

Mor-og-barn-undersøkelsen skal gi nye svar

Sammendrag

De færreste alvorlige sykdommer kan forebygges. Hovedgrunnen er manglende kunnskap om årsakene. Den norske mor-og-barn-undersøkelsen (MoBa) er en befolkningsbasert kohortundersøkelse. Det ambisiøse målet er å forstå årsakskjedene bak sykdommer – ved å samle inn data for 100 000 barn allerede fra fosterlivet av. Det overordnede formålet er å nå frem til gode forebyggende tiltak. En slik datainnsamling gjør at mange eksponeringer og mange sykdommer kan undersøkes. Et stort antall leger i Norge er i kontakt med deltakerne. Hensikten med artikkelen er å gi en generell orientering om undersøkelsen og stimulere til økt utnyttelse av innsamlede data til forskning.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Per Magnus

per.magnus@fhi.no
Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Kjell Haug

Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen

Wenche Nystad

Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Rolv Skjærven

Divisjon for epidemiologi
Nasjonalt folkehelseinstitutt
og
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen

Den norske mor-og-barn-undersøkelsen (MoBa) er en kohortundersøkelse som nå gjennomføres som en nasjonal dugnad. For å finne årsakene til sykdommer ønsket vi å skape en norsk forskningsdatabank med informasjon av høy kvalitet om 100 000 barn og deres foreldre. Ved å følge foreldrene og

barna fremover i tid vil vi kunne lete etter de sentrale elementene i årsakskjedene bak komplekse sykdommer. Utfordringen i en kohortundersøkelse er å samle inn så mye og så variert eksponeringsinformasjon som mulig i tiden før klinisk sykdom er påvist, for så i neste runde fange inn flest mulig sykdomsutfall. Med eksponering menes alle mulige forhold som kan tenkes å være sykdomsårsak, inkludert personens egne arveanlegg. Per januar 2006 var mer enn 60 000 svangerskap inkludert. Hensikten med denne artikkelen er å gi en generell orientering om undersøkelsen og oppfordre interesserte forskere og klinikere til å ta del i forskningen.

Hvorfor en kohortundersøkelse?

Den beste måten å finne ut om en spesifikk eksponering kan være årsak til en spesifikk sykdom er å gjøre kontrollerte, randomiserte forsøk. Av etiske, praktiske og økonomiske årsaker er dette vanskelig i mange situasjoner. Den nest beste designen er kohortundersøkelsen, der man først samler inn data om mulige årsaksfaktorer, følger personene fremover i tid og så registrerer hvem som utvikler ulike sykdommer, men uten noen form for intervensjon. Ulempen i forhold til de eksperimentelle undersøkelsene er at man ikke har kontroll over forstyrrende faktorer (konfundere) som ikke lar seg måle i undersøkelsen, men som kan påvirke sykdomsrisikoen og samvarierer med eksponeringsfaktorene man er opptatt av å studere.

Men det er mange fordeler – den viktigste er at det er mulig å studere mange endepunkter og eksponeringer samtidig. For eksempel kan man beskrive alle de ulike helsekonsekvensene som kan knyttes til én eksponering. Eller omvendt – man kan beskrive en lang rekke eksponeringer samtidig for én og samme sykdom. Ved å ha et høyt antall deltakere vil resultatene bli pålitelige i statistisk forstand, også for relativt sjeldne sykdommer. Fordi undersøkelsen omfatter hele landet og rekrutteringen pågår i mange år (1999–2007), oppnås det stor variasjon i eksponeringene, som kan fanges opp gjennom spørreskjemaene eller ved analyser av biologisk materiale.

For de fleste komplekse sykdommer tenker man seg at tilstanden provoseres frem hos genetisk disponerte personer når de utsettes for bestemte miljøpåvirkninger i en spesiell periode. Man har bare i liten grad hatt datamaterialer der disse hypotesene har kunnet etterprøves. Det letes etter gener som er assosiert med sykdom, men til tross for

kartleggingen av det humane genom har det vært vanskelig å bekrefte mange av forskningsresultatene fra genetisk epidemiologi. Noe av dette kan trolig tilskrives at undersøkelsene har vært små, at de ikke har inneholdt informasjon om miljøfaktorer og at de har hatt en svakere familiedesign enn mor-og-barn-undersøkelsen.

I tillegg til årsaksforskning kan en kohort brukes til undersøkelser av det kliniske forløp av sykdom, til observerende studier av effekter av ulike behandlinger og helsetjenester og til mer grunnleggende undersøkelser av patogenese gjennom analyser av genekspressjon og proteinmønstre.

På forhånd er det ikke mulig å gjette seg til hva som er morgendagens faglige problemstillinger som dette datasettet skal betjene. Slik skiller protokollen for en generell kohortstudie seg mye fra en protokoll for eksperimentelle undersøkelser. Det kan heller ikke lages annet enn orienterende statistiske styrkeberegninger før man begynner. Med et utvalg på 100 000 vil man kunne belyse årsaker til de enkelte medfødte misdannelsene, som gjerne finnes hos omkring én av 1 000 fødte. For vanligere sykdommer betyr det at man kan dele opp materialet i undergrupper, for å se om det er kombinasjoner av spesifikke gener og miljøfaktorer som er sykdomsfremkallende.

Initiativtakerne til undersøkelsen og andre har imidlertid hatt en rekke spesifikke problemstillinger i tankene da studien ble planlagt. Dette har påvirket måten datainnsamlingen gjennomføres på, ikke minst valget av temaer i spørreskjemaene. I den lange utviklingsfasen har mange forskere kommet med innspill. Når er tiden inne for å høste av investeringene.



Hovedbudskap

- I den norske mor-og-barn-undersøkelsen (MoBa) skal man følge 100 000 barn fra fosterstadiet til voksen alder i forsøk på å finne årsaker til sykdom
- Det er samlet inn biologisk materiale fra mor, far og barn og opplysninger om eksponeringer og helseforhold fra spørreskjemaer og Medisinsk fødselsregister
- Norske forskere oppfordres til å gjennomføre delprosjekter med basis i undersøkelsen

Figur 1



Skjematisk oversikt over datainnsamlingen i den norske mor-og-barn-undersøkelsen (MoBa). Q1 er det første spørreskjemaet osv. Mer informasjon på www.fhi.no/morogbarn

Hvordan foregår datainnsamlingen?

I undersøkelsen spør vi gravide kvinner om de vil bidra til forskning gjennom å gi opplysninger om seg selv og sitt barn i spørreskjemaer og ved å stille biologisk materiale til rådighet. Fra 2000 er også deres partnere blitt spurt om de er villige til å delta. Det presiseres at deltakelsen er frivillig og at deltakerne kan trekke seg fra undersøkelsen uten nærmere begrunnelse hvis de senere skulle ønske det.

Potensielle deltakere får en invitasjon i posten før de skal til den rutinemessige

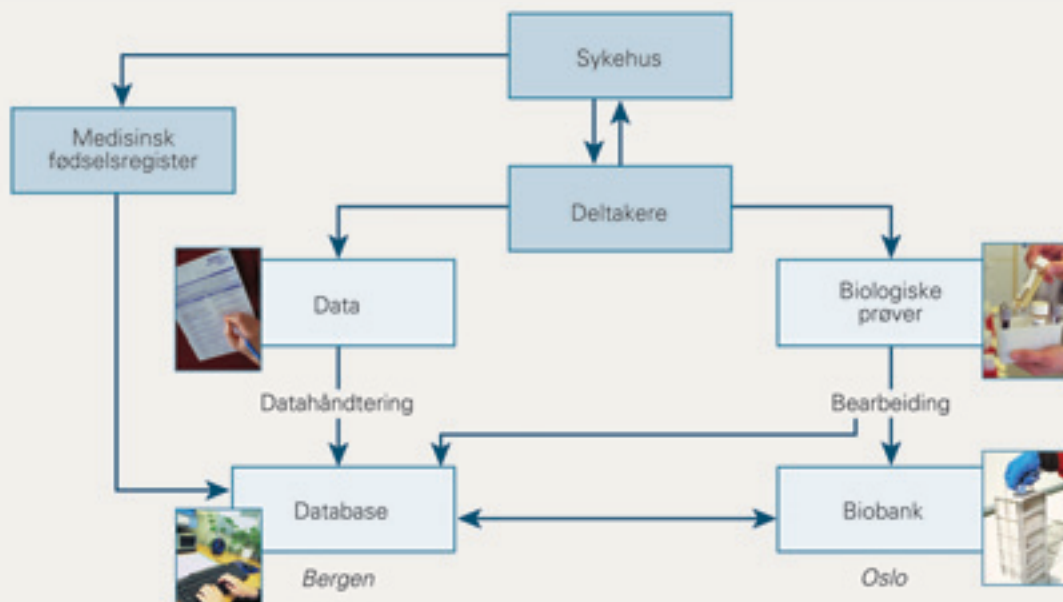
ultral lydundersøkelsen i uke 16–18 i svangerskapet. Litt over 40 % av de spurte har sagt at de vil være med. Når kvinnen deltar, gjør omtrent 80 % av partnerne det samme. Deltakelse innebærer at den kommende mor avgir en urinprøve og en blodprøve i uke 17 og en blodprøve etter fødselen (fig 1). Hun gir også tillatelse til at det tas en blodprøve fra navlestrengen. Videre skal tre spørreskjemaer besvares i løpet av svangerskapet og fire etter fødselen frem til barnet er sju år. Skriftlig gir kvinnen også tillatelse til at det kan hentes inn opplysninger fra helseregistre og fra sykehusene. For den kom-

mende far innebærer deltakelse at han avgir en blodprøve og svarer på et spørreskjema.

Målet for datainnsamlingen er å innhente informasjon fra 100 000 svangerskap, med så god kvalitet og så lite frafall som mulig. Mer enn 90 % av kvinnene har fylt ut skjemaene i svangerskapet, men deltakelsen blir lavere for skjemaene for barnet ved 18 måneders og tre års alder.

All informasjon blir lagret på en avidentifisert måte etter en grundig kvalitetssikring. Det biologiske materialet blir behandlet og fryst ned i avidentifisert form. Det er laget en egen database for å holde orden på alle hen-

Figur 2



Den norske mor-og-barn-undersøkelsen (MoBa). Skjematisk fremstilling av informasjonsflyten fra sykehus og deltakere til datamottaket i Bergen og biobanken i Oslo

dels for deltakerne, og en avansert relasjonsdatabase tar vare på alle data som kan utleveres til forskere (fig 2).

Undersøkelsen gjennomføres i samarbeid med landets sykehus. Det er inngått avtaler med alle sykehus med fødeavdelinger, med unntak av universitetsklinikkerne i Tromsø og ved Rikshospitalet. Avtalene innebærer at personale ved ultralydpoliklinikkerne, fødeavdelingene og de klinisk-kjemiske laboratoriene gjør en innsats i datainnsamlingen. I tillegg bidrar interesserte forskere ved sykehusene med delprosjekter.

Informasjonsmateriell og samtykkeerklæring har vært utformet i samarbeid med regional komité for medisinsk forskningsetikk og Datatilsynet. Sistnevnte har gitt en detaljert konsesjon til undersøkelsen. Mor og far har undertegnet hvert sitt samtykke. Når barnet er 15 år, skal det få informasjon om undersøkelsen, og barnet skal gi eget samtykke når det er 18 år. Samtykkeerklæringen fra foreldrene presiserer at biologisk materiale bare skal kunne benyttes til forskning i forbindelse med årsaker til sykdom. Man åpner for at laboratorieanalysene kan gjøres utenfor Norge. Ved bruk av biologisk materiale skal planene forelegges Datatilsynet og regional etisk komité. Når formålet inkluderer analyse av DNA, skal Datatilsynet gi egen konsesjon til det.

Hva er et delprosjekt?

Det er ønskelig at flere forskere tar del i undersøkelsen. Alle interesserte klinikere og forskere oppfordres til å melde sin interesse. Ingen har enerett til data, men man kan oppnå enerett til å utforske og publisere omkring en spesifikk problemstilling i en avgrenset tidsperiode. Folkehelseinstituttet har utarbeidet detaljerte retningslinjer for tilgang til data (1). Som det fremgår av retningslinjene må man sende inn en kort prosjektbeskrivelse der man avgrenser og spesifiserer problemstillingen så godt som mulig. Interesserte kan selv finne spørreskjemaene, og det vil bli laget en oversikt over de variabler som kan benyttes, slik at den enkelte forsker lettere kan orientere seg (1). Kvalitetssikrede filer fra spørreskjemaene er tilgjengelig. I løpet av 2006 vil det også være mulig å ta ut biologisk materiale til laboratorieanalyser. Det stilles strengere krav til bruk av biologisk materiale, som, i motsetning til spørreskjemadata, ikke kan utnyttes i ubegrenset grad. Det må på forhånd dokumenteres at laboratoriet som utfører analysene kan gjøre det ved bruk av mikrometoder med høy kvalitet, og det må foreligge styrkeberegninger. Alle analysedata skal returneres til den sentrale databasen etter bruk.

Faglig originalitet og kvalitet er de viktigste kriterier for å få tilgang til data. Hvis flere forskere eller forskergrupper er interessert i samme tema, vil man prøve å samordne interessene – enten ved at arbeidet gjennomføres av én sammenslått forskergruppe eller ved å fordele problemstillingene. Hvis dette

ikke går, faller valget på det kvalitativt beste prosjektet, eventuelt etter råd fra utenforstående eksperter.

For å stimulere til utnyttelse av dataene arrangeres åpne fagmøter om de forskjellige forskningstemaene. I 2005 ble det holdt møter om preeklampsi, overvekt, alkohol og fosterskader, cerebral parese og dødfødsler.

Biobanken

Det gjøres ingen rutinemessige analyser av det biologiske materialet. Alt fryses ned med tanke på senere pasient-kontroll-undersøkelser innen kohorten. Det betyr at når det har oppstått nok tilfeller av en bestemt sykdom til at årsakshypoteser kan etterprøves, trekkes det ut prøver fra personer med og personer uten sykdom. Skal det gjøres genotyping, er det mest fordelaktig å benytte prosjektets innebygde triadedesign (mor, far og barn).

DNA ekstraheres og konsentrasjonsinnesettes fra ferskt EDTA-blod. Fra navleveneblod tas det også et glass som inneholder RNAasehemmer. Dette fryses ned, og RNA vil senere bli ekstrahert ved behov. Plasma blir også isolert fra EDTA-blod. Urinprøve tas fra mor i forbindelse med ultralydundersøkelsen og er spesielt tiltenkt analyser av miljøgifter. Nærmere informasjon om biobankrutinene og instruksene for taking av biologisk materiale er tilgjengelig i protokollen (1).

Finansiering og internasjonalt samarbeid

Prosjektet er omfattende og kostbart. For 2006 er driftsutgiftene på omtrent 35 millioner kroner, som kommer i tillegg til Folkehelseinstituttets egne ressurser. En tredel dekkes av norske helsemyndigheter, det resterende er bevilgninger fra nasjonale og internasjonale forskningsfond, herunder National Institutes of Health i USA og EUs rammeprogram. Disse bevilgningene er knyttet til søknader som beslaglegger temaområder (f.eks. autisme) eller bestemte problemstillinger. Ett eksempel er sammenhengen mellom noen spesifikke miljøfaktorer og risikoen for allergiutvikling hos barnet. Bevilgningene gir en del bindinger for bruk av data. Det norske forskningsprogrammet for funksjonell genomforskning (FUGE) har bevilget midler til undersøkelsen som del av en teknologiplattform for humane biobanker.

Mor-og-barn-undersøkelsen ble fra starten planlagt sammen med en dansk søsterundersøkelse (2). Denne var bedre finansiert, og danskene gjennomførte rekrutteringen av gravide kvinner i perioden 1997–2002. Det er mange likheter mellom de to undersøkelsene, og for sjeldne sykdommer kan det være aktuelt å slå data sammen. For andre problemstillinger kan oppnådde resultater fra en av undersøkelsene etterprøves i den andre. Forskjellene mellom dem består blant annet i at danskene ikke inkluderte fedrene og de foretok en rekke intervjuer per telefon,

mens man her i landet benytter postale spørreskjemaer. Det er også en del forskjeller når det gjelder prosessering og oppbevaring av biologisk materiale (3).

Prosjektorganisasjon

Mor-og-barn-undersøkelsen ledes og drives av Nasjonalt folkehelseinstitutt, men springer ut av to forskningsmiljøer i Oslo og Bergen som i lang tid har arbeidet med problemstillinger knyttet til perinatal helse. Prosjektet har et bredt sammensatt fagråd. For at det skal være innsyn i beslutningsprosessene, vil søknader om tilgang til data også vurderes av personer som ikke er ansatt ved Folkehelseinstituttet.

Konklusjon

Det gjennomføres for tiden en omfattende datainnsamling der norske helsearbeidere og ikke minst de deltakende familier gjør en stor innsats. Vi er overbevist om at mor-og-barn-undersøkelsen vil være en viktig forskningsressurs for både norske og internasjonale forskere i mange år fremover. Tiden er inne til å utnytte dataene.

Manuskriptet ble godkjent 23.3. 2006.

Litteratur

1. www.fhi.no/morogbarn (3.5.2006).
2. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish National Birth Cohort – its background, structure and aim. *Scand J Publ Health* 2001; 29: 300–7.
3. www.bsmb.dk (3.5.2006).



“One of the first duties of the physician is to educate the masses not to take medicine.”

Sir William Osler