

The intestinal innate immune system in newborns. Development and inflammation in health and disease

Tarmens immun system hos nyfødte. Dets udvikling og betydning for udviklingen af den alvorlig tarmsygdom nekrotiserende enterocolitis (NEC)

Forsøgets baggrund og formål :

De mekanismer der styrer udviklingen af tarmens immunsystem hos nyfødte, både de for tidligt fødte og fuldbårne, samt forståelsen af udviklingen af nekrotiserende enterocolitis (NEC), der er en alvorlig livtruende betændelsestilstand i tarmen hos for tidligt fødte børn er sparsomt og usystematisk belyst.

Forsøget har således to hoveformål. Det første at undersøge hvilke faktorer i tarmen immunfunktion og bakteriesammensætning, der har betydning for udviklingen af NEC på det cellulære og molekylære plan. Der andet formål er at undersøge immunsystemets normale udvikling hos spædbørn der må opereres for mangelfulde tarmstykke (atresi).

Med dette forsøg får vi mulighed for at bibringe med ny viden om årsagen til NEC, hvilket kan føre til bedre forebyggelse og behandling af sygdommen, samt genere ny viden om den normale udvikling af tarmens immunsystem, med betydning for andre sygdomme.

Forsøgets metode, design og undersøgelsesprocedurer

Fra for tidligt fødte børn indsamles ugentlige afføringsprøver for at undersøge bakteriesammensætningens betydning for udvikling af NEC. For de få børn, der må opereres for NEC, bliver der tillige indsamlet to mindre vævsprøver (1 cm²) fra de to ender af tarmen, der er tilbage efter at det syge stykke tarm er fjernet. Flertallet af børnene der opereres, vil få lagt tarmen ud gennem bugvæggen (stomi) til opsamling af afføring. Stomien vil blive lukket efter uger/måneder, hvor der igen indsamles vævsprøver of afføringsprøver fra tarmen, der hvor den skal syes sammen. På den måde kan man at få et billede af udviklingen af immunsystemet i tarmen hos disse børn.

Hos alle andre nyfødte børn, der skal opereres for fordi de mangler et større eller mindre stykke af tarmen (atresi), vil der under operationen blive indsamlet tarmsekret og vævsprøve (1 cm²) fra de to ender på den resterende tarm, der skal sys sammen. Hvis barnet får anlagt stomi vil der blive anvendt samme procedure med vævsindsamling og igen ved tilbagelægning af stomien.

Der er således tale om oprettelsen af en biobank med henblik på efterfølgende forskellige avancerede biologiske undersøgelser. Tilovers blivende materiale fra primære undersøgelser i dette projekt vil gå tilbage biobanken til brug for fremtidig forskning. Biobanken vil blive etableret under regi af OPEN på Odense Universitetshospital.

Forsøgspersoner

Alle børn der bliver født for tidligt (8 uger før forventet tidspunkt) og som indlægges eller er indlagt på Odense Universitetshospital eller Rigshospitalet vil kunne indgå i undersøgelsen. Inden for det første døgn vil forældrene blive informeret om projektet med henblik på indhentning af informeret samtykke. Det samme vil gøre sig gældende for de børn der er indlagt på de to hospitalet til operation for tarm atresi. Det kan i den sammenhæng oplyses, at det kun er på de to afdelinger i Danmark, hvor der foretages den slags operationer.

Eksklusion vil være andre alvorlige medfødte sygdomme og tilstande eller der hvor man under operationen skønner, at udtagelse af vævsprøve på nogen måde vil kompromittere operationsresultatet, hvilket vil være op til den opererende kirurg at bedømme.

Bivirkninger, risici og ulemper

Indsamlingen af afføring fra de for tidligt fødte og ved operationen vil ikke udgøre nogen form for risiko eller ulempe for barnet da afføringen vil blive opsamlet fra bleen. Hos dem, der opereres, vil man altid skulle åbne til tarmen således indsamlingen af afføring fra termen ved operation heller ikke vil udgøre nogen risiko for barnet. Udtagelse af et mindre stykke tarm (1 cm²), der hvor tarmen alligevel skal sys sammen vil almindeligvis ikke udgøre nogen risiko, da man alligevel ved proceduren fjerner et mindre stykke tarm (få cm) for at kunne lave en tilfredsstillende sammensyning (anastomose). Der kan dog være specielle forhold, hvor det kan være problematisk og i disse tilfælde vil det blive udeladt og barnet vil blive ekskluderet af undersøgelsen

Alle børn uanset grundsygdom vil i øvrigt modtage sædvanlig behandling og der er ingen behandlingsmæssige tiltag i projektet. – kun vævsindsamling.

Økonomiske forhold

Der vil blive søgte støtte til projektet fra offentlige og private fonde til ph.d.-studerende og udgifter til analyser. Der modtages ingen støtte fra medicinalindustrien eller andre evt. interesseorganisationer. Evt. bevillinger vil blive administreret af relevant ansættelsesmyndighed.

Offentliggørelse af resultaterne

Alle resultater såvel positive som negative vil blive søgt publiceret i videnskabelige tidsskrifter under ”open access”.

Videnskabsetisk redegørelse

Informationen til forældrene vil blive givet under hensyntagen til den vanskelige situation de ofte vil være i med et for tidligt født barn eller barn med medfødt misdannelse. Informationen vil udelukkende blive givet af speciallæger i pædiatri eller kirurgi som har et indgående kendskab til sygdommens natur og forælderens mulige reaktioner. På den baggrund vil der også være en mulighed for at indhente informeret samtykke efter akut operation. Baggrunden for dette er, som der tidligere er gjort rede for, at der sædvanligvis rutinemæssigt fjernes væv fra tarmenderne der skal sys sammen eller der hvor der skal laves stomi. I stedet for at kassere vævet vil der blive spurgt ind til om vævet må indgå i vævsbanken. Ved manglende samtykke inden for et døgn vil det blive kasseret.

Forsøgsansvarlige

Lise Aunsholt

Ph.d. og overlæge

Neonataalklinikken, Rigshospitalet

+45 35451325/ +45 61991137

e-mail: lise.aunsholt@regionh.dk

Vasileios Bekiaris, PhD

Associate Professor, Immunology

Danmarks Tekniske Universitet - DTU

T:+45-358-86828

M:+4593511297

e-mail: vasbek@dtu.dk

Niels Qvist

Professor, overlæge, dr. med.

Kirurgisk afdeling A

Odense Universitetshospital

phone: +45 29694625

e-mail: niels.qvist@rsyd.dk