

BARNEAVDELINGEN

0. INNLEDNING

Barneavdelingen har et utstrakt forskningssamarbeid med Regionsenter for barne- og ungdomspsykiatri, IKM, Mikrobiologisk og virologisk avd. IMB, Avdeling for molekylær bioteknologi, IMB og Avdeling for biokjemi, IMB.

Faste vitenskapelig ansatte er professor Trond Flægstad, professor Jon Rønning, førsteamanuensis Lauritz Bredrup Dahl og førsteamanuensis II Roald Bolle. Claus Klingenberg er klinisk stipendiat, Per Ivar Kaaresen er amanuensis II og Kersti Thodenius er universitetslektor II. Cand.scient. Cecilie Løkke og cand.scient. Merethe Sletteng er avdelingsingeniører på Forskningslaboratoriet. Jorun Tunby er forskningskoordinator og Marianne Nordhov er stipendiat lønnet av HelseNord. Lønnet av midler fra Genterapiprojektet er forsker Christer Einvik og stipendiat Jørn Henriksen. Elizabeth Arag er universitetstipendiat. Hildegunn Granslo og Bjørn Helge Haug er tilknyttet avdelingen som medisinske forskerstudenter. Jochen Buchner er ass.lege i fordypningsstilling.

1. FORSKNING

Avdelingens forskning er hovedsakelig innen områdene neonatologi, onkologi, infeksjoner og revmatologi.

1.2 Forskningsprosjekt

Induksjon av celledød i neuroblastom cellekulturer vha. laktoferricin

Trond Flægstad, Arild Leknessund, Cecilie Løkke, Liv Tone Eliassen, Øystein Rekdal i samarbeid med Karolinsk Institutet, Stockholm.

Neuroblastom er den vanligste solide kreftsvulst hos barn. Den behandles med kirurgi, cellegift, stråling og celledifferensierende behandling, men resultatene er dårlige ved utbredt sykdom. Det er derfor nødvendig å utvikle nye behandlingsmetoder. Antimikrobielle peptider har også effekt på kreftceller, spesielt hvis de kjemisk kan endre. Vi har i samarbeid med Øystein Rekdal sin gruppe på IMB studert den cytotoksiske effekt og drapsmekanismer på neuroblastom cellekulturer til peptidet LfcinB. Dette dreper neuroblastomceller selektivt, hovedsakelig ved å indusere skade på cellemembranen og mitokondriene. Det hindrer også cellevekst ved direkte innsprøytning i eksperimentelle svulster i rotter. Vi studerer nå den synergistiske effekten med forskjellige cytostatika av dette peptidet, og andre peptider. Målet er å komme fram til peptider som kan gis systemisk, som derved kan være aktuelle i en klinisk sammenheng.

Bruk av RNA interferens for å slå ut N-myc ved neuroblastom

Trond Flægstad, Christer Einvik, Jørn Henriksen, Cecilie Løkke, Jochen Buchner, Bjørn Helge Haug i samarbeid med Karolinsk Institutet, Stockholm. De mest aggressive neuroblastomer har amplifisering (mange kopier) av onkogenet (kreftgenet) MYCN. Tidligere forsøk har vist at dersom MYCN inaktiveres, så vil cellene vokse langsommere og differensiere mot modne celler. RNA interferens er en metode til å selektivt slå ut spesifikke gener. I samarbeid med Steinar Johansen sin gruppe på IMB har vi laget konstrukt som reduserer effekten av MYCN studert in vitro. Disse forsøkene fortsetter med den målsetting å utvikle dette videre slik at konstruktene kan prøves i en dyremodell. Målet er å komme fram stoffer som kan gis systemisk, som derved kan være aktuelle i en klinisk sammenheng.

Koagulase negative stafylokokker hos nyfødte; mekanismer for antibiotikaresistens og virulens

Claus Klingenberg, Trond Flægstad, Elisabeth Aarag, Hildegunn Granslo, Ørjan Olsvik, Johanna S. Ericsson.

. Koagulase negative stafylokokker (KNS), som finnes normalt på hud og slimhinner og tidligere ble regnet som en ufarlig bakterie, er i dag hyppigste årsak til sykehusinfeksjoner. Blant premature barn er

> 50 % av alle sepsis episoder forårsaket av KNS. En høy andel av disse er assosiert med innlagte kateter. KNS er svært ofte resistente mot methicillin, noe som medfører at bakterien er resistent mot alle tilgjengelige beta-laktam antibiotika. KNS kan danne en biofilm på overflaten til fremmedmaterialer, dette regnes som en sentral virulensfaktor

Metoder

Moderne molekylærgenetiske teknikker kombineres med tradisjonelle mikrobiologiske metoder for å analysere KNS. Resistens- og virulensmekanismer kartlegges. Analyse av biofilmproduksjon, både genotypisk og fenotypisk, gjennomføres.

Materiale

Et 11 års materiale av blodkulturer med vekst av KNS fra Nyfødtavdelingen, Rikshospitalet er fullstendig karakterisert med resistenstesting (e-test), *mecA* PCR, *icaD* PCR og typing med pulsed field gel electrophoresis (PFGE). Bakterienes egenskaper kobles opp mot kliniske opplysninger.

Vitenskapelig betydning

Å studere epidemiologiske sammenhenger mellom pasienter som får KNS-infeksjoner og bakterienes molekylærbioologiske karakteristika. Å kartlegge molekylære årsaker til virulens, persistens og resistens hos KNS.

Tidlig Intervensjon/forebygging: "Når barnet er født for tidlig. Kan en tidlig intervensjon forebygge utviklingsmessige og/eller psykososiale senskader"

John Rønning, Lauritz B Dahl, Per Ivar Kaaresen, Marianne Fredriksen, Jorun Tunby.

Samarbeidsprosjekt mellom RBUP og barneavdelingen. Samarbeid med University of Vermont. Har hatt ekstern finansiering siden oppstart 1998 fra NFR, Rådet for psykisk helse og Helse Nord.

Prosjekter for John Rønning:

A. Helsetjenesteutvikling/tidlig intervensjon/forebygging: Tidlig kartlegging av barns utvikling i forbindelse med kontroll på helsestasjonen (utgangspunkt i familiesentral – prosjektet).

Oppfølging fra seks mnd. til 5 år av 1600 barn og deres familier. Prosjektet gjennomføres i samarbeid med forskere fra Universitetet i Oslo. Undertegnede er prosjektleder. Finansiert av Sosial- og Helsedirektoratet som en del av Familiesenterprosjektet.

B. Det nasjonale forsøket med familiesenter. Tidsrom ut 2005. I familiesenterforsøket tester en ut utvikling av en tverrfaglig og tverretalig lavterskelmodell. Basis for denne modellen er at en knytter en åpen barnehage til helsestasjonen, og at etater som har innflytelse og mandat i forhold til barn og unges mentale helse knytter prosentvis stillinger til denne konstruksjonen. Slik kan familiene henvende seg til fagfolk uten å måtte bli henvist. Forsøket er gjennomført i 6 kommuner, tre i Nord-Norge og tre i Sør-Norge. En kvalitativ vurdering av forsøket er foreløpig blitt gjennomført, og retter seg mot etatenes vurdering i disse kommunene om hvorvidt forsøket har ført til bedre tilgjengelighet, mer tverrfaglig og tverretalig samarbeid og til mer brukervedvirkning. Det er også fra dannet nettverk på i alt 70 kommuner over hele landet hvor hovedhensikten er å utvikle familiesentermodellen. Det er også utstrakt nordisk samarbeid.

C. From a boy to a man: Prosjektansvarlig prof. Andre Sourander, Universitetet i Turku.

Epidemiologisk prospektivt prosjekt på utvikling av barns psykisk helse og uheld.

D. The Finnish family competence study: Prosjektansvarlig prof. Andre Sourander,

Universitetet i Turku. Et hovedmål for dette prosjektet er å tilby informasjon om livet og helseatferden til "unge finske familier" for derigjennom videreutvikle offentlige helsetjenester. Ni-års oppfølging av barn i prosjektet: Atferdsproblemer hos samiske og norske barn i samiske kommuner i Finnmark: Prosjektansvarlig Overlege dr. med Cecilie Javo.

E. Deltagelse i ulike prosjekter ledet av prof. Dabie Nabuzoka, Universitetet i Leeds, UK. Bl.a. "Children experiencing and witnessing bullying" , "Adolescent mental health in Zambia".

BART; Juvenil Idiopatisk Artritt (JIA/ barneleddgikt) i de Nordiske land; epidemiologisk studie

angående forekomst og sykdomsforløp.

Prospektiv multisenter studie som i Norge omfatter helseregion IV og V.
Fra UNN: Ellen Nordal Nils Thomas Songstad og Anne Elisabeth Ross:
Delstudier av BART;

Forekomst av uveitt, ANA og histonantistoffer hos barn med JIA.

Selvrapportert helse hos ungdom med JIA; validering av YADI (Young Adults Disease Inventory)

Febril neutropeni hos barn i Norge

Fra UNN/UiTø Niklas Stabel, Ellen Nordal og Claus Klingenberg.
Norsk multisenter studie hvor man ved fem norske sentra i retrospekt går gjennom episoder med febril nøytropeni hos barn med kreft for å registrere forekomst, antibiotikabruk, mikrobiologiske funn og behandlingsutfall. Det planlegges en prospektiv oppfølgende studie.

BFM 04. Internasjonal behandlingsstudie av modne B NHL/ALL hos barn og ungdom.

Niklas Stabell nasjonal koordinator

1.5 Ekstern finansiering

Helse Nord: Tildelt kr. 150 000 til prosjekt ”Koagulase negative stafylokokker hos nyfødte; mekanismer for antibiotikaresistens og virulens i 2005

kr. 1.500.000 til genterapiforskning (Flægstad sammen med Steinar Johansen og Anne Husebekk)

kr. 800.000 Opptrappingsplan for psykisk helse Helse Nord til prematuprosjektet (Rønning J, Dahl LB).

Kr. 100 000 til Ellen Nordal for prosjekt BART; Juvenil Idiopatisk Artritt (JIA) i de Nordiske land; epidemiologisk studie angående forekomst og sykdomsforløp.

Kr. 50.000 fra Fredriskens legat til Flægstad/klingenberg for nyfødtinfeksjoner med KNS.

Kr. 40.000 fra Aakrefondet til Flægstad/Einvik for neuroblastomforskning.

Kr. 40.000 kr fra Helse Nord til Niklas Stabel for finansiering av febril nøytropeni prosjekt(frikjøp/pc)

1.6.1 Deltakelse i symposier/konferanser - internasjonale og nasjonale

Trond Flægstad og Tore Stokland deltok på på SIOP (International Society for Pediatric Oncology) sitt møte i Vancouver.

John Rønning hadde hovedansvar for den tre dager lange konferansen “Familiesenter i Norden; Tidlig intervensjon i Norge.”

Christer Einvik, Jørn Henriksen og Cecilie Løkke deltok med poster på Advances in Neuroblastoma Research sitt møte i Genova.

Ellen Nordal, Tore Stokland, Niklas Stabel deltok på NOPHO (Nordisk Forening for Pediatrisk Hematologi og Onkologi) sitt møte i Lillehammer.

Anne Elisabeth Ross og Ellen Nordal deltok på PRES (Pediatric Rheumatology European Society) sin årlige kongress i Versailles, Frankrike sept 05 med abstract.

Per Ivar Kaaresen: 7th World Congress in Perinatal Medicine, Zagreb, Kroatia 21.-24.9.05

Nordic Neonatal Meeting, København, Danmark, 11.-12.11.05

Hot Topics in Neonatology Washington DC, USA, 5.-7.12.05

1.6.2. Deltakelse i internasjonale forskningssamarbeid.

Trond Flægstad: Medlem av leukemiutvalget i NOPHO. Han hadde i vårsemesteret 2004 sabbatsopphold som gjesteprofessor ved Karolinska Intitutet i Stockholm og fortsetter samarbeidet om neuroblastom-forskning.

Ellen Nordal: Nordisk barneleddgiktsstudie, prospektiv multisenter studie.

Tore Stokland T. Medlem av SIOPs komite for behandling av lavgradige gliomer.

John Rønning "From boy to man". Samarbeidspartnere kommer fra Finland

Claus Klingenberg. "Coagulase negative staphylococci": Vi har i 2004 innledet et samarbeid med Annaliesa Anderson ved Merck Company i New Jersey, USA. På hennes laboratorium er det mulig å gjøre såkalt multilocus sequence typing (MLST). Fra 2005 samarbeid med Otte i Montana, USA

Ellen Nordal: deltar I Nordic Study Group for Pediatric Rheumatology

Ellen Nordal, Nils Thomas Songstad, Anne Elisabeth Ross: Nordisk barneleddgiktsstudie BART, prospektiv multisenter studie.

1.7. Rapportering om forskningsvirksomheten

Artikler i internasjonale vitenskapelige tidsskrifter med refereedordning (fagfelleevaluering)

Holtan, A., Rønning, J.A., Handegård, B.H., & Sourander, A (2005). A comparison of mental health problems in kinship and nonkinship foster care. European Child & Adolescent Psychiatry, 14, 200-207.

Sourander, A., Haavisto, A., Rønning, J.A., Multimäki, P., Parkkola, K., Santalahti, P., Nikolakaros, G., Helenius, H., Moilanen, I., Tamminen, T., Piha, J., Kumpulainen, K., Almquist, F. (2005) Recognition of psychiatric disorders, and self-perceived problems. A follow-up study from age 8 to age 18. The journal of Child Psychology and Psychiatry, 46, 1124-1134.

[Markestad T](#), [Kaaresen PI](#), [Ronnestad A](#), [Reigstad H](#), [Lossius K](#), [Medbo S](#), [Zanussi G](#), [Engelund IE](#), [Skjaerven R](#), [Irgens LM](#); [Norwegian Extreme Prematurity Study Group](#). Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. Pediatrics. 2005 May;115(5):1289-98.

[Ronnestad A](#), [Abrahamsen TG](#), [Medbo S](#), [Reigstad H](#), [Lossius K](#), [Kaaresen PI](#), [Engelund IE](#), [Irgens LM](#), [Markestad T](#). Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. Pediatrics. 2005 Mar;115(3):e262-8. Epub 2005 Feb 1.

[Ronnestad A](#), [Abrahamsen TG](#), [Medbo S](#), [Reigstad H](#), [Lossius K](#), [Kaaresen PI](#), [Egeland T](#), [Engelund IE](#), [Irgens LM](#), [Markestad T](#). Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. Pediatrics. 2005 Mar;115(3):e269-76. Epub 2005 Feb 1

Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from three cross-sectional studies. Selnes A, Nystad W, Bolle R, Lund E. Allergy 2005;60(7):894-9

Exposure and airway effects of seafood industry workers in northern Norway.

Bang B, Aasmoe L, Aamodt BH, Aardal L, Andorsen GS, Bolle R, Boe R, Van-Do T, Evans R, Forvag E, Gram IT, Huser PO, Kramvik E, Lochen ML, Pedersen B, Rasmussen T. J Occup environ Med 2005 47(5):482-92

Klingenberg C, Aarag E, Rønnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Flægstad T. Coagulase-negative Staphylococcal Sepsis among Neonates: Association between Antibiotic Resistance, Biofilm Formation and the Host Inflammatory Response. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005; 24(9): 817-22.

Jensenius M, Flægstad T, Stenstad T, Gjolberg T, Vlatkovic L, Schjoth-Iversen L, Berild D, Bordmann G, Myrvang B. Fascioliasis imported to Norway *Scand J Infect Dis*. 2005; 37: 534-7.

Artikler i nasjonale vitenskapelige tidsskrifter med refereedordning (fagfelleevaluering)

Nabuzoka, D., Rønning, J.A., & Handegård, B.H. Reactions of Children Experiencing or witnessing Incidents of Bullying.

Pollenallergi fra et medisinsk perspektiv.

Bolle R.

In: Gode råd er grønne.

Ed: Bjerke M, Ramfjord H

Norges Astma- og Allergiforbund 2005

Helsepåvirkende egenskaper hos planter.

Bolle R.

In: Gode råd er grønne.

Ed: Bjerke M, Ramfjord H

Norges Astma- og Allergiforbund 2005

Abstracts/konferansebidrag (som er publisert)

Niklas Stabel og Ellen Nordal. Foredrag med presentasjon av foreløpige resultater fra Febril nøytroponi prosjekt på NOPHO møtet våren 2005.

Ross AE, Nordal EB. Difficult to treat Takayasu Arteritis in a young boy, *Pediatric Rheumatology European Society Congress, Versailles, Frankrike, Sept 2005*, published in *Clin Exp Rheum Journal*; 2005: vol , nr , abstract

Deltakelse i konferanser uten publiserte abstract.

John Rønning. Nordisk konferanse vedrørende familiecentraler. Stenungsund 30.05 . 02.06. Workshop om tidlig intervensjon

John Rønning. XII European Conference on Developmental Psychology. Tenerife – Canary Islands, Spania, 24.08 – 28.08. Oral presentation: Reactions of Children Experiencing or Witnessing Incidents of Bullying.

Kaaresen PI, Rønning JA, Ulvund SE, Dahl LB A randomized controlled trial of the effectiveness of an early intervention program in reducing parenting stress in mothers and fathers of preterm infants. Fritt foredrag 7th World Congress in Perinatal Medicine, Zagreb 21.-24.9

Klingenberg C, Aarag E, Rønnestad A, Sollid JE, Abrahamsen TG, Flægstad T.

Biofilm forming coagulase-negative Staphylococci are associated with decreased neonatal inflammatory response in late onset sepsis.

Oral presentation på World Congress Perinatal Medicine, Zagreb, Kroatia, September 2005.

Aarag E, Klingenberg C, Rønnestad A, Flægstad T, Sollid JE.

Biofilm production in coagulase negative staphylococci.

Poster på Joint meeting: Fighting infections. Bergen 27-30.9.05

Klingenberg C.

Coagulase-negative staphylococci and neonatal infections: antibiotic resistance, virulence factors and local epidemiology.

Oral presentation på et seminar med samarbeidspartnere ved Merck Company. West Point, Pennsylvania, desember 05.

1.8 Doktorgrader

Klingenberg, Kaaresen, Nordhov, Henriksen, Aarag og Buchner er oppmeldt til dr.med./PhD-programmet.

1.9. Representasjon i universitetets organer

Trond Flægstad:

- Leder av IKMs styre til 14.08. 2005
- Medlem av Fakultetsstyret, Det Medisinske Fakultet til juni 2005
- Leder av kurskomiteen for organkurs XVI Livsløp
- Medlem av Universitetssamarbeidet HelseNord-UiTø til juni 2005
- Medlem av forskningsutvalget, Det Medisinske Fakultet, UiTø

Claus Klingenberg

- Leder av eksamenskommisjonen for Med 400 for eksamen vår/høst 2004
- Medlem av faglig råd Senter for internasjonal Helse UNN/UiTø

1.10 Representasjon i organer utenom Universitetet

Lauritz Bredrup Dahl

- Medlem av Faggruppe for svangerskap, fødsel, nyfødtpperiode og pediatri i det regionale helse og sosialutvalg. Regional helseplan region 5.

John Rønning

- Arbeidsgruppe i regi av Sosial og helsedirektoratet som skal anbefale oppfølging av premature barn.

Trond Flægstad

- Medlem av leukemiutvalget og det vitenskapelige utvalg, NOPHO
- Leder, interessegruppen for infeksjonssykdommer, Norsk Barnelegeforening til juni 2005
- Medlem av komite for bedømmelse av professorat ved Umeå Universitet
- Medlem av doktorgradskomite ved Universitetet i Oslo.
- Medlem av forskningsutvalget, Den Norske Lægeforening
- Leder av Norsk Barneleukemigruppe

Claus Klingenberg

- Medlem av Kvalitetsutvalget, Norsk barnelegeforening
- Medlem av Subgruppen for nyfødtdmedisin, Norsk barnelegeforening
- Medlem i styringsgruppen for Veileder i generell pediatri i regi av Norsk Barnelegeforening
- Medlem av "Fagrådet for Den norske mor og barn undersøkelsen"

Tore Stokland

- Leder faggruppe for CNS-svulster, NOPHO

Ellen Nordal

- Nasjonal Referansegruppe for NAKBUR (Nasjonalt Kompetansesenter for barne og ungdomsreumatologi)
- Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology

2. UNDERVISNING

Hovedtyngden av undervisningen i barnesykdommer ligger i Livsløpskurset som er på høsten 4. året og i stadium IV i 6. året. Studentenes evaluering av undervisningen har vært til dels meget tilfredsstillende. Spesielt har studentpoliklinikken også i 2005 fungert godt.

Som tidligere gir barneavdelingen undervisning i medisin grunnfag på universitetet og dessuten på høgskolens utdanninger i sykepleie, fysioterapi, jordmorutdanning og helsesøsterutdanning.

Barneavdelingen arrangerte Legers videre- og etterutdanningskurset Praktisk pediatri. Avdelingens leger har undervist på en rekke forelesninger arrangert av Legers videre- og etterutdanning.

John Rønning har drevet utstrakt undervisning i kommune-Norge om tidlig kartlegging og intervensjon.