

10. Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Høiby N et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999; 104: 431-7.
11. Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2145-52.
12. Garred P, Madsen HO, Marquart H, Hansen TM, Sørensen SF, Petersen J et al. Two edged role of mannose binding lectin in rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol* 2000; 27: 26-34.
13. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 904-14.
14. Garred P, Brygge K, Sørensen CH, Madsen HO, Thiel S, Svejgaard A. Mannan-binding protein-levels in plasma and recurrence of otitis media and frequency of genotypes in children with occurrence of otitis media. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 99-104.
15. Homøe P, Madsen HO, Sandvej K, Koch A, Garred P. Lack of association between mannose-binding lectin, acute otitis media and early Epstein-Barr virus infection among children in Greenland. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 363-6.

Overlevelse for børn født med cerebral parese.

Fødselsårgangene 1971-1986

ORIGINAL MEDDELELSE

Jette Dettmann¹ Nielsen, Peter V.² Uldall,
cand.scient. Søren³ Rasmussen & Monica⁴ Wedell⁵ Topp

Resumé

Introduktion: Siden 1967 er oplysninger om børn, der er født med cerebral parese i Østdanmark, blevet samlet i Cerebral Parese Registret. Formålet med dette arbejde er at undersøge overlevelsen for danske personer med cerebral parese, der er født i perioden 1971-1986, og belyse, hvilke faktorer der har haft indflydelse på overlevelsen. Vi har også sammenlignet dødeligheden med baggrundsbefolkningens dødelighed.

Materiale og metoder: Arbejdet er baseret på registerdata. Alle personer i Cerebral Parese Registret, født 1971-1986, i alt 1.093 personer, indgik i undersøgelsen. Vi undersøgte følgende faktorer indflydelse på overlevelsen: køn, epilepsiforekomst, diagnose, udviklingskvotient, motorisk funktion, fødselsårgang og fødselsvægt. Hver faktor blev testet ved Cox-regression.

Resultater: Dødeligheden var i alt 7%, relateret til lav udviklingskvotient, immobilitet, epilepsiforekomst og diagnose-type, men uafhængig af fødselsår og fødselsvægt. Ved sammenligning med baggrundsbefolkningens dødelighed, blev der kun fundet en signifikant overdødelighed for personer uden gangfunktion.

Diskussion: Sammenligning med tidligere undersøgelser tyder på, at overlevelsen er forbedret i de seneste år, og at danske patienter med cerebral parese har en overlevelse, der er mindst lige så høj som de udenlandske, måske endda bedre. At overlevelsen for patienter med lav funktionsnedsættelse stort set er som baggrundsbefolkningens, kan muligvis få betydning for oprettelsen af livsforsikringer.

Siden 1967 er børn, der er født med cerebral parese (CP) øst for Lillebælt, systematisk blevet samlet i CP-registret, der oprindeligt blev administreret af Spastikerforeningen, men siden 1992 har været et offentligt register med Statens Institut for Folkesundhed som den registeransvarlige myndighed. I 1981 blev der publiceret en undersøgelse over 30-års-overlevelsen for 595 børn, som var registreret i CP-registret, fødselsårgang 1940-1945. Dødeligheden var 13% og fandtes at være afhængig af graden af funktionsnedsættelse (1). I en række udenlandske studier, der omhandler CP-patienters overlevelse, (2-8) er det fundet, at overlevelsen er stærkt korreleret til CP-undergrupper (2, 7), IQ (2, 7), tilstedeværelse af epilepsi (7) og immobilitet (2, 3). Senest har *William & Alberman* (9) undersøgt 584 CP-børn, der blev fulgt i 9-15 år, hvor de fandt, at ingen var døde i gruppen med færre end fire ekstremiteter involveret. Desuden fandt de, at børn med andre diagnoser (fx kromosomfejl eller cerebral malformation) havde en signifikant højere dødelighed end børn, der ikke havde andre diagnoser end CP.

Formålet med denne artikel var at undersøge overlevelsen hos danske CP-patienter, der er født i perioden 1971-1986, og belyse, hvilke faktorer der har haft indflydelse på overlevelsen. Herudover har vi sammenlignet danske CP-patienters dødelighed med baggrundsbefolkningens.

Materiale og metoder

CP-registret

Børn med CP op til fødselsårgang 1978 er løbende blevet indberettet til CP-registret på et særligt skema, som er udfyldt af læger på børneafdelinger og specielle behandlingsinstitutioner. Rapporterne på hvert barn indeholder desuden oftest kopi af fødselspapirer og af ambulante pædiatriske continuationer eller epikriser. Fra fødselsårgang 1979 og fremefter foreligger der kopi af alle lægekcontinuationer fra børneafdelinger og epikriser fra fødeafdelinger for alle børn. For denne gruppe patienter foreligger der bl.a. et diagnose-tidspunkt. Kodningen er først sket efter barnets 5.-6. leveår af CP-registrets lægelige leder, hvorved man har fået de

lette, sent diagnosticerede tilfælde med. Desuden har man kunnet få et skøn over barnets motoriske og mentale funktionsniveau. Børn, der er døde før etårsalderen (n=5), er kun medtaget i registret i de tilfælde, hvor man har været helt sikker på diagnosen klinisk (alle var mellem ni og 12 måneder gamle).

For at indgå i CP-registreret skal børnene opfylde følgende inklusionskriterier:

- * Børnene skal være født øst for Lillebælt og være bosat der på diagnosetidspunktet.
- * Børnene skal opfylde kriterierne for diagnosen CP: En kronisk, men ikke uforanderlig funktionsforstyrrelse af bevægelser og stillinger, som skyldes en ikkeprogrederende skade i den umodne hjerne.
- * Skaden skal være af præ- eller perinatal ætiologi.

Disse basale kriterier gælder for alle i CP-registret, også dem, der er født i 1940-1945.

Fra registrets begyndelse og indtil han døde i 1989, var Poul Glenting lægelig ansvarlig og stod for kodningerne til og med fødselsårgang 1982. I 1989 overtog Peter V. Uldall ledelsen af registret og foretog en revidering af fødselsårgang 1979-1982. Herved det muligt at videreføre registreringspraksis og inklusionskriterierne i en vis udstrækning. Alligevel vil der givetvis være tale om visse forskelle i registreringsmetoder for kodningsperioden 1971-1978 og kodningsperioden 1979-1986 (10).

Registrets »fuldstændighed« er for årgang 1979-1982 blevet undersøgt i forbindelse med et valideringsstudie (11). Ved søgning i Landspatientregistret fandt man, at 15% af de børn, der havde været indlagt under diagnosen CP, og som opfyldte inklusionskriterierne for CP-registret, ikke fandtes i CP-registret. Disse børn blev inkluderet i CP-registret, og de efterfølgende årgange er kompletteret med børn, der er fundet via Landspatientregistret.

Materiale

Alle personer, som er indskrevet i CP-registret, fødselsårgang 1971-1986, blev inkluderet i undersøgelsen. Personerne var på undersøgelsestidspunktet (den 19. september 1997) mellem 11 år og 26 år med en gennemsnitlig registreringsstid på 17,5 år.

Femten personer udvandrede og blev registreret som censureret på udvandringsdatoen. Ved sammenkørsel med CPR-registret har vi fået registreret tidspunkt for evt. dødsfald og for evt. udvandringen. Vi undersøgte følgende faktorer betydning for overlevelsen:

- Køn (pige, dreng)
- Fødselsperiode (1971-1978, 1979-1986)
- Epilepsi (+/-)
- Subklassifikation (diplegi, hemiplegi, tetraplegi, ataksi, hyperkinesi, dystoni)
- Fødselsvægt (≤ 2.500 g, > 2.500 g)
- Udviklingskvotient (UQ) (< 50 , 50-85, > 85)
- Motorisk funktion (selvstændig gang, gang med støtte, ingen gangfunktion).

Tabel 1. Faktorer med mulig betydning for dødeligheden for personer med cerebral parese.

	Hele materialet		Materiale med oplyst diagnosetidspunkt	
	antal	mortalitet (%)	antal	mortalitet (%)
I alt	1.093	7,0	528	5,5
Køn				
pige	452	6,6	215	4,7
dreng	641	7,3	313	6,1
Epilepsi				
uoplyst	7	28,6	2	50,0
ja	256	16,8	146	11,0
nej	830	3,9	380	3,2
Subklassifikation				
uklassificeret	32	18,8	3	66,7
diplegi	497	1,8	295	2,0
hemiplegi	232	2,2	93	0
tetraplegi	193	19,7	58	15,5
ataksi	46	4,4	17	5,9
hyperkinesi	40	15,0	16	0
dystoni	53	20,8	46	23,9
Udviklingskvotient (UQ)				
>85	598	1,7	253	0,4
85-51	172	6,4	111	3,6
<50	309	17,5	162	13,6
uoplyst	14	14,3	2	100,0
Motorisk funktion				
gang uden støtte	592	1,7	285	0,7
gang med støtte	222	1,3	115	0,9
ingen gangfunktion	274	21,3	123	17,0
uoplyst	5	100	5	100,0
Fødselsårgang				
1971-1978	482	8,9	-	-
1979-1986	611	5,6	528	5,5
Fødselsvægt				
≤ 2.500 g	515	6,2	260	5,8
> 2.500 g	576	7,6	268	5,2
uoplyst	2	50,0	0	0

Subklassifikation af CP, epilepsi, UQ og graden af motorisk funktionsnedsættelse er registreret ved kodningstidspunktet i 5-6-års-alderen. UQ er oftest angivet på baggrund af den behandlende læges skøn. Hvis barnet angives på påbegyndt skolegang uden faglig støtte, vil det typisk blive klassificeret som havende en UQ $> 85\%$. Kun sjældent er kategoriseringen sket på baggrund af neuropsykologiske test.

Statistisk metode

For hver af de ovennævnte faktorer (køn, fødselsperiode, epilepsiforekomst, subklassifikation, fødselsvægt, UQ og motorisk funktion) er der udført Cox-regression med *delayed entry*/venstre censurering (alder ved diagnosetidspunkt). Alder ved død er effektmål. Test for, om en faktor er signifikant, er udført som et *likelihood-ratio*-test med et valgt signifikansniveau på 5%.

På grund af et lille datamateriale optræder hver faktor en-

Tabel 2. Faktorer med mulig betydning for dødelighed for personer med cerebral parese, testet ved Cox-regression.

	Risk-ratio	95% konfidensinterval	p-værdi
Køn			
pige	1,0		0,37
dreng	1,4	0,6-3,2	
Epilepsi			
nej	1,0		<0,01
ja	3,2	1,5-6,8	
Udviklingskvotient (UQ)			
>85	1,0		<0,01
85-51	9,2	1,0-82,4	
<50	32,9	4,4-245,2	
Motorisk funktion			
gang uden støtte	1,0		<0,01
gang med støtte	1,2	0,1-12,6	
ingen gangfunktion	24,0	5,6-102,7	
Fødselsårgang			
1979-1982	1,0		0,65
1983-1986	1,2	0,5-2,6	
Fødselsvægt			
≤2.500 g	1,0		0,86
>2.500 g	1,1	0,5-2,2	

keltvis i Cox-regressionen. Disse analyser er udført i Statistical Analysis System (SAS). Ved sammenligning med baggrundsbefolkningens dødelighed er der udregnet standardiseret mortalitetsratio (SMR)-værdier. Der er taget hensyn til fødselstidspunkt, alder og køn på baggrund af oplysninger fra Dødsårsagsregistret. For alle analyser gælder det, at der kun er inkluderet CP-patienter, hvor der foreligger et diagnosetidspunkt.

Resultater

Af de 1.093 personer med CP, der er født i perioden 1971-1986, fandtes 77 døde. Dette svarer til en dødelighed på 7%. Ud af det samlede materiale var der 528 personer, for hvem der var angivet et diagnosetidspunkt. Diagnosetidspunktet for CP-børn er omkring 1-2 år efter fødslen afhængig af graden af funktionsnedsættelse. Børnenes gennemsnitsalder på diagnosetidspunktet er 18 måneder i materialet med en median på 12 måneder. **Tabel 1** viser fordelingen for hele materialet med eller uden diagnosetidspunkt opgjort på faktorer, der kunne tænkes at have en betydning.

Efter en analyse med Cox-regression fandtes der ingen statistisk forskel på dødeligheden mellem piger og drenge (**Tabel 2**). De personer, der aldrig havde haft epilepsi, havde en signifikant højere overlevelse end de personer, der havde eller havde haft epilepsi. Vedrørende fødselsvægt fandtes der ingen sammenhæng. Personer med en UQ >85 havde en bedre overlevelse end personer med en UQ mellem 85 og 51 og personer med en UQ <50. For motorisk funktion fandtes der ingen signifikant forskel i overlevelsen for personer i gruppen »gang med støtte« og personer i gruppen »selvstændig gang«. Derimod havde personer uden gangfunktion en signifikant højere dødelighed end de to øvrige grupper. For subklassifikation af CP blev der ikke

foretaget en statistisk analyse, men der var tendens til, at personer med diplegi og hemiplegi havde den laveste dødelighed, mens personer med tetraplegi og dystoni havde den højeste dødelighed (**Tabel 1**).

I **Tabel 1** ses umiddelbart en mortalitet, som er større hos de personer, der er født i perioden 1971-1978, end hos de personer, der er født i perioden 1979-1986, hvilket skyldes den længere followuptid på førstnævnte gruppe. Vi kan ikke teste, om der er en reel forskel mellem de to perioder, da vi ikke har oplysninger om diagnosetidspunkt for den første gruppe. Hvis vi ser på en opdeling af den sidste gruppe i to perioder: 1979-1982 og 1983-1986 kan der ikke spores en trend i overlevelsen (**Tabel 2**).

Når dødeligheden sammenlignes med den danske befolknings dødelighed findes følgende resultater: Femten år efter fødslen er der en overdødelighed på 29 døde mod forventet 2,0 døde dvs. en SMR-værdi på 14,4 (CI 95%: 9,7-20,7). De bedst fungerende CP-patienter (gang med/uden støtte), med tre døde ud af 400 personer, havde en ikkesignifikant overdødelighed i forhold til normalbefolkningen efter 15 år fra fødslen med SMR-værdi på 2,1 (CI 95%: 0,4-6,2).

Diskussion

Samlet viser resultaterne, at manglende gangfunktion, tilstedeværelsen af epilepsi, lav UQ og subklassifikation af CP har afgørende betydning for overlevelse for personer med CP, hvilket er i overensstemmelse med andre undersøgelser (2, 7). Derimod synes fødselsvægt og fødselsårgang ikke umiddelbart at kunne relateres til overlevelsessevnen. Overlevelsen for de to køn synes at svare til baggrundsbefolkningens.

Som i *Hutton et al's* undersøgelse (4) fandt vi ingen udvikeling i overlevelsen over tid. Dette kunne forklares ved, at der i den senere periode blev registreret flere CP-børn, og at disse er mere handicappede (10, 12). En anden forklaring kunne være, at det danske sundhedsvæsen ikke har formået at forbedre overlevelsen for CP-patienter, muligvis pga. fravalg af aktiv behandling for de sværest handicappede.

Vi kunne ikke spore en forskel i dødeligheden for de to grupper af fødselsvægt. *Hutton et al* fandt i deres undersøgelse (4), at de børn, der var født med en fødselsvægt på under 2.500 g, havde en tendens til at klare sig bedre end de børn, der havde en fødselsvægt på mere end 2.500 g. Dette er i overensstemmelse med, at CP-børn, der fødes til tiden, har alvorligere diagnoser end de børn, der er født for tidlig. I en dansk undersøgelse har man netop fundet, at der blandt prætermfødt CP-børn var 7%, der havde tetraplegi, mens der var 14% med tetraplegi blandt CP-børn, der var født til tiden (12).

Da der til stadighed hersker en vis usikkerhed om subklassifikation sammenlignes direkte med de udenlandske undersøgelser. Tendensen viser dog det samme, at jo dårligere funktion, des ringere overlevelse.

Der foreligger tre lignende undersøgelser af CP-patienters overlevelse: to udenlandske (2, 7) og *Glentings* (1) danske undersøgelse. *Evans et al* (2) fandt en dødelighed på 20% over 15 år, *Crichton et al* (7) fandt en dødelighed på 15% over 21 år, mens *Glenting* (1) fandt en dødelighed på 13% over 30 år. Da registreringstiderne for studierne er så forskellige,

har det ikke statistisk været muligt at sammenligne resultaterne direkte. Det ses, at jo længere registreringsperiode, des lavere dødelighed, hvilket svarer til en forventning om, at de fleste dødsfald sker inden for de første leveår. Aldersinddelte mortalitetsrater kunne med fordel have været anvendt til sammenligning, men der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger til, at en sådan beregning kan foretages. Nærværende undersøgelse peger dog i samme retning som de udenlandske (2, 7), måske endda med en overlevelse, som er bedre for de danske CP-patienter end for de udenlandske. De faktorer, som man i de udenlandske undersøgelser har påvist var korreleret til dødeligheden, stemmer overens med resultaterne i denne undersøgelse, således at CP-patienters overlevelse synes at være stærkt afhængig af UQ, motorisk funktion, epilepsiforekomst og diagnosestype.

Dødsårsager hos CP-patienter er ikke undersøgt i dette studie. *Glenting's* undersøgelse (1) viste, at de hyppigste dødsårsager var pneumoni og kramper, *Evans et al* (2) og *Williams & Alberman* (9) fandt, at den mest betydningsfulde dødsårsag for CP-børn var respiratoriske infektioner.

Strauss et al (13) har undersøgt overlevelsen for voksne med CP. De fandt, at overlevelsen var endnu mere afhængig af mobilitet og funktionsniveau end for børn, således at de immobile voksne har en endnu dårligere overlevelse end de immobile børn. *Strauss* forklarer med, at nogle tidligere immobile CP-børn tilegner sig en vis mobilitet senere i livet. De voksne har ikke denne mulighed, og derved har denne faktor større indflydelse på dødeligheden. Dette fund understreger vigtigheden af at hjælpe CP-børn til at få en gangfunktion og bevare denne. Ved sammenligning med dødeligheden i baggrundsbefolkningen fandtes en overdødelighed, hvis alle CP-patienterne blev medregnet. Hvis derimod kun de bedst fungerende personer (gangfunktion med eller uden hjælpemidler) blev medregnet, fandtes ingen signifikant overdødelighed i en 15-årig periode. Der er dog betydelig statistisk usikkerhed forbundet med dette fund, og en analyse med længere followuptid ville kunne belyse dette problem med større statistisk sikkerhed.

Velfungerende personer med CP kan i dag have store problemer med at tegne en livsforsikring, men vores resultater taler for, at disse personer måske fremover skulle kunne forsikres på stort set samme vilkår som raske personer.

Summary

**Jette Dettmann Nielsen, Peter V. Uldall,
Søren Rasmussen & Monica Wedell Topp:**
**Life expectancy in children with cerebral palsy in
Eastern Denmark.**

Ugeskr Læger 2002; 164: 5640-3.

Introduction: Since 1967, children with cerebral palsy in Eastern Denmark have been registered in the Danish Cerebral Palsy Registry. We wanted to investigate the survival of Danish patients with cerebral palsy and examine different factors that influence on survival. We also compared the survival rate with that of the background population.

Material and methods: All patients in the Cerebral Palsy Register, born between 1971 and 1986, were included in our

study cohort. We examined the influence of the following factors on the survival of persons with cerebral palsy: sex, epilepsy, type of cerebral palsy, mental retardation, functional disability, birth year, and birth weight. Each factor was tested with Cox regression.

Results: Seventy-seven of the 1093 persons included (7%), died before September 1997. Our study showed that survival was associated with the type of cerebral palsy, epilepsy, mental retardation, and the degree of functional disability. Surprisingly, birth year and birth weight had no influence on survival. Persons with cerebral palsy had a lower survival rate than the background population. However, there was no significant difference between cerebral palsy persons with walking abilities, and the background population.

Discussion: Compared to earlier studies, the survival rate seems to have improved. The Danish cerebral palsy patients had a survival as good as, and maybe even better, than that of cerebral palsy patients from other countries. Persons with low functional disabilities had a survival rate comparable to that of the background population, a finding that may be relevant in regard to life insurance.

Reprints: *Jette Dettmann Nielsen*, Kollegiehaven 11, DK-2920 Charlottenlund.
E-mail: dettmann@dadlnet.dk

Antaget den 9. oktober 2002.

[Statens Institut for Folkesundhed, Cerebral Pareseregistret]

Litteratur

1. Glenting P. Medfødt cerebral pareses dødelighed til 30 års alderen. Meddelelser fra CP-registret. København: Foreningen for Spastisk Lammede, 1981.
2. Evans PM, Evans SJW, Alberman E. Cerebral palsy: why we must plan for survival. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1329-33.
3. Eymann RK, Grossman HJ, Chaney RH, Call TL. Survival of profoundly disabled people with severe mental retardation. *AJDC* 1993; 147: 329-36.
4. Hutton JL, Cooke T, Pharoah POD. Life expectancy in children with cerebral palsy. *BMJ* 1994; 309: 431-5.
5. Newton RW. Life expectancies in children with cerebral palsy. *Lancet* 1997; 349: 284.
6. Strauss D. Life expectancies in children with cerebral palsy. *Lancet* 1997; 349: 283-4.
7. Crichton JU. The life-expectancy of persons with cerebral palsy. *DMCN* 1995; 37: 567-76.
8. Miles R. Letters to the editor. *DMCN* 1995; 37: 1015.
9. Williams K, Alberman E. Survival in cerebral palsy: the role of severity and diagnostic labels. *DMCN* 1998; 40: 376-9.
10. Uldall PV, Topp MW, Madsen M. Medfødt cerebral paresis i Østjylland, fødselsårgangene 1971-1982. *Ugeskr Læger* 1995; 157: 740-3.
11. Topp M, Langhoff-Roos J, Uldall P. Validation of a cerebral palsy register. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1017-23.
12. Topp M, Uldall P, Langhoff-Roos J. Trend in cerebral palsy birth prevalence in eastern Denmark: birth-year period 1979-86. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11: 452-60.
13. Strauss D, Shavelle R. Life expectancy of adults with cerebral palsy. *DMCN* 1998; 40: 369-75.