

Et hårete mål

Visste du at LUBs visjon er «Ingen barn skal dø»? Det høres kanskje urealistisk ut, men dette er en enorm drivkraft for oss. Ingen skal oppleve det vi har opplevd, hører vi ofte fra våre medlemmer. Og det er dette vi jobber mot.

Derfor er LUB pådriver for forskning på dødfødsler, krybbedød, uventet barnedød og sorg. Vi deler hvert år ut midler fra vårt eget forskningsfond og jobber med å få finansiert prosjekter via andre ordninger. Fire spennende prosjekter støttet av LUBs forskningsfond, og to prosjekter støttet av Extrastiftelsen med LUB som søkerorganisasjon, har pågått i 2018.

Forskning på morkakehelse og fødselsovervåkning

Morkakesvikt er den vanligste årsaken til dødfødsler og veksthemming. Kunnskap om morkaken er derfor svært viktig for LUB og noe som opptar mange av våre medlemmer. Målet med studiet «Morkaken og dårlige barn» er å kunne gjenkjenne gravide med forsinket modning av morkaken, slik at disse kan få tettere svangerskaps- overvåkning og om nødvendig tidligere forløsning. «PREDDeD-studien» har

over tre år utforsket sammenhengen mellom morkakehelse og utfall av svangerskap og fødsel.

I «OSLO-studien» har man sammenliknet to metoder for foster- overvåkning i fødsel. Hvis den ene metoden viser seg å være bedre enn den andre, vil det kunne bidra til færre barn får alvorlige hjerneskader eller dør i forbindelse med fødsel.

Krybbedødsgåten

To prosjekter har dette året sett på problemstillinger knyttet til krybbedød: Studiet «Immunologiske defekter ved krybbedød» har sett på om svaret på krybbedødsgåten kan ligge i genene. I prosjektet «Hjerneødem ved plutselig død hos barn» prøver man å forstå betydningen av hjernens vannbalanse ved krybbedød.

Truende tilstander

Prosjektet «Metabolske karakteristika» har gått ut på å utvikle et verktøy for å overvåke og diagnostisere truende tilstander i spedbarnsperioden. Målet er å raskt kunne gi den riktige behandlingen.

I forskningspresentasjonen forteller forskerne selv mer om sine prosjekter, som alle har det til felles at de kan være med på å finne sårt tiltrengte svar eller redde liv. Avslutningsvis kan du lese om at det i år er delt ut 710 000 kroner fra LUBs forskningsfond, en gledelig økning fra i fjor. Takk til alle givere som har gjort det mulig for LUB å dele ut midler til forskning, sammen jobber vi mot vårt hårete mål – ingen barn skal dø!

Vilde von Krogh
Organisasjonsrådgiver



Sammenlikning av to metoder for fosterovervåkning i fødsel

Er den ene metoden for fosterovervåkning bedre til å påvise surstoffmangel under fødsel enn den andre?

Å bli født er en av de mest risikable hendelsene vi mennesker gjennomgår. I Norge er det trygt å føde i de fleste tilfeller, men enkelte ganger oppstår komplikasjoner som f. eks surstoffmangel hos fosteret. Dette er en av de vanligste årsakene til fosterskade og -død i fødsel. I dag overvåkes fosterets puls hos alle fødende kvinner. Målet med fosterlydsovervåkingen er å oppdage fostre i risiko for surstoffmangel.

I de fødselene der det på grunn av risikofaktorer er behov for kontinuerlig overvåking av fosterets puls, benyttes kardiokografi (CTG). Ved denne metoden overvåkes fosterets hjerteaksjon kontinuerlig samtidig med riene, enten med en ultralydprobe som festes med et belte på magen til mor eller med en liten elektrode som festes i huden på barnets hode. CTG er en god metode for å påvise truende surstoffmangel hos fosteret, men den kan også vise avvikende pulsmønstre hos foster som ikke har surstoffmangel. For å undersøke hvilke fostre med unormal CTG som faktisk har surstoffmangel må det gjøres tilleggsundersøkelser. I Norge benyttes det i dag to forskjellige tilleggs-metoder: Laktat-måling og STAN (ST-intervallanalyse).

Ved surstoffmangel må cellene i fosterets kropp skaffe seg energi uten bruk av oksygen. Da produseres laktat (melkesyre) som hoper seg opp i cellene. Nivået av laktat kan måles ved en blodprøve fra huden på fosterets hode mens fosteret fortsatt er inne i livmoren. Er nivået høyt kan det tyde på surstoffmangel. Det er denne metoden

som benyttes ved Ullevål i dag.

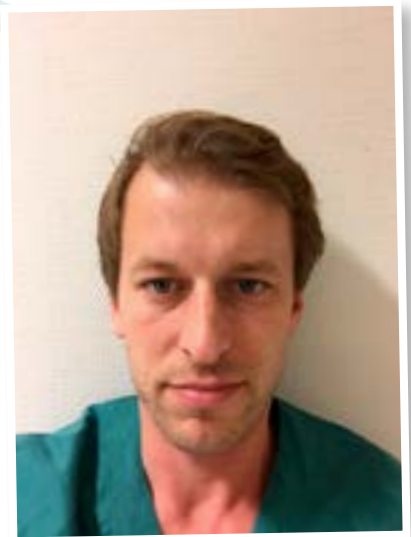
Ved STAN bruker man CTG-elektroden, som festes i huden på fosterets hode, til å registrere de elektriske signalene i fosterets hjerte i tillegg til å registrere selve pulsen. Dersom det er endringer både i elektriske impulser og pulsregistrering kan det tyde på surstoffmangel. Denne metoden brukes ved de fleste andre fødeavdelinger i Norge.

Det har vært gjort flere studier på laktat-målinger og STAN, men ingen som har sammenliknet de to metodene direkte i én og samme fødsel. Dette har vi en unik mulighet til å gjøre på Ullevål siden vi bruker laktat-måling i fødsel, samtidig som fosterets puls overvåkes med elektrode i en del av fødselene.

Hensikten med vår studie er å sammenlikne de to tilleggs-metodene for fosterovervåking. Hovedmålet er å se om den ene metoden er bedre til å påvise surstoffmangel hos fosteret enn den andre. Hvorvidt fosteret faktisk har vært utsatt for surstoffmangel finner vi ved å måle surhetsgrad (pH) i en blodprøve fra navlesnoren rett etter at barnet er født.

Vi ønsker også å studere om det er forskjell i antall falskt positive resultater mellom de to metodene (dvs at fosterovervåkingen tilsier at fosteret får for lite surstoff, mens fosteret egentlig har det helt fint).

Hvis den ene metoden viser seg å være bedre enn den andre, vil det kunne bidra til færre barn med alvorlige hjerneskader eller død i forbindelse med fødsel.



OSLO-studien

Prosjektleder	Magnus B. Berge, LIS Fødselshjelp og kvinnesykdommer
Telefon	454 59 532
E-post	Magnusbbergemail.com
Institusjon der prosjektet er tilknyttet	Fødeavdelingen Ullevål, OUS
Veileder/ fagansvarlig	Jørg Kessler, PhD, overlege Principal Investigator: Anne Flem Jacobsen, Professor II, overlege
Tildelt beløp	150 000
Prosjektets varighet	2018-2021
Midler tildelt fra	



Morkakehelse og svangerskapsutfall



PREPPeD-studien: Morkakehelse og svangerskapsutfall

Prosjektleder	Sophie Bowe, cand.med.
Telefon	92 29 03 467
E-post	sopbow@ous-hf.no
Institusjon der prosjektet er tilknyttet	Kvinneklinikken; OUS-Ullevål
Veileder/fagansvarlig	Meryam Sugulle, Anne Cathrine Staff
Tildelt beløp	700 000
Prosjektets varighet	2017-2020
Midler tildelt fra	



Kan en enkel blodprøve fra den gravide sent i svangerskapet forutsi sen morkakesvikt og dermed økt sjanse for uønsket svangerskapsutfall?

Morkakehelse spiller en sentral rolle i svangerskap og fødsel for både kvinne og barn. En godt fungerende morkake er en forutsetning for at et svangerskap trygt kan fortsette «på overtid» og for det ufødte barnets evne til å takle stress i forbindelse med fødselen. En svekket morkake kan gi opphav til ulike svangerskapskomplikasjoner slik som svangerskapsforgiftning, tilveksthemming hos fosteret, svangerskapsdiabetes og fosterdød.

I vår studie utforsker vi sammenhengen mellom morkakehelse, målt som gravide kvinners blodkonsentrasjoner av visse morkakeproduserte proteiner (biomarkører), og utfall av svangerskap og fødsel.

Det finnes fra før en del forskning på morkakeproduserte biomarkører målt tidlig i svangerskapet (før uke 24) og deres evne til å forutsi forskjellige svangerskapskomplikasjoner. Imidlertid mangler det viten om «normalverdier» av disse morkakeproduserte Bio-markørene sent i svangerskapet, samt studier på hvordan et blodprøvesvar på disse markørene for den enkelte kvinne kan bidra til overvåking og tilrettelegging av den snart forestående fødselen.

Vår nye forskningsidé er at en enkel blodprøve fra den gravide sent i svangerskapet kan forutsi sen morkakesvikt og dermed økt sjanse for uønsket svangerskapsutfall. Dersom vår antagelse er korrekt, vil blodprøvesvar fra kvinners blod tatt sent i svangerskapet kunne benyttes i en «skreddersydd» planlegging av svangerskaps- og fødselsovervåking og valg av fødested for å forbedre barnets og den vordende mors helse.

I vår studie spør vi derfor gravide kvinner etter svangerskapsuke 37 som er henvist fra fastlege eller jordmor for vanlig overtidskontroll eller grunnet svangerskapsdiabetes, lite tilvekst i «livmormålet» (symfyse-fundus-mål), «lite liv», svangerskapsforgiftning eller andre urovekkende forhold, om å delta i forskningsstudien. De gravide avleverer blodprøver like før fødselen og overlater morkaken til oss etter fødselen.

Rekrutteringen av gravide startet i september 2016 og vi har nå over 800 deltagere i vår studie. Målingen av de morkakeproduserte biomarkørene er utført for de første 500 kvinnene. Data-analysene som skal gi oss informasjon om sammenhenger mellom blodkonsentrasjoner av morkakeproduserte biomarkører, svangerskapsutfall og de nyfødtes helse, pågår. Dessuten jobber vi med å lage «normalkurver» for biomarkørene fra svangerskapets termin dato og i overtidsperioden. I tillegg har vi begynt på undersøkelser av sammenhengene mellom biomarkør-nivåer i de gravidens blod og unormale fosterovervåkingsmønstre og morkakevevsundersøkelser.

Det er et behov for forbedring og individualisering av svangerskaps- og fødselsovervåking for å forbedre helseutfall for både mor og barn. Våre forskningsresultater vil kunne gi klinisk nyttig informasjon om hvordan morkakehelse gjenspeiles i endrete biomarkører i den gravidens blod sent i svangerskapet og på overtid. Vi håper derfor våre forskningsresultater kan få betydning for klinisk håndtering av fødsler og helseutfall av disse.

Forandringer i morkaken som årsak til svangerskapskomplikasjoner

Målet med denne studien er å kunne gjenkjenne gravide med forsinket modning av morkaken, slik at de kan få tettere svangerskapsovervåking og mulig tidligere forløsning.

Morkaken er bindeleddet mellom mor og barnet i magen, og gjennom den foregår utveksling av surstoff, næringsstoffer, hormoner og avfallsstoffer. For å tilfredstille barnets økende behov, må morkaken forandre oppbygning og struktur i løpet av graviditeten. Ved kompliserte svangerskap blir ofte morkaken innsendt til undersøkelse ved avdeling for patologi etter forløsning. Det viser seg ofte at det foreligger strukturelle, karakteristiske forandringer i morkaken som kjennetegnes ved at modningen er blitt forsinket (delayed villous maturation eller DVM). Tilstanden øker risikoen for akutt surstoffmangel rundt fullgått svangerskap eller under selve fødselen. Dessverre finnes det ikke spesifikke tester eller undersøkelser, som for eksempel ultralyd, som kan fange opp denne tilstanden (DVM) i morkaken. Hvor utbredt modningsforstyrrelsen må være for at den skal ha klinisk betydning er heller ikke klarlagt.

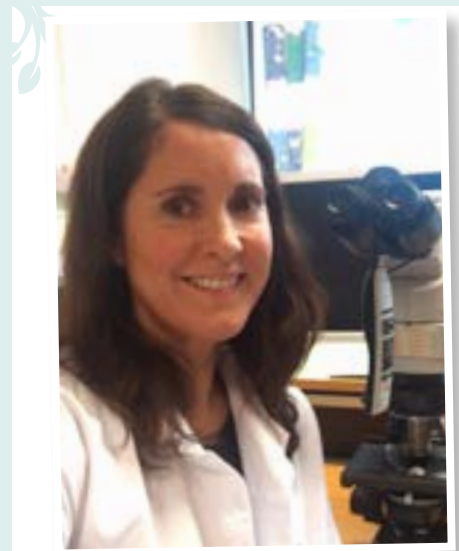
Hva vet vi?

Diabetes (type 1, 2 og svangerskapsdiabetes) er foreløpig den eneste kjente risikofaktoren for utvikling av forsinket modning av morkaken. Erfaring har vist at tilstanden rammer en mye større gruppe gravide. Paradoksalt nok har det vist seg at kvinner med svangerskapsdiabetes med kun lett forhøyete blodsukkerverdier kan ha mer alvorlige modningsavvik enn kvinner med dårlig regulert type 1 diabetes. Kvinner med høy BMI er en gruppe kvinner som har økt risiko for lett forhøyete blodsukker-

verdier uten at nivået tilfredstiller kravet til en diabetesdiagnose.

Morkakeregisteret i Bergen

Vi har med hjelp av midler fra LUB fått igangsatt en anonymisert studie for å se nærmere på disse tilstandene. Målet er å kunne gjenkjenne de gravide med forsinket modning av morkaken, slik at forebyggende tiltak kan tas. Vi opprettet derfor et kvalitetsregister (morkakeregisteret) der standardiserte undersøkelser av morkaken skal kobles til data om den fødende, barnet og eventuelle komplikasjoner rundt fødselen. Dette krever et aktivt samtykke fra aktuelle kvinner. Forespørsel om samtykke ble sendt til kvinner som fødte mellom 2013 og 2015 og hvor morkaken rutinemessig var innsendt til avdeling for patologi, Haukeland universitetssjukehus. Svarprosenten var på ca. 50 prosent. For å oppnå større statistisk styrke fikk vi tillatelse fra REK (regional etisk komité) til å sende ny forespørsel til kvinner som ikke hadde svart i første omgang. Vi mottok støtte fra LUB til merkantil bistand og kostnader i forbindelse med utsendelse av brevene. Vi vil etter hvert utføre statistiske analyser for å se om andre faktorer omkring mors tilstand og helse annet enn diabetes er assosiert med forsinket modningsavvik. Disse kvinnene kan da tilbys en tettere svangerskapsovervåking, evt. tidligere forløsning med målsetting å redusere antall dødfødsler og barn som utvikler hjerneskade grunnet akutt surstoffmangel rundt fødselen.



Morkaken og dårlige barn

Prosjektleder	Overlege Elisabeth Berge Budal
Telefon	559 77 060
E-post	Elisabeth.berge.budal@helse-bergen.no
Institusjon der prosjektet er tilknyttet	Haukeland universitetssjukehus
Veileder/fagansvarlig	Overlege/førsteamanuensis Karin Collett
Tildelt beløp	90 000
Prosjektets varighet	2017/2018
Midler tildelt fra	



LANDSFORENINGEN
UVENTET BARNEDØD

Immunologiske defekter ved krybbedød



Immunologiske defekter ved krybbedød

Prosjektleder	M. Sc. Christina Dybdrodt Bjørnvall
Telefon	23 01 31 99
E-post	chdybd@ous-hf.no
Institusjon der prosjektet er tilknyttet	Oslo universitetssykehus
Veileder	Linda Ferrante
Tildelt beløp	150 000
Prosjektets varighet	1 år
Midler tildelt fra	



Mange studier rapporterer tegn til infeksjon eller ubalanse i immunsystemet hos barn som dør i krybbedød. Dette kan tyde på at disse barna er mer sårbare overfor normalt ufarlige infeksjoner. Denne studien har undersøkt om mutasjoner i viktige gener involvert i immunresponsen forårsaker en slik sårbarhet.

Vårt medfødte immunforsvar er det første forsvaret vi har mot bakterier og andre mikroorganismer, og består blant annet av såkalte toll-like reseptorer (TLR). TLRer er en gruppe proteiner som finnes på celleoverflaten eller inne i selve cellen, og gjenkjenner blant annet virus og bakterier som trenger inn i kroppen. Når en uønsket organisme oppdages, aktiverer TLRene immunsystemet ved å sende signaler gjennom en rekke signalproteiner, blant annet proteiner som heter MyD88 og IRAK4. Hvis denne kommunikasjonen forstyrres, vil immunsystemet ikke aktiveres, og det nødvendige forsvaret mot infeksjonen forhindres.

Mutasjoner som er farlige i spedbarnsalder

Studier har påvist genetiske feil i MyD88 og IRAK4 genene som fører til en tilstand kalt henholdsvis MyD88- eller IRAK4-defekt. Disse defektene forstyrrer TLR-signaliseringen i cellen og fører til at viktige immunologiske signalveier blir mindre effektive, og kan utgjøre en risikofaktor med fatale konsekvenser når de forekommer sammen med andre risikofaktorer, som for eksempel en bakterieinfeksjon. Tidligere forskning viser at disse mutasjonene er farlige i spedbarnsalder og tidlig barndom, men risikoen blir mindre med økt

alder, noe som gjør disse mutasjonene spesielt interessante i krybbedødsforskning. En tidligere studie fra vår forskningsgruppe har vist at den genetiske koden for MyD88 som sørger for å oversette gen til protein, såkalt mRNA, er nedregulert i hjernen hos barn som dør i krybbedød sammenlignet med barn som dør av andre årsaker.

Ingen funn

Målet med denne studien var å undersøke om mutasjoner i viktige gener involvert i immunresponsen forårsaker en manglende evne til å håndtere ellers ufarlige infeksjoner i krybbedødstilfeller. Vi har undersøkt om disse barna har mutasjoner i genene som koder for TLR4, MyD88 og IRAK4, som kan føre til en endret immunaktivering og et mislykket forsvar mot mikroorganismer som bakterier og virus. Resultatene fra vår studie viser at blant de 17 spesifikke genvariantene vi undersøkte, er det ingen som forekommer hyppigere i krybbedødsgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Dette tyder på at disse genvariantene sannsynligvis ikke er grunnen til det lave nivået av MyD88 mRNA som tidligere er observert i noen krybbedødstilfeller. Det er likevel viktig å understreke at det er mange hundre genvarianter i disse genene som fremdeles ikke er undersøkt.

Hjerneødem ved plutselig død hos barn

I dette prosjektet prøver vi å forstå betydningen av hjernens vannbalanse ved krybbedød. Hypotesen er at disse barna har en lett forstyrret vannbalanse i hjernen som disponerer for ødem og kan bidra til plutselig uventet død.

Flere studier viser økt hjernevekt og økt vanninnhold (hjerneødem) hos barn som dør i krybbedød (SIDS). Denne økte hjernevekten kan skyldes en unormal utvikling av hjernen, enten i fosterlivet eller de første leve-månedene, men den kan også være en konsekvens av en overreaksjon på en ellers ufarlig infeksjon. Alvorlig oksygenmangel vil også kunne gi hjerneødem og dermed en tyngre hjerne.

Som en innledende del av dette prosjektet er det gjort en studie på hvordan man kan bedømme hjerneødem på mest mulig objektivt vis. Ved å se på voksne har vi vist at en måte å gjøre dette på er å se på det matematiske forholdet mellom skallens indre omkrets og hjernens vekt. Vi håper at dette i neste omgang kan brukes til å bedømme om barn døde i krybbedød virkelig har hjerneødem.

Kartlegge årsak og betydning

Vi jobber med å kartlegge årsaken til og betydningen av en forstyrret vannbalanse i hjernen ved SIDS. En av hypotesene våre er at det er en konsekvens av spesifikke varianter av genet for akvaporin 4 (AQP4), som er en viktig vannkanal i hjernen. I tillegg ser vi på genet som koder for proteinet apolipoprotein E (ApoE). Dette er et protein som blant annet er viktig i reparasjon av hjerneceller.

Studier har vist av visse varianter av dette proteinet er forbundet med hjerneskader hos små barn. Vi skal se nærmere på sammenhengen mellom spesifikke varianter av genene for både AQP4 og ApoE og hjernens væskestatus.

Mikroskopiske undersøkelser

I tillegg til genetiske studier gjør vi mikroskopiske undersøkelser på hjernevev ved hjelp av immunhistokjemi. Målet er å farge vannkanalen AQP4 i vevsnitt for å se om distribusjonen av denne er annerledes hos barn som dør i SIDS enn hos barn som dør av andre årsaker. Vi skal også se om vi finner noen sammenheng mellom uttrykket av AQP4 i vev og AQP4 genotype. Vi har valgt å bruke snitt fra hjernestammen i denne delen av prosjektet. Hjernestammen er et viktig område for regulering av blant annet respirasjon, puls og væskebalanse, og flere studier har påvist avvik i signalmolekylet serotonin og dets reseptorer i hjernestammen hos krybbedøde. Kommunikasjonen nervecellene imellom i dette området er nøye regulert, og kun en liten svakhet i hjernestammen kan ha store konsekvenser. Vi vil prøve å kartlegge om endring i væskebalansen som følge av annerledes distribusjon av vannkanaler kan spille en rolle i hjernestammen.



Hjerneødem ved plutselig død hos barn

Prosjektleder	Ph.d. stipendiat Johanna Marie Lundesgaard Eidahl
Telefon	23 01 31 16
E-post	joheid@ous-hf.no
Institusjon der prosjektet er tilknyttet	Oslo Universitetssykehus
Veileder/ fagansvarlig	Siri Hauge Opdal, Arne Stray-Pedersen og Torleiv Ole Rognum
Tildelt beløp	690 000
Prosjektets varighet	2016 - 2019
Midler tildelt fra	



Utvikler nytt verktøy



Metabolske karakteristika

Prosjektleder	Overlege Rønnaug Solberg
Telefon	918 43 808
E-post	Ronnauso32@gmail.com
Institusjon der prosjektet er tilknyttet	Pediatrik Forskningsinstitutt, OUS-RH
Tildelt beløp	120 000
Prosjektets varighet	2017-2019
Midler tildelt fra	



Dette prosjektet går ut på å utvikle et verktøy for å overvåke og diagnostisere truende tilstander i spedbarnsperioden. Målet er å raskt kunne gi riktig behandling.

Å bli født er den farligste tidsepoken i livet. Det er enormt mange tilpasninger og omstillinger som må finne sted i løpet av minutter og timer. Mye kan inntreffe i denne perioden; morkakeløsning, avklemt navlesnor, infeksjoner mm.

Prosjektet vårt har gått ut på å utvikle et verktøy for å overvåke og diagnostisere truende tilstander i spedbarnsperioden som innebærer at barna ikke får nok luft eller at blod-sirkulasjonen opphører eller blir svært dårlig. Det er viktig å kunne estimere hvor lenge barnet har vært i en truet situasjon for å kunne intervensere raskere og å kunne gi den riktige behandlingen.

Forskningsgruppen vår har tidligere vist at biokjemiske indikatorer som pH, BE og laktat viser dårlig korrelasjon med varigheten av en hypoksi (oksygenmangel). Gjennom eksperimentelle studier er vi kommet på sporet av stoffer (metabolitter), som viser en sterk korrelasjon/sammenheng med varigheten av en hypoksi, såkalte biomarkører.

Vi har hatt et mangeårig samarbeid med en forskningsgruppe i Spania som har spesialisert seg på metabolomics (studien av alle metabolitter som er endepunkter i kroppens cellulære prosesser) for å finne fram til pålitelige

biomarkører som kan gi oss et presist bilde av hvor lenge barnet har vært i en kritisk situasjon.

Analysene har pågått i 2017 og 2018 og har gitt svært interessante og lovende resultater.

Vi fant flere metabolitter i spinalvæsken etter gjennomgått kontinuerlig - eller intermitterende hypoksi. Disse har stor betydning for skademekanismer i hjernen og kan bidra til aktivering av enzymer som igjen skader cellestrukturer som membraner og DNA.

Resultatene vi hittil har fått, vil bli presentert på MetaboMeeting i Nottingham, UK, nå i desember.

Vi ønsker å gå videre med studien og også måle de samme metabolittene i blod-plasma. Hvis de samme skademekanismene viser seg der også, vil resultatene kunne føre til at vi får nye biomarkører som gjør det mulig å klassifisere en hypoksi-indusert hjerneskada tidlig. Dermed kan en raskere få igangsatt den riktige behandlingen.