kontraproduktive – funktionelle bivirkninger, som det f.eks. var tilfældet med postnatal behandling med kortikosteroid.

## Tendenser over de seneste årtier

Hyppigheden af IVH halveredes før år 2000, uden at der var gjort en målrettet indsats, og uden at det var klart hvorfor. Retrospektivt er det nærliggende at tænke, at det var et samlet resultat af en mere proaktiv obstetrik, herunder ikke mindst mere systematisk brug af antenatal

kortikosteoid, og at vi blev mere opmærksomme på behovet for at sikre blodforsyningen til hjernen, ligesom vi i årevis havde arbejdet med at sikre iltforsyningen. Der kom også større fokus på at beskytte barnet mod stress og unødvendige forstyrrelser. Man har nu ikke i randomiserede forsøg kunnet påvise, at denne skånsomhed faktisk beskytter mod hjerneskade eller senfølger [28].

Risikoen for cPVL er også faldet over tid [29]. Viden om betydningen af infektion og inflammation og risikoen for hyperventilation under respiratorbehandling har måske spillet en rolle for dette.

## FREMTIDSSCENARIER

1) Hjerneskader bliver sjældnere pga. en mere præcis, »personaliseret« understøttelse af de vitale funktioner. 2) Hjerneskader bliver hyppigere, fordi børn med lavere gestationsalder overlever. 3) Hjerneskader bliver mindre pga. substitution af de neurotrofiske vækstfaktorer samt mikro- og makronæringsstoffer, som hjernens celler har brug for, og pga. transplantation af programmerede erstatningsceller for dem, der er gået tabt.

## SUMMARY

Gorm Greisen:

Prevention of brain injury in preterm born infants

Ugeskr Læger 2020;182:V11190638

Intra- and periventricular haemorrhage, cystic and diffuse periventricular leucomalacia, post-haemorrhagic ventriculomegali, and cerebral atrophy are “visible” forms of brain injury and explain one third of neurodevelopmental impairment in preterm infants. We have not been successful in proving the benefits of specific preventive measures after birth. The risk of brain injury, however, has decreased over the years, possibly because understanding of the pathophysiology has led to more precisely adapted support of vital functions.

**Korrespondance:** *Gorm Greisen*. E-mail: [gorm.greisen@regionh.dk](mailto:gorm.greisen@regionh.dk)

**Antaget:** 11. februar 2020

**Publiceret på Ugeskriftet.dk:** 30. marts 2020

**Interessekonflikter:** ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc* 1861;3:243-344.
2. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Low cerebral blood flow in hypotensive perinatal distress. *Acta Neurol Scand* 1977;56:343-52.
3. Greisen G, Munck H, Lou H. Severe hypocarbia in preterm infants and neurodevelopmental deficit. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:401-4.



4. Gilles FH, Averill DR Jr, Kerr CS. Neonatal endotoxin encephalopathy. *Ann Neurol* 1977;2:49-56.
5. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ et al. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1449-54.
6. Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA et al. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms, and prevention. *J Neurosci* 1993;13:1441-53.
7. Eklind S, Mallard C, Leverin AL et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci* 2001;13:1101-6.
8. Papile LA, Burstein J, Burstein R et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
9. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009;8:110-24.
10. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136:1132-43.
11. Roberts D, Brown J, Medley N et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
12. Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D et al. Antenatal magnesium and cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr* 2015;167:834-9.
13. Kenyon SL, Taylor DJ, ORACLE Collaborative Group et al. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001;357:989-94.
14. The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group. A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. *Eur J Pediatr* 1996;155:580-8.
15. BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:2094-104.
16. Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N et al. Management of hypotension in preterm infants (The HIP Trial): a randomised controlled trial of hypotension management in extremely low gestational age newborns. *Neonatology* 2014;105:275-81.
17. Hansen ML, Pelicer A, Gluud C et al. SB-III Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring versus treatment as usual for extremely preterm infants. *Trials* 2019;20:811.
18. Luyt K, Jary S, Lea C et al. Ten-year follow-up of a randomised trial of drainage, irrigation and fibrinolytic therapy (DRIFT) in infants with post-haemorrhagic ventricular dilatation. *Health Technol Assess* 2019;23:1-116.
19. [www.clinicaltrials.gov/NCT02673788](http://www.clinicaltrials.gov/NCT02673788) (10. nov 2020).
20. Keller T, Körber F, Oberthuer A et al. Intranasal breast milk for premature infants with severe intraventricular hemorrhage – an observation. *Eur J Pediatr* 2019;178:199-206.
21. Cormack BE, Harding JE, Miller SP et al. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: a narrative review. *Nutrients* 2019;11:E2029.
22. Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants: a phase 2 randomized controlled trial. *J Pediatr* 2019;206:56-65.
23. Schmidt B, Roberts RS, Davis P. Caffeine for apnea of prematurity trial group. *N Engl J Med* 2007;357:1893-902.
24. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA et al. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014;165:1258-60.
25. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD000174.
26. Leuchter RH, Gui L, Poncet A et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. *JAMA* 2014;312:817-24.
27. Natalucci G, Latal B, Koller B et al. Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2079-85.
28. Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics* 2013;131:e881-93.
29. Groenendaal F, Termote JU, van der Heide-Jalving M et al. Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained? *Acta Paediatr* 2010;99:354-8.