

Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2021

Område 1, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Sektionen för kvinnors och barns hälsa, Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Omslagsbild

Anna Ancher (1859–1935), En vaccination, målad i Skagen 1899. Olja på duk, höjd 73 cm x bredd 90 cm. Skagens Kunstmuseer. CC BY-SA.

I slutet av 1800-talet blev Skagen en samlingspunkt för danska och skandinaviska konstnärer. Anna Ancher, född Brøndum, var den enda av Skagenmålarna som var född och uppvuxen i samhället. Både hon och hennes make Michael Ancher blev kända och uppskattade konstnärer.

I Anna Anchers interiörer är ljuset och färgerna det viktiga. Hon var en kolorist som var inspirerad av impressionismen och hon bytte ofta oljefärg mot pastellkritor. "En vaccination" är visserligen en oljemålning men präglas av glada pastellfärger. Viktigt är också ljuset som faller in genom fönstren på de realistiskt fångade barnen, mammorna och den smittkoppsvaccinerande doktorn. Det var maken Michael Ancher som satt modell för doktorn.

Göran Wennergren

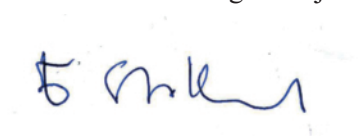
Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2021

Område 1, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sektionen för kvinnors och barns hälsa, Sahlgrenska akademien

Obstetrik och gynekologi samt Drottning Silvias barnsjukhus bildar tillsammans Område 1 inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Sedan ett par decennier redovisar Område 1 och Sektionen för kvinnors och barns hälsa (som en del av Institutionen för Kliniska Vetenskaper vid Göteborgs Universitet) årligen gemensamt aktuell forskning i en särskild katalog eller forskningsbokslut som i denna årgång omfattar publikationer utgivna under 2021. Syftet med forskningsbokslutet är att samla information om forskningsprojekt som bedrivs så att alla som arbetar vid sjukhuset, Västra Götalandsregionen och vid Sahlgrenska akademien, men också forskare vid övriga universitetssjukhus liksom en större allmänhet, lätt kan få en bild av pågående forskning. Det är angeläget att tillvarata och engagera alla yrkeskategorier av medarbetare i sjukvården som önskar vara involverade i forskning, utveckling och implementeringsarbete. Som framgår av redovisningen bedrivs klinisk forskning av skiftande slag med internationell klass. Området bedriver stora provningar för att utvärdera nya behandlingar av alltifrån folksjukdomar till ovanliga diagnoser. På barnsidan växer det kliniska provningscentrum som sedan knappt ett decennium består med infrastruktur för provningar. Vi har flera nationella kvalitetsregister som leds av våra medarbetare och består vid öppna jämförelser.

Området fortsätter ha utmaningar vad gäller resursutnyttjande, vilket sätter på prov både vård och kvalitetssäkring. Infektionsutbrott såsom mässlingen, COVID19 och RS leder alltid till enorma påfrestningar, men även vardagliga bestyr såsom bemanningssvårigheter, ökande födsletal, nationella prioriteringsarbetet, omflyttning av öppenvården närmare hemmet, snabbare hemgång och mer egenvård - allt detta utmanar gamla hjulspår. Detta kräver i än högre grad samverkan mellan sjukvård och akademi. Här har vi möjlighet till nytänkande, att med skärpa omdana vårdprocesser och likväl öka patientsäkerhet samt patientnöjdhet. Vetenskapligt grundad kunskap behöver komma till patientnytta och på ett mer målmedvetet sätt integreras i vårdvardagen för att bidra till framtagande av evidensbaserade vårdprocesser.

Kvinnosjukvård & Drottning
Silvias barn och ungdomssjukhus



Eira Stokland
t f Områdeschef

Sektionen för kvinnors
och barns hälsa



Jovanna Dahlgren
Sektionschef

I samarbete med professor Göran Wennergren.

Klinisk forskning 2021, Innehåll

Innehåll

Licentiat, disputerade och nya docenter, lektorer, nya professorer	13
Disputerade 2021	13
Nyutnämnda docenter 2021	14
Nyutnämnda professorer 2021	14

AnOplva neonatal barn

Albert Gyllencreutz Castellheim

I. Akut njursvikt och andra organskador i samband med öppen hjärtkirurgi hos spädbarn med medfödda hjärtfel	15
II. Barnhjärtstopp utanför sjukhus	16
III. Riskfaktorer för oönskade utfall hos barn med Fallots tetrad; ett svenskt registerepidemiologiskt projekt	17

Anders Elfvin

Neonatal sepsis och nekrotiserande enterokolit –från tidig inflammation och dysbios till tarmsvikt och osteopeni	21
--	----

Birgitta Romlin

Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac patients	25
--	----

Karin Sävman

Hur påverkas den omogna hjärnan av inflammation – innan och efter födelsen?	29
---	----

Barncancercentrum

Jonas Abrahamsson

I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och cytostatika- terapi samt reducera biverkningar vid akut barnleukemi	33
II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplantat efter stamcellstransplantation hos barn	35

Martin Dalin

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer	37
---	----

Jenny Kindblom

Epidemiologiska studier av BMI under uppväxten och risken för sjukdomar och död i vuxen ålder	39
---	----

Birgitta Lannering

The role of epigenetics in the diagnosis and monitoring of treatment response in pediatric brain tumors	41
Cancer in Children Born after artificial insemination	41

Karin Mellgren

Nya behandlingsmetoder vid Non Hodgkinlymfom och stamcellstransplantation hos barn och ungdomar med syfte att förbättra överlevnad och minska behandlingsrelaterade sena biverkningar	43
I. Utveckling av nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkinlymfom	43
II. Immunförsvarets betydelse för förekomst av posttransplantationslymfom efter hjärttransplantation	43
III. Studier av immunologisk rekonstitution efter stamcellstransplantation och efter behandling av cancer hos barn.	44
IV. Studier av olika organsystem efter allogen stamcellstransplantation och behandling för cancer	44

Barnhjärtcentrum

Ewa-Lena Bratt

1. STEPSTONES (Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions) – medfödda hjärtfel	47
2. Stepstones – implement	47
3. Digi-Stepstones	48
4. Faktorer av betydelse för kontinuerlig uppföljning av unga med långvariga sjukdomstillstånd. Adole7C- projektet (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions)	48

Frida Dangardt

Kardiovaskulär hälsa hos barn med kroniska sjukdomar	51
CHIC –D (Cardiovascular Health In Children with type 1 – Diabetes)	52
CHIC-J (Cardiovascular Health in Children with Juvenil Idiopathic Arthritis)	52
Kardiovaskulär hälsa hos barn med kronisk njursjukdom och njurtransplantation	52
Uni♥Ped - Lungcirkulationen hos barn med enkammarhjärta - Funktionella undersökningar av hjärta, kärl, lymfa och lever med nya magnetkamerametoder	52
Neonatal diagnostik med ultrahögfrekvent ultraljud (UHFUS)	53

Britt-Marie Ekman-Joelsson

I. Identifiering av riskfaktorer för uppkomst av post-transplantationslymfom (PTLD) efter hjärttransplantation hos barn	55
II. Uppföljning av barn och vuxna födda med ett ovanligt hjärtfel (pulmonalisatresi och intakt kammarseptum – PA-IVS)	55
III. Undersökning av faktorer som påverkar lung-cirkulationen hos barn och ungdomar med endast en fungerande hjärtkammare	56
IV. Utvärdera risk för allvarig Covid 19 infektion hos patienter opererade för medfött hjärtfel under barn och ungdomsåren	56

Mats Mellander

1. Sen upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda. En nationell populationsbaserad studie	59
2. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenos	59
3. Resultat av varierande indikationer för kirurgisk ductuslutning hos extremt underburna barn. En jämförelse mellan två universitetssjukhus i Sverige	59

Jan Sunnegårdh

I. Diagnostik och behandling av medfödda hjärtfel och andra hjärtsjukdomar hos barn och ungdomar, samt intellektuell utveckling, kognition och fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	61
II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation	62
III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	62

Håkan Wåhlander

I. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel	65
II. Natriuretiska peptider och hjärtminutvolymismätning för värdering av hemodynamisk påverkan efter hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin på barn	66
III. Hjärttransplantation på barn – En långtidsuppföljning	66

Ingegerd Östman-Smith

Improved detection and treatment of heart disease in childhood	69
I. Early diagnosis of life-threatening congenital heart disease	69
II. Heart muscle disorders	70
III. Creation of a Swedish National Registry for Paediatric Cardiomyopathies	73
IV. Evaluation of the ECG-risk score in the screening of athletes	73
V. Risk-assessment in hypertrophic cardiomyopathy associated with Noonan's syndrome and other RASopathies, and evaluation of cardiac effects of growth hormone therapy in Noonan patients	73

Kirurgi barn

Kate Abrahamsson

Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck	75
I. Livskvalitetsstudier av ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck i relation till neurogen blås- och tarmfunktionsstörning	75
II. Kliniska studier av esofagusatresi	76
III. Gastroschisis	77

Michaela Dellenmark Blom

Hälsorelaterad livskvalitet och psykosocial hälsa vid gastro-intestinala och uro-genitala barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier	79
Esofagusatresi	79
VACTERL	80
Blåsexstrofi-epispadi-komplexet	80
Höggradig urinvägsreflux som spädbarn	80

Sofia Sjöström

I. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn	83
II. Uppföljning av Svenska Spädbarnsrefluxstudien – Långtidseffekt av endoskopisk injektion jämfört med antibiotikabehandling vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn	84
III. Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn – föräldrars upplevelser av barnets sjuklighet, utredning och behandling	84
IV. Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun	85
VI. Blåsdysfunktion och dyskoordination vid miktation hos för övrigt friska barn – kan EMG-registrering vid flödesmätning förbättra diagnostik och styra behandling	85

Medicin barn

Kerstin Albertsson-Wikland

Tillväxt hos barn, en markör för hälsa och sjukdom. Matematisk modellering för att analysera tillväxtmönster, bakomliggande hormonella regleringsmekanismer och sen-effekter, syftande till prevention, diagnos och individualiserad behandling av barn	87
Growth in children, a marker of health & morbidity; Mathematic modelling of growth patterns,	

underlying hormonal mechanisms and late consequences	87
<i>Carina Ankarberg Lindgren</i>	
Könssteroiders sekretionsmönster – Koppling till födelsevikt, tidig pubertet och kort slutlängd	91
I. Intrauterina och perinatale faktorer och koppling till könssteroider	91
II. Flickor med prematur thelarche	92
III. Kopplingen mellan IGF-1 och östradiol-nivåer under GH-behandling	92
<i>Stefan Berg</i>	
Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland	93
<i>Malin Berghammer</i>	
1) Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla ett digitalt bildstöd	95
2) Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet	95
3) Mentorskap för sjuksköterskor	96
<i>Per Brandström</i>	
Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	99
<i>Jovanna Dahlgren</i>	
I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning	101
II. Prevention barnfetma (PBF)	102
III. Behandling av barnfetma	102
IV. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn	102
<i>Olov Ekwall</i>	
Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling	105
<i>Anders Fasth</i>	
Barns immunologiska sjukdomar med särskilt fokus på autoinflammation, primära immundefekter och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet	107
Barnreumatologi	107
Autoinflammatoriska sjukdomar	108
Primära immundefekter	108
Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome	108
<i>Gun Forsander</i>	
Bättre Diabetes Diagnos (BDD)	111
AIDIT	111
AIDIT-QS	112
Diabetes Ketoacidosis, DKA	112
SweBoneDiab	112
CHIC-D, Studie på kärhläsa hos barn med Typ1-diabetes	112
NMR as a method to evaluate the quality of insulin analogues- concentration, variation and content of adding products	113
SWEET Study	113
ASSET (AI for Sustainable Prevention of Autoimmunity in the Society)	113

Margaretha Jenholt Nolbris

Stödja barn/ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd (LST) med e-hälsa med hjälp av digital plattform.	115
---	-----

Anders Lindblad

N2-utsköljning vid uppföljning av cystisk fibros - genomförbarhet och nytta av förfinad lungfunktionsmätning	117
--	-----

Karl Mårild

Risikfaktorer och följsjukdomar vid celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom – ny kunskap genom klinisk epidemiologi	119
PREVENT-IBD: En nordisk födelsekohort	119
Serological Identification of Celiac disease in Kids (SICK; PI=Karl Mårild)	120

Robert Saalman

1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade patienter	121
2. Studie av eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn	121
3. Studier av pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom – aspekter på extraintestinala manifestationer, munflora och immunreaktivitet	121

Diana Swolin-Eide

Translationella studier kring skelettutveckling under barn och ungdomsåren	125
I. Studie av benmassan hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling	125
II. Tvärsnittsstudie av ungdomar med typ-1 diabetes avseende benmassan och kroppssammansättning	125
III. Longitudinell uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt, rakit, frakturer och bentäthet	125
IV. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar	126

Göran Wennergren

Påverkbara riskfaktorer för astma och allergi hos Västra Götalands Barn födda 2003 och 2018	127
Modifiable risk factors for asthma and allergy in Children of Western Sweden born 2003 and 2018	128

Neurologi, Psykiatri, Rehabilitering

Eva Billstedt

Psykisk hälsa vid 22q11-deletionssyndromet från barndom till vuxenålder: en prospektiv longitudinell studie	131
Mental Health in 22q11.2 Deletion Syndrome from Childhood to Adult age: A Prospective Longitudinal Study of 90 Individuals	131

Margret Buchholz

Dart	133
IN LIFE	133

Niklas Darin

Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar	135
---	-----

Christopher Gillberg

Autism, och annan ESSENCE-problematik - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial	
--	--

anpassning, behandling och prognos	139
Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics, neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome	139
<i>Nouchine Hadjikhani</i>	
Utvärdering av en molekylärpatologisk teori av autismspektrumstörningar	143
Testing a unifying molecular pathology theory for autism spectrum disorder	143
<i>Maria Hafström</i>	
Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)	145
<i>Tove Hallböök</i>	
Epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall	147
<i>Kate Himmelmann</i>	
Den västsvenska CP-panoramastudien	149
<i>Ole Hultmann</i>	
Våld i nära relationer	153
<i>Gunilla Rejnö-Habte Selassie</i>	
Bedömning av cerebral lokalisation av språkfunktioner hos barn	155
<i>Colin Reilly</i>	
Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar	157
1. Utveckling av ett psykosocialt behandlingsprogram för barn med epilepsi och svårigheter med uppmärksamhet.	157
2. Föräldrars upplevelse av att ha ett barn med Spielmeier-Vogt och dess koppling till familjeresiliens	157
3. Förbättra övergången från barn till vuxenvården för ungdomar med epilepsi.	157
<i>Kalliopi Sofou</i>	
Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudier (Muskel-LIV)	159
Muscular dystrophies: Natural history and quality of life studies (Muskel-LIV)	160
<i>Gunilla Thunberg</i>	
KomLoss – Läsinlärning med digitala medier för elever i särskola och gymnasiesärskola som använder alternativ och kompletterande kommunikation (AKK)	161
<i>Mår Tulinius</i>	
Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar	163
Gynekologi och reproduktionsmedicin	
<i>Christina Bergh</i>	
Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet	165
<i>Mats Brännström</i>	
Livmodertransplantation och bioengineered livmoder	169

Pernilla Dahm-Kähler

Utveckling och Utvärdering av Gynekologisk Tumörkirurgi	171
---	-----

Ian Milsom

Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa	175
Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health	176

Verena Sengpiel

Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall	179
1) OPTION– att påbörja igångsättning av förlossningen hemma – är det ett säkert alternativ för mor och barn?	179
2) COPE – Covid-19 under graviditet och tidig barndom (www.copestudien.se)	179
3) GOTS – Gothenburg triage system	179
4) HPV infektion och graviditetutfall	179
5) CDC4G studien	180
6) PregDem studien	180

Annika Strandell

Pregnancy of unknown location (PUL) – en randomiserad studie för att prediktera högrisk graviditeter	183
Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA)	183
SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)	184
Kirurgisk behandling av apikal prolaps	184

Karin Sundfeldt

New methods to lower mortality in epithelial ovarian cancer; studies on ovarian tumorbiology and new biological markers for early stage ovarian cancer	187
--	-----

Obstetrik

Marie Berg

Främja normal fysiologiskt barnafödande med en positiv upplevelse, samt vid komplicerade tillstånd främja optimal hälsa	189
---	-----

Lina Bergman

Preeklampsi: En translationell approach	191
---	-----

Helen Elden

Reproduktiv och perinatal hälsa	195
Prediktorer och konsekvenser av långvarig graviditetsrelaterad bäckensmärt: en longitudinell uppföljningsstudie	195
Konsekvenser på neonatal mortalitet och morbiditet och hälsoekonomi av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 - en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie.	196
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 förlossning i graviditetsvecka 41	196
Effekter av nyutvecklad madrass och kudde för nattlig bäckensmärt under graviditeten- en randomiserad kontrollerad cross-over studie	196
Graviditet och förlossning som en politisk process studeras i "Vänta barn studien"	196
Post pueral septisk symfysit	196

GO-PROVE projektet	197
<i>Henrik Hagberg</i>	
Perinatale hjärnskador	199
Perinatal Brain Injury	199
<i>Margareta Hellgren</i>	
Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas	203
I. Faktor XIII 's betydelse för blödning vid partus.	203
II. Jämförelse av antikoagulantiaeffekt av LMH bestämt med TEG respektive anti-F Xa aktivitet.	203
III. Uppföljningar trombosprofylax och behandling av tromboembolisk komplikationer under graviditet	203
IV. Trombocytfunktion vid habituellt abort behandlad med acetylsalicylsyra	203
V. Förekomst av och diagnostiska metoder vid lungemboli under graviditet	203
VI. Farmakokinetik av lågmolekylärt heparin (dalteparin) hos kvinnor med svår fetma och normalvikt, en jämförelse.	203
<i>Bo Jacobsson</i>	
Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika	205
Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics	206
<i>Ulla-Britt Wennerholm</i>	
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42	209
Radiologi och klinisk fysiologi barn	
<i>Hanna Hebelka</i>	
Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non- invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population	213
<i>Charlotte de Lange</i>	
Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease-Improving the assessment, monitoring and prediction in children	215

Disputerade 2021

Verksamhet AnOpIva neonatal barn

Margrét Johansson Guðjónsdóttir, disputation 10 september 2021
Neonatal invasive infections with focus on Group B streptococci

Verksamhet Barncancercentrum

Aron Onerup, disputation 12 mars 2021
The role of physical activity for recovery after surgical procedures

Jimmy Célin, disputation 21 maj 2021
Childhood overweight and pubertal timing as predictors of adult cancer in men

Verksamhet Barnhjärtcentrum

Mariela Acuna Mora, disputation 15 januari 2021
Patient empowerment during the transition to adulthood in young persons with chronic conditions

Verksamhet Kirurgi barn

Magdalena Vu Minh Arnell, disputation 4 februari 2021
Neurogenic bladder and bowel dysfunction - incontinence and life situation in adolescents and adults with spina bifida

Verksamhet Medicin barn

Vignir Sigurdsson, disputation 6 maj 2021
Young adults with childhood-onset inflammatory bowel disease - aspects of bone mineral density, body composition and physical exercise

Anna Hicke-Roberts, disputation 8 oktober 2021
Changes in prevalence of asthma and allergy in Swedish school children over almost three decades and factors reducing risk of allergy.

Kjersti Kvernebo Sunnergren, disputation 12 november 2021
Sex steroid secretion during childhood in males - with focus on prematurity, birth size, and growth patterns

Verksamhet Gynekologi och reproduktionsmedicin

Maria Forslund, disputation 15 januari 2021
Polycystic ovary syndrome in a lifetime perspective

Emilia Alfonzo Rodriguez, disputation 16 april 2021
Cervical and vaginal cancer, aspects on risk factors, prevention and treatment

Arvind Manikantan Padma, disputation 26 mars 2021

Tissue engineering for novel female infertility treatments: studies on small and large animal models

Anna Lindfors, disputation 7 maj 2021

Robotic Surgery for Endometrial Cancer

Ahmed Baker Alshaikh, disputation 18 juni 2021

Principles of scaffold generation for bioengineering of the ovary and uterus: a study focusing on decellularization

Snorri Einarsson, disputation 17 november 2021

Obesity, weight reduction treatment and IVF

Verksamhet Obstetrik

Mårten Alkmark, disputation 12 mars 2021

Management of late term pregnancy

Dominika Modzelewska, disputation 21 maj 2021

Methodological considerations in epidemiological studies in perinatal medicine

Nyutnämnda docenter 2021

Verksamhet Kardiologi

Britt-Marie Ekman-Joelsson, docent i pediatrik (21-04-28)

Verksamhet Barnkirurgi

Michaela Dellenmark-Blom (21-12-15)

Verksamhet Medicin barn

Per Wekell, docent i pediatrik (21-05-14)

Per Brandström, docent i pediatrik (2021-05-21)

Verksamhet NPH

Colin Reilly, docent i pediatrik (21-01-29)

Kalliopi Sofou, docent i pediatrik (21-12-15)

Verksamhet Gynekologi och reproduktion samt Obstetrik

Lina Bergman, docent i obstetrik och gynekologi (21-05-14)

Nyutnämnda professorer 2021

Xiaoyang Wang, professor i perinatal och reproduktiv hälsa

Diana Swolin-Eide, professor i pediatrik

Huvudman

Albert Gyllencreutz
Castellheim
albert.castellheim@gu.se

Medarbetare

Elin Thorlacius
Sven-Erik Ricksten
Håkan Wåhlander
Tiina Ojala
Mats Synnergren
Birgitta Romlin
Juho Keski-Nisula
Maria Vistnes
Hannah Fovaeus
Johanna Persson
Zacharias Mandalenakis
Araz Rawshani
Johan Herlitz

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Göteborgs Läkaresällskap
Vetenskapsrådet

**I. Akut njursvikt och andra organskador i samband med öppen
hjärtkirurgi hos spädbarn med medfödda hjärtfel**

Studiens övergripande mål är att utvärdera om behandling med Levosimendan i stället för Milrinone kan minska risken för akut njurskada hos spädbarn som genomgår öppen hjärtkirurgi för sina medfödda hjärtfel, samt att jämföra de två läkemedlens effekt på hjärtfunktionen hos denna patientgrupp.

Följande specifika mål ingår i projektet:

1. Utvärdera om Levosimendan har njurskyddande effekt jämfört med Milrinone efter öppen hjärtkirurgi
2. Studera om Levosimendan är mer effektivt än Milrinone i att upprätthålla hjärtfunktionen efter öppen hjärtkirurgi
3. Identifiera riskfaktorer för utveckling av akut njurskada i samband med öppen hjärtkirurgi hos spädbarn
4. Mätning av inflammations- och hjärtskademarkörer hos spädbarn efter genomgången hjärtkirurgi; är Levosimendan hjärtskyddande jämfört med Milrinone
5. Läkemedelskoncentrationer för Levosimendan och Milrinone hos spädbarn

Spädbarn är speciellt känsliga för att drabbas av organskador eftersom deras organ inte är färdigutvecklade. De huvudmekanismerna bakom organskador i samband med öppen hjärtkirurgi är lågt hjärtminutvolum och blodtryck under och efter operationen samt den inflammatoriska reaktion som orsakas av hjärtkirurgin och av hjärt-lungmaskinen som används under operationen. Akut njurskada förekommer hos upp till 30–50% av barn som genomgår öppen hjärtkirurgi och är förknippad med ökad dödlighet, förlängd tid i respirator och därmed förlängd tid på intensivvårdsavdelningen. Efter hjärtoperationen behöver hjärtat hjärtförstärkande läkemedelsbehandling, för att upprätthålla tillräckligt blodflöde till kroppen. I studien får patienterna hjärtförstärkande läkemedel, antingen Milrinone eller Levosimendan. Levosimendan har tidigare påvisats förbättra blodflödet och njurfunktionen efter hjärtkirurgi hos vuxna, men läkemedlets njurskyddande effekt har inte utvärderats hos barn. Jämförelse av läkemedlets effekt hos spädbarn saknas också, inte minst vad gäller hjärtskyddande effekten och läkemedlets koncentrationer i blodet efter administration.

Projektet är en randomiserad dubbel-blind studie som pågått i barnhjärtcentra i Göteborg och Helsingfors under 2014-2017. Totalt har 70 patienter inkluderats där hälften av patienterna fått Levosimendan och hälften Milrinone. Under studietiden registrerade vi hos dessa patienter kliniska och biokemiska parametrar, samt tog blodprover för biomarkörer och genomförde standardiserade ultraljudsundersökningar.

Projektets första artikel har skickats till tidskriften *Pediatric Critical Care Medicine* och revisionen av manuskriptet pågår. Denna artikel handlar om studiens primära utfall, det vill säga om det finns skillnad mellan Levosimendan och Milrinone vad gäller förekomsten av AKI hos spädbarn som genomgår hjärtkirurgi för korrektion av sina hjärtfel (kammarseptumdefekt, förmak-kammar-septumdefekt, eller Fallot missbildning). Samtidigt pågår manusskrivning för projektets andra och tredje artiklar. Andra artikel handlar om ultraljudsfynden med fokus på vänster kammarens globala strain. I tredje artikel kommer vi redovisa de faktorer som predikerar förekomsten av AKI hos barn efter hjärtkirurgi.

Projektet är unik i sitt slag på grund av följande faktorer:

1. är en läkemedelsstudie som undersöker effekten och säkerheten av ett oregistrerat läkemedel (Levosimendan) hos svårt sjuka och sårbara spädbarn med medfödd hjärtsjukdom.
2. har en robust design (prospektiv, randomiserad, dubbelblind, med aktiv substans som kontroll) som utförts i två nordiska pediatrika hjärtkirurgiska centra.
3. är ett universitetsledd projekt, det vill säga initierats av Göteborgs universitet och inte av ett läkemedelsföretag.
4. är ett komplext projekt och består av flera delstudier med flera sekundära utfall inklusive hjärtfunktion, inflammatoriska och hjärtskadebiomarkörer, neurobiomarkörer, samt farmakokinetiken av studiens två läkemedel.
5. har hög datakvalitet med elektronisk Case Report File och kontinuerlig revision som utförts av en extern studiemonitor. Studiens statistiska analyser är också av hög kvalitet med utarbetning av Statistical Analyzes Protocol och Clean File-dokument innan starten av dataanalyser samt involvering av professionella statistiker.
6. är ett tvärvetenskapligt samarbete mellan flera olika specialiteter inklusive barnanestesi och intensivvård, barnkardiologi, barnhjärtkirurgi, klinisk farmakologi samt vuxen kardiologi och biomarköranalys laboratorium i Norge.

II. Barnhjärtstopp utanför sjukhus

Barn-Hjärtstopp Utanför Sjukhus (B-HUS) är betydligt ovanligare än hjärtstopp bland vuxna men ger fler förlorade levnadsår och drabbar mycket hårt alla i barnets omgivning. Internationell litteratur rapporterar en B-HUS incidens upp till 8/100 000 person-år där två tredjedelar av fallen inträffar hos barn yngre än 18 månader. Överlevnaden är högst hos nyfödda och ungdomar (25% respektive 17,3%). Enligt dessa rapporter orsakas 20% av B-HUS fallen av trauma, 10% av kroniska sjukdomar, och 6% av lunginflammation. I cirka 45% av fallen är orsaken okänd (inklusive plötslig spädbarnsdöd). Överlevnad till utskrivning från sjukhus är 6 - 27% men det har också rapporterats betydligt sämre total överlevnad (cirka 4%) hos t. ex. icke-drunkningsfall. Av de som överlever drabbas cirka 50% - 75% av måttliga till svåra neurologiska skador. Det finns knapphändiga data om B-HUS orsaker hos de patienter som inte överlever. Hos de som överlever påverkas överlevnaden och det neuropsykiatriska utfallet av flera faktorer, exempelvis barnets komorbiditeter, geografiska regioner där B-HUS inträffar, typ av sjukhus dit barnet transporteras till, socioekonomiska status hos föräldrar och slutligen närvaro/frånvaro av trauma.

Tidig kontakt med SOS alarm och tidig hjärtlungräddning (HLR) ökar överlevnaden, speciellt den HLR som utförs av personer som bevittnar hjärtstoppet det vill säga bystander-HLR. Det är viktigt att bystander-HLR är av god kvalitet, likaså att ambulanspersonalen fortsätter med högkvalitativ hjärtlungräddning. Överlevnaden ökar också av tidig defibrillering då den är indicerat (ventrikelflimmer och ventrikeltakykardi). Ventrikelflimmer och pulslös ventrikeltakykardi förekommer hos cirka 10% av B-HUS, och har en bättre prognos jämfört med asystoli eller pulslös elektrisk aktivitet. Barn med medfött hjärtfel som genomgått hjärtkirurgi är en speciell grupp där incidensen av B-HUS inte är helt klarlagd. Läkare och forskare tror att denna grupp är överrepresenterad i B-HUS. Data från Sverige saknas, men en relativt ny norsk rapport från 2017 visade att incidensen i denna grupp är jämförbar med incidensen i den generella populationen. Trots generellt bristfällig evidens för HLR-riktlinjer till barn, vet vi att utbildning är en nyckelfaktor för lyckad barn-HLR. Det är också allmänt accepterat att högkvalitativa bröstkompressioner (med korrekt teknik och minimalt avbrott) tillsammans med omedelbar säkerställande av luftvägar och ventilering är nyckelfaktorer för högkvalitativ barn-HLR. Det finns en del evidens om att bystander-HLR är en viktig initial intervention, men vi saknar kunskap om effektiviteten av föräldrarnas HLR-utbildning.

De barn som överlever B-HUS till sjukhus utvecklar ofta organskador, som cerebral skada och akut njurskada. Dessa organskador och strategier för att behandla har stor betydelse för överlevnaden och graden av bestående neurologiska skador. Av etiska skäl är randomiserade kontrollerade studier omöjliga vid B-HUS. I en sådan situation framstår kvalitetsregister innehållande högkvalitetsdata som en ovärderlig informationskälla. I Sverige finns ett unikt nationellt kvalitetsregister på hjärtstopp det vill säga Svenska Hjärt-Lungräddningsregistret (Swedish Registry of Cardiopulmonary Resuscitation [SRCR]). SRCR ger oss utomordentligt goda förutsättningar för att belysa kliniskt viktiga frågeställningar. I SRCR registreras både hjärtstopp på och utanför sjukhus för såväl vuxna som barn med en nationell täckningsgrad som närmar sig 100%. Nu har vi startat ett forskningsprogram om B-HUS i Sverige. Vi vill förebygga B-HUS, kartlägga faktorer som påverkar överlevnaden och identifiera barn som löper större risk för sämre utfall. SRCR utgör fundamentet i vårt forskningsprogram. Med hjälp av SRCR vill vi skaffa bättre förståelse för det kliniska förloppet och därigenom identifiera påverkbara faktorer för att kunna utveckla bättre interventionsstrategier. Liknande arbete har tidigare gjorts på ett systematiskt sätt för hjärtstopp bland vuxna. Vårt projekt har stor potential för att komma till direkt klinisk och vetenskaplig nytta.

SRCR har funnits sedan 1991 men hittills har ingen forskargrupp fokuserat på B-HUS som huvudforskningsämne. I Sverige saknar vi samlad B-HUS kunskap om incidens (total och åldersstratifierad), riskgrupper, överlevnad till sjukhus och till utskrivning, andel bevitnade och obevitnade fall och vem som först startar HLR. Likaså saknar vi kunskap om detaljerna i det praktiska utförandet av HLR, hjärtrytm under transport till sjukhus, åtgärder innan och under transport till sjukhus, samt effekten av de kritiska tiderna det vill säga tid till akutlarm, tid från larm till ambulansankomst, insattid på plats och transporttid till sjukhus. Vidare behöver vi kunskap om effekten av glesbygd/tätort, effekten av universitetssjukhus/ icke-universitetssjukhus, effekten av behandling på barnsjukhus/icke- barnsjukhus, vanligaste organskador och hur de behandlas på sjukhus, effekten av arbetstider (veckodag/ helg, normal arbetstid/jourtid), andel mortalitet (innan ankomst till sjukhus och på sjukhus), orsaker till dödsfall på sjukhus, långtidsmortalitet (en månad, ett och fem år efter utskrivning) samt långtidsmorbiditet (neuropsykiatriska symptom och skolprestation). Vi avser använda SRCR för att studera forskningsfrågor som normalt kräver en RCT.

Vi har följande huvudfrågeställningar i vårt forskningsprogram:

1. Vilka är de viktigaste faktorerna för överlevnad efter B-HUS (survival predictors)?
2. Hur har dessa faktorer påverkat överlevnaden över tid efter B-HUS (survival trends)?
3. Finns det specifika patientgrupper som särskiljer sig i dessa avseenden (risk groups)?
4. Hur ser sambandet ut (inklusive interaktioner) mellan modifierbara faktorer med överlevnaden (improving survival)?
5. Hur kan vi bilda ett digitalt och tillgängligt beslutsstödsystem för sjukvården (digital decision-making support system)?

Projektets omedelbara mål är att öka kunskapen om hjärtstopp hos barn och därigenom öka kvaliteten i barn-HLR. Det finala målet är att utveckla, validera och publicera ett webbaserat beslutsstöd som vårdgivare kan använda för prognostisering. Ett liknande verktyg för hjärtstopp hos vuxna har utvecklats av medsökande Araz Rawshani och redan implementerats (<https://hlrlive.it.gu.se>). I föreliggande forskningsprogram kommer vi att applicera sofistikerade statistiska metoder på SRCR data för att studera sambandet mellan olika exponeringar och överlevnad vid B-HUS. Dessa metoder har förfinats avsevärt på senare år, speciellt med modern machine learning som utmanar traditionella statistiska metoder speciellt där datamängden är omfattande, som vid SRCR med ungefär 130 000 registrerade hjärtstopp.

III. Riskfaktorer för oönskade utfall hos barn med Fallots tetrad; ett svenskt registerepidemiologiskt projekt

Bakgrund

Fallots tetrad (Tetralogy of Fallot, ToF) är ett komplext hjärtfel och ett av de vanligaste medfödda hjärtfelen med en incidens på ca 3,3 per 10 000 levande födda i Sverige. ToF består fyra missbildningar: kammarseptumdefekt, överridande aorta, hypertrofi av högerkammaren och utflödesobstruktion av högerkammaren. Symtombilden vid ToF varierar mycket och beror till stor del på graden av utflödesobstruktion. Ökad obstruktion ger minskad pulmonell genomblödning och således försämrad

syresättning vilket leder till cyanos (cyanos = blåaktig missfärgning av hud och slemhinnorna). Behandlingen av Fallots tetrad är kirurgisk och den första fullständiga korrigeringen utfördes redan 1954. Den korrigerande kirurgin utförs oftast vid 3–6 månaders ålder och riktar in sig på korrektion av utflödesobstruktionen samt slutning av kammarseptumdefekten. Det finns mycket data internationellt på korttidsöverlevnad efter korrigerande kirurgi, men data på stora kohorter med utfall över lång tid (både mortalitet och olika morbiditetsmått (så som ex högerkammardysfunktion, behov av byte av pulmonalisklaffen eller ventrikulära arytmier) är mer sällsynt.

Syfte

Det övergripande målet med vårt projekt är att genom registerstudier kartlägga den svenska populationen av individer med Fallots tetrad och genom utfallsanalyser undersöka vilka kort- och långtidsutfall som är viktiga i denna grupp samt hur dessa har förändrats över tid. Genom identifiering av olika riskfaktorer för flera långtidsutfall vill vi bidra med kunskap för att kunna förbättra vården av barn och vuxna med Fallots tetrad i Sverige och internationellt och därigenom bidra till minskning av mortalitet och morbiditet hos dessa individer.

Frågeställning

1. Hur ser överlevnadstrender ut för individer med Fallots tetrad i Sverige och vilka är deras långtidsutfall avseende olika morbiditetsmått?
2. Vilka är riskfaktorerna för specifika långtidsutfall och hur samverkar dessa?
3. Hur förhåller sig våra svenska resultat jämfört med resultat från andra jämförbara länder?
4. Hur kan vi bygga upp ett digitalt stödsystem (support system) som i realtid kan hjälpa olika vårdgivare för att optimera diverse patient- och vårdrelaterade variabler för bättre långtidsutfall?

Arbetsplan/metodik

Projektet kommer att genomföras som flera registerbaserade studier genom samkörning av de register som finns samlade på Socialstyrelsen och SCB (patientregistret, dödsorsaksregistret, läkemedelsregistret och longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier, LISA) samt samkörning med andra nationella kvalitetsregister, bland annat SWEDCON – nationellt kvalitetsregister för medfödda hjärtsjukdomar.

Vi har bearbetat en lista över relevanta variabler (prediktions- och utfallsvariabler) som kommer att extraheras från vår databas. Prediktionsvariabler som kommer att användas för identifiering av riskfaktorer kan indelas i fyra grupper; 1) patientrelaterade variabler (som diagnosen och bidiagnoser), 2) intraoperativa variabler (som bland annat kirurgiska åtgärdsvariabler vid diverse inläggningar), 3) postoperativa variabler (bland annat intensivvårdsvariabler vid olika inläggningar) samt 4) polikliniska variabler (variabler vid uppföljning och återbesök). Utfallsvariabler kan indelas i 1) somatiska utfallsvariabler som dödlighet och olika mått på sjuklighet, 2) neuropsykiatriska utvecklingsavvikelser och psykiatriska diagnoser, 3) social funktionsnivå och 4) livskvalitet. Alla variabler kommer inte användas i alla studier utan studiespecifika variabler kommer att användas i olika studier, beroende på studiens specifika forskningsfrågor. Bedömning av variablerna och deras prediktiva förmåga för inklusion i projektets diverse studier samt tolkning av resultaten kommer att göras i ett samarbete i god forskningsanda. I samarbete med statistiker kommer sedan regressionsmodeller användas för att analysera de olika utfallen och riskfaktors betydelse för specifika utfall i de olika studierna.

Genomförbarhet

Projektet genomförs som ett doktorandprojekt där planen är att publicera en artikel årligen i tre år. I forskningsgruppen finns klinisk och forskningsmässig erfarenhet avseende individer med medfödda hjärtfel samt barnanestesi och intensivvård, något som är viktigt och gynnsamt vid denna typ av forskning. I forskningsgruppen finns även sedan tidigare en samlad databas över samtliga individer i Sverige som vårdats och/eller dött av medfödda hjärtfel i Sverige från 1970 och framåt. Databasen är uppbyggd genom samkörningar av tidigare nämnda register. Vi kommer i detta projekt att fokusera på patientpopulationen med Fallots tetrad.

Klinisk betydelse

Både internationellt och i Sverige finns en brist på studier på långtidsutfall av individer med Fallots tetrad med lång observationstid från den primära operationen och med mer omfattande utfallsvariabler såväl somatiska (långtidsmorbidity och mortalitet) som icke-somatiska (neuropsykiatriska utvecklingsstörningar, psykiatriska diagnoser, social funktionsnivå och patientens livskvalitet). Identifiering av patient- och sjukvårdsrelaterade riskfaktorer för diverse negativa utfall är den vetenskapliga förutsättningen som behövs för framtida riskfaktorinterventioner. Sverige med sina personnummerkopplade databaser tillhör de få länder som har realistiska förutsättningar för att identifiera dessa riskfaktorer och visa interveneringsvägen för bättre långtidsutfall hos individer med Fallots tetrad.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. EM Thorlacius, M Vistnes, et al. Levosimendan Versus Milrinone and Release of Myocardial Biomarkers After Pediatric Cardiac Surgery: Post Hoc Analysis of Clinical Trial Data, *Pediatr Crit Care Med*, 2021 Jul 1;22(7):e402-e409.
2. N Disma, F Veyckemans, K Virag, TG Hansen, et al. NECTARINE Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network. Morbidity and mortality after anaesthesia in early life: results of the European prospective multicentre observational study, neonate and children audit of anaesthesia practice in Europe (NECTARINE), *Br J Anaesth*, 2021 Jun;126(6):1157-1172.
3. N Disma, K Virag, et al. NECTARINE Group of the European Society of Anaesthesiology Clinical Trial Network. Difficult tracheal intubation in neonates and infants. NEonate and Children audit of Anaesthesia pRactice IN Europe (NECTARINE): a prospective European multicentre observational study, *Br J Anaesth*, 2021 Jun;126(6):1173-1181.

Huvudman

Anders Elfvin
anders.elfvin@vgregion.se
anders.elfvin@gu.se

Medarbetare

Ingegerd Adlerberth
Amanda Magnusson
Diana Swolin-Eide
Agnes Wold
Birger Trollfors
Elisabet Hentz
Ingemar Tessin
Margret Johansson
Gudjonsdottir
Thordur Thordarson
Katarina Lannering
Anna Svedlund
Mats Mellander
Kajsa Nordenström
Frida Dangardth
Hanna Hebelka
Marie Studahl
Ann Hellström
Kerstin Albertsson
Wikland
Carin Skogastierna
Johan Gyllensvärd
Bo Jacobsson

Finansiärer

ALF
Lilla Barnets Fond
Drottning Silvas barn-
& ungdomssjukhus
forskningsfond
Svenska Läkaresällskapet
Stiftelsen Samariten
FoU Västra Götaland
Vetenskapsrådet

Neonatal sepsis och nekrotiserande enterokolit –från tidig inflammation och dysbios till tarmsvikt och osteopeni

Sammanfattning på svenska

Nekrotiserande enterokolit (NEC) är en allvarlig tarmsjukdom som drabbar framför allt för tidigt födda barn, vanligen vid 1-2 veckors ålder. Det för tidigt födda barnet har ett omoget immunsvär, en omogen tarmmotorik, en svag barriärfunktion och en onormal bakterieflora vilket ökar risken för NEC. Sjukdomen karaktäriseras av inflammation och ischemi i tarmväggen. Om NEC drabbar fullgångna barn så finns det ofta en bakomliggande faktor som förklaring till insjuknandet såsom låg födelsevikt, asfyxi, sepsis och hjärtfel.

Resultat och pågående projekt

1. Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants (N-forte) : a randomized controlled trial.

Hypotes: Extremt prematura spädbarn som erhåller enbart bröstmjolk (mors egen mjolk och/eller donermjolk) berikad med humanmjolkbaserad berikning kommer att ha en lägre förekomst av allvarliga komplikationer: (NEC, sepsis och dödlighet) än extremt underburna barn som erhåller komjölksproteinbaserad berikning.

Mål: Prospektiv, forskarinitierad, randomiserad multi-center studie som pågår sedan februari 2019 i fem sjukvårdsregioner (Göteborg, Stockholm, Linköping Umeå och Uppsala) för att jämföra effekten av kosttillskott av ett humanmjolk baserad berikning(Prolact+6 H2MF®) med standard komjölksproteinbaserad berikning och att utvärdera om kosttillskott med den humanmjolkbaserade berikningen Prolact+6 H2MF® minskar allvarliga komplikationer - NEC, sepsis, dödlighet och förbättrar enteral tolerans jämfört med komjölksproteinbaserad berikning till extremt underburna barn. Även hälsoekonomiska aspekter kommer att vägas in. Inklusion påbörjades februari 2019 och avslutades hösten 2021. Totalt 222 extremt för tidigt födda barn (gv 22+0 till 27+6) har inkluderats på de fyra sjukhusen som ingår i studien.

2. Att identifiera mönster i den tidiga bakteriefloran som är kopplade till ökad risk att insjukna i sepsis och NEC hos för tidigt födda barn. Studien ingår i Thordur Thordarsons doktorandprojekt. 89 patienter är inkluderade i studien. Sammanställning av data från såväl odling som 16s RNA pågår. Preliminära resultat presenterades på Joint European Neonatal Societies möte i Maastricht av blivande doktorand Monica Gio-Batta, under titeln: Development of the gut microbiota in extremely preterm infants: the effect of perinatal factors and links with necrotizing enterocolitis. Sammanställning av dessa data pågår i samarbete med professor Ingegerd Adlerberth, professor Agnes Wold, Monica Gio-Batta och Thordur Thordarson.

3. Att mäta bentäthet och analysera tarmflora vid 4-5 års ålder hos prematurfödda barn som har haft NEC och jämföra med prematurfödda barn som inte har haft NEC. Studien ingår i Amanda Magnussons doktorandprojekt. Totalt 50 barn i åldern 4-5 år har inkluderats. 25 NEC-patienter och 25 matchade kontroller. NEC-barnen var betydligt kortare, hade lägre vikt och lägre BMI vid 5 års ålder jämfört med kontroller. Total body less head (TBLH) BMC var betydligt lägre bland NEC- barn NEC-barn hade signifikant lägre BMC i ländryggen. Manuskript är inskickat för publikation. Analys av tarmfloran vid fem års ålder i relation till NEC och bentäthet pågår under 2022. Avföringsprover skall under våren skickas för analys med microbiomics.

4. Ultrahögfrekvent ultraljud av buk, för förbättrad bedömning av normal fysiologi och patologi hos underburna och fullgångna nyfödda barn. Huvudmålet med projektet är att klargöra om ultrahögfrekvent ultraljud (UHFUS) (upp till 70 MHz) av buk hos nyfödda fullgångna och underburna barn är en användbar diagnostisk metod, samt om metoden är överlägsen den ultraljudsdiagnostik(5-18 MHz) som används idag. UHFUS av buken är en helt ny metod med potential att diagnostisera nekrotiserande enterokolit (NEC), samt studera tarmmognad och tarmmotorik hos underburna och fullgångna barn. Insamling av material till ett första delarbete har pågått under 2021. Manuskript ska submitteras under våren 2022. Studien sker i samarbete med Frida Dangardt, Hanna Hebelka och Ronni Jacobsen.

5. Att i en prospektiv kohortstudie identifiera tidiga mönster i signalproteiner som VEGF och BDNF relaterade till en ökad risk för att utveckla NEC och sepsis hos för tidigt födda barn. Totalt 89 barn som föddes innan gestationsvecka 28+0 ingår. Bakterier identifieras i munhåla och avföring. Serum prover har samlats in på en majoritet av barnen i en studie som drivs av professor Ann Hellström. Serum prover kommer att analyseras för inflammatoriska cytokiner och signalproteiner som vascular endothelial growth factor (VEGF) och brain derived neurotrofisk faktor (BDNF). Preliminära resultat visar att för tidigt födda barn som utvecklar NEC har lägre nivåer av VEGF och BDNF tidigt i livet.

6. Studera andelen nyfödda barn födda i Sverige som behandlats med antibiotika och vad som karaktäriserar dem under de första levnadsdagarna. Frågeställningar: Hur stor är andelen nyfödda barn som behandlats med antibiotika tidigt i livet i förhållande till andelen barn som har en positiv blododling, EOS, LOS, morbiditet, meningit och mortalitet i Sverige? Vilka bakterier påvisas i de positiva blododlingarna? Varierar antibiotikaanvändningen och diagnossättningen mellan de olika neonatala enheterna i Sverige utan någon skillnad i morbiditet eller mortalitet? Johan Gyllensvärds doktorandprojekt delarbete 2.

Summary in English

The overall aim is to categorize the mechanisms of postnatal inflammation, protein expression and angiogenesis in relation to microbiota and bacterial virulence factors and how it relates to development of sepsis and necrotizing enterocolitis (NEC) in the preterm infant. With the support of ALF grants I am involved in prospective randomized multicenter studies.

The N-forte trial study if supplementation of breast milk with a human milk-based nutrient fortifier reduces NEC, culture-proven sepsis and mortality in extremely preterm infants. In a sub-study of the Mega-Donna-Mega trial with prof. A Hellström as PI, I study microbiota, protein expression, and angiogenetic factors in relationship to NEC and sepsis. I am also head of a follow up study of NEC patients at 4 years of age regarding microbiota, growth and bone health. In collaboration with prof. B Jacobsson GU we study if bacterial virulence factors correlates with invasive disease in newborn infants.

Specific aims:

1. To in a prospective multicenter study (The N-forte trial) evaluate if the supplementation of a human milk-based nutrient fortifier reduces the severe complications of NEC, sepsis and mortality as compared with cow's milk-based nutrient fortifier in preterm infants receiving exclusive human breast milk. Possible mechanisms will be analyzed in blood, stool, urine and breast milk samples.
2. To identify different compositions of intestinal microbiota in preterm infants, postnatal inflammation, protein expression and intestinal microvascular angiogenesis in relation to NEC and sepsis.
3. To clarify if the intestinal microbiota at five years of age is related to our previously described differences in bone mass and BMI in children born preterm with a history of NEC compared to preterm infants not diagnosed with NEC

4. To compare ultra-high frequency ultra sound (UHFUS) to conventional ultra sound (CUS) in the search of a new method to examine the peritoneum and bowel walls of healthy newborns and to evaluate the clinical feasibility of this method.
5. To in a prospective cohort study identify early patterns in signal proteins such as angiogenetic regulatory proteins are related to an increased risk of developing NEC and sepsis among preterm infants.
6. Antibiotic treatment early in life in relation to the findings of culture positive infections. A comparison between different regions in Sweden.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Jensen GB, Ahlsson F, Domellöf M, Elfvin A, Naver L, Abrahamsson T. Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomised controlled trial-the N-forte trial. *BMJ Open*. 2021 Nov 23;11(11):e053400.
2. Mellqvist H, Saggars RT, Elfvin A, Hentz E, Ballot DE. The effects of exposure to HIV in neonates at a referral hospital in South Africa. *BMC Pediatr*. 2021 Nov 3;21(1):485.
3. Svedlund A, Tubic B, Elfvin A, Magnusson P, Swolin-Eide D. The Significance of the FTO Gene for Weight and Body Composition in Swedish Women With Severe Anorexia Nervosa During Intensive Nutrition Therapy. *J Am Coll Nutr*. 2021 Jul 20:1-6.
4. Modzelewska D, Solé-Navais P, Brantsæter AL, Flatley C, Elfvin A, et al. Maternal Dietary Selenium Intake during Pregnancy and Neonatal Outcomes in the Norwegian Mother, Father, and Child Cohort Study. *Nutrients*. 2021 Apr 9;13(4):1239.
5. Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, et al. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021 Apr 1;175(4):359-367.
6. Gudjonsdottir MJ, Hentz E, Adlerberth I, Tessin I, Trollfors B, Elfvin A. Late-onset Neonatal Infections 1997 to 2017 Within a Cohort in Western Sweden-The Last 21 Years of a 43-Year Surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Apr 1;40(4):359-364.
7. Kjölhede K, Berntorp K, et al. Glycemic, maternal and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring during pregnancy - Pump vs multiple daily injections, a secondary analysis of an observational cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 May;100(5):927-933.
8. Lannering K, Elfvin A, Mellander M. Low false-positive rate of perfusion index as a screening tool for neonatal aortic coarctation. *Acta Paediatr*. 2021 Jun;110(6):1788-1794.
9. Zhong W, Danielsson H, Tebani A, Karlsson MJ, Elfvin A, et al. Dramatic changes in blood protein levels during the first week of life in extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 2021 Feb;89(3):604-612.

Disputation

Margret Johansson Gudjonsdottir 10 sept 2021; Neonatal Invasive Infections Focused on Group B Streptococci.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Amanda Magnusson: Longitudinell uppföljning av prematurfödda barn med nekrotiserande enterokolit avseende tillväxt, skelettutveckling och tarmflora. Planerad halvtidskontroll maj 2022.
2. Thordur Thordarson: Nekrotiserande enterokolit och sepsis hos nyfödda barn – aspekter på tidig bakterieflora i munhåla, magsäck, hud och tarm.
3. Johan Gyllensvärd: Tidig sepsis och antibiotikaanvändning hos nyfödda barn.

Bihandledare

1. Katarina Lannering: Early detection of critical coarctation of the aorta in the newborn - a diagnostic

challenge.

2. Anna Svedlund: Studier av tillväxt och skelettutveckling hos barn och ungdomar med dietbehandling för anorexia nervosa och epilepsi.
3. Carin Skogastierna: Studier av tillväxt med fokus på tidig barndom "Exploring early growth".

Huvudman

Birgitta Romlin
birgitta.romlin@vgregion.se

Medarbetare

Fredrik Pernbro (Söderlund)
Elin Thorlacius
Johan Holmen
Håkan Wåhlander
Anders Jeppsson
Erik Björklund
Anders Hjärke
Sven-Erik Ricksten
Lukas Lannemyr
Mats Synnergren
Stefan Hallhagen
Boris Nilsson
Albert Gyllencreutz
Castelheim
Agneta Wikman
Camilla Hesse
Vladimir Raducovic
Jose Folatre
Gabriel Skallsjö
Göran Sandström
Pia Remneberg Carlbom
Anders Elfvin
Malin Andersson
Jonatan Oras
Lina Bergman

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Göteborgs Läkaresällskap
Hjärt-Lung fonden

Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac patients

Summary

Paediatric cardiac surgery has developed dramatically during the last decades. Today, a wide range of patients is operated on-from premature neonates to grown up children with congenital heart disease. Excessive bleeding during and after cardiac surgery is still common, and it is one of the most serious complications. We consider different aspects of monitoring of coagulation and platelet function during and after paediatric cardiac surgery. The aims were to determine (1) whether thromboelastometry analyses can be accelerated, (2) whether routine use of intraoperative thromboelastometry reduces perioperative transfusions, (3) whether platelet inhibition can be monitored with impedance aggregometry in children with systemic-to-pulmonary shunts, (4) how platelet count and function varies preoperatively, (5) whether ultrafiltration influences coagulation and platelet function, and (6) whether thromboelastometry detects clinically significant platelet dysfunction.

Monitoring of coagulation and platelet function gives important information about haemostatic disturbances during and after paediatric cardiac surgery. Routine monitoring of the coagulation markedly reduces transfusion requirements in paediatric cardiac surgery. After surgery, more specific platelet tests are necessary to assess platelet function.

Samarbetsprojekt

Obstetrik: Huvudman Lina Bergman och doktorand Malin Andersson.
Koagulation och trombocytförändringar vid preeklampsi.

Del av Preeklampsi: Prediktion, behandling och maternella utfall på kort och lång sikt

Neonatologi: Huvudman Anders Elfvin

Koagulationsförändringar i neonatal perioden

I. Monitorering av trombocytfunktion och koagulation hos barn med hjärtfel

Barnhjärtkirurgin har utvecklats dramatiskt under de senaste decennierna, idag opereras allt från för tidigt födda barn till ungdomar som vuxit upp med "medfödda" hjärtfel. Blödning under och efter hjärtkirurgi är fortfarande vanligt och en av de allvarligaste komplikationerna. Stora mängder transfusioner av blodprodukter kan också bidra till att öka sjukligheten och dödligheten i denna patientgrupp. Åtgärder för att begränsa blödning och transfusioner av blodprodukter har idag hög prioritet både inom barn- och vuxen hjärtkirurgi.

Projektets övergripande syfte är att studera om dynamisk monitorering av koagulation och trombocytfunktion under och efter barnhjärtkirurgi kan leda till ett bättre strukturerat och individanpassat omhändertagande

avseende per och postoperativ blödningskontroll, transfusionsbehov samt farmakologisk behandling avseende trombocythämning för att påverka uppkomst av trombos efter hjärtkirurgi.

Målet med studierna är att:

1. Minska blödning och transfusioner genom att mäta blodets koagulationsförmåga (levringsförmåga) hos barn som hjärtopererats.
2. Tidigarelägga diagnosen av eventuell koagulationsrubbning genom att göra mätningarna redan under operationen, när patienten fortfarande är på hjärtlungmaskin.
3. Kartlägga blodplättarnas funktion under och efter hjärtoperationen.

Rutinmässig mätning av koagulationsförmågan, i kombination med klinisk bedömning av blödningsstatus under barnhjärtkirurgi, minskar dramatiskt andelen transfunderade barn och mängden blodprodukter. Mätningarna gör det också möjligt att bedöma varje barns specifika behov av blodprodukter. Studierna visar också att det går att få fram analysresultaten snabbare genom att mäta koagulation och funktionen hos blodplättarna redan under tiden på hjärtlungmaskin. Detta gör att man får tidig information om eventuell försämring i barnets koagulationsförmåga och då kan vidta åtgärder i tid.

II. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel

Det späda barnets koagulation utmärks av en bristande mognad som funktionellt innebär att koagulationskaskaden är svårare att aktivera, men även svårare att bryta jämfört med vuxna. I samband med hjärtkirurgi i hjärt-lungmaskin krävs intensiv antikoagulationsbehandling för att undvika trombosbildning i hjärt-lungmaskinkretsen. En annan konsekvens av den omogna koagulationen är risk för trombbildning i inopererade shuntar mellan aorta och lungartär, vilket trots antikoagulation med trombocythämning ex. (acetylsalicylsyra) enligt riktlinjer från vuxna patienter, förekommer hos 12-20% av spädbarn opererade på detta sätt.

Målet med studierna är att:

1. Identifiera lämpliga mätmetoder och jämföra mätmetoder för att analysera trombocyt aktivitet (aggregation)
2. Följa effekten av läkemedel som hämmar blodplättarna (acetylsalicylsyra, clopidogrel m.m)
3. Jämföra olika behandlings strategier med fibrinogen och trombocyter
4. Optimera antikoagulations behandling under extra corporeal membran oxygenering (ECMO) och ventricular assist device (VAD) behandling

Hos barn opererade med aortopulmonella shuntar gavs rutinmässigt acetylsalicylsyra (ASA) i rekommenderade doser som profylax mot trombosbildning och shuntokklusion. Dosen ASA justerades efter barnens viktökning. Vi värderade effekten av trombocythämning av ASA med impedansaggregometri blint i förhållande till given dos ASA. Trots att 93% av barnen låg inom angivet referensområde för adekvat trombocythämning fem timmar efter första dos ASA, sjönk denna andel till 86% redan efter 24 timmar och efter tre månaders behandling låg endast 64% inom referensområdet. Dessutom drabbades 14 % av barnen av trombos i shunt.

III. Natriuretiska peptider och hjärtminutvolymsmätning för värdering av hemodynamisk påverkan efter hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin på barn

Vid hjärtkirurgi och kateteriseringar ger hjärtminutvolymen fundamental information för bedömning av hemodynamik. Analys av artärtryckskurvans form erbjuder kontinuerlig hjärtminutvolymsmätning, men är otillräckligt utvärderad på barn och i närvaro av intrakardiell shunt.

Natriuretiska peptider bestäms före och efter hjärtkirurgi hos barn med medfödda hjärtfel och relateras till pre-operativ och post-operativ hemodynamik. Användning av hjärt-lung-maskin leder även till aktivering av en inflammatorisk reaktion som orsakar ett syndrom med låg hjärtminutvolym och ökad kärlpermeabilitet. Vi studerar hur hemodynamik, förekomst av låg hjärtminutvolym, symtom på hjärtsvikt och natriuretiska peptider i samband med hjärtkirurgi påverkas av val av perioperativ farmakologisk behandling med olika farmakologiska principer, milrinon eller fentolamin. Detta görs genom att värdera hemodynamik med hjärtminut- volymsmätning utifrån artärtryckskurvans form, blodtryck, perifer kärlresistens,

diures, shuntbestämning och behovet av inotropiskt verkande läkemedel hos barn som behandlats med milrinon (kärldilaterande och inotrop effekt) eller fentolamin (enbart kärldilaterande) efter avslutad hjärtlungmaskinsanvändning.

IV Hematokritens betydelse för trombocytfunktion och koagulation under och efter extrakorporeal cirkulation

Extrakorporeal cirkulation (ECC) med hjälp av en hjärtlungmaskin utvecklades under 1950-talet och är en förutsättning för att kunna genomföra avancerad hjärtkirurgi. Hjärtlungmaskinen säkerställer en adekvat cirkulation och syresättning av blodet under operationen vilket gör att man kan operera på hjärtat. För att undvika att luft från hjärtlungmaskinen kommer in i patientens cirkulation behöver man fylla maskinens slangar och komponenter med någon vätska. Initialt användes stora mängder donerat blod från blodbanken. Anledningen till att man använde blod var för att undvika allt för stor utspädning av blodet (hemodilution). Hemodilutionen ökar risken för blödningskomplikationer genom negativ påverkan på trombocytfunktion och koagulation.

Efter utvecklingen av den moderna membranoxxygenatorn och möjligheten att minimera mängden vätska som krävs för att fylla hjärtlungmaskinen ser vi nu att andelen blodkroppar i blodet (hematokritnivån) under ECC närmar sig den som finns i blodet under normala förhållanden (40-50% för män och 36-44% för kvinnor). Flera studier har visat att hematokritnivåer mindre än 24% under hjärtlungmaskin medföra en ökad risk för postoperativ njursvikt^{3, 4}. LeVeen et al har visat att maximal syrgasleverans till vävnaden då hjärtlungmaskin ej används sker vid ett hematokrit på 30%⁵. En observationsstudie av Spiess et al visade att risken för hjärtinfarkt och död ökade om patienten hade ett hematokrit över 34% på intensivvårdsavdelningen⁶ men konfirmerande data saknas och det är oklart om resultaten är applicerbara under ECC. Det är därför fortfarande oklart om, och i så fall vid vilken nivå som en hög hematokrit under ECC ökar risken för komplikationer och om det finns en optimal hematokrit där både risken för trombos och blödningskomplikationer är låg.

Målsättningen för avhandlingen är att undersöka hur hematokritnivåer påverkar trombocytfunktion och koagulationskapaciteten under och efter extrakorporeal cirkulation.

Vi avser att använda två huvudmetoder: 1. Experimentella studier. Där vi kan analysera effekten av olika hematokritnivåer på trombocytfunktion och koagulation. 2. Registerstudier där vi undersöka patienter som opereras med hjärtlungmaskin avseende postoperativ komplikationsfrekvens på njurfunktion, hjärtfunktion samt intraoperativa neurologiska komplikationer i relation till hematokritnivån.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Söderlund F, Wåhlander H, Hansson EC, Romlin BS. Preoperative heart failure is not associated with impaired coagulation in paediatric cardiac surgery. *Cardiol Young*. 2021 Jun;31(6):979-984.
2. Romlin B, Dahlin A, Hallhagen S, Björk K, et al. Clinical course and outcome after treatment with ventricular assist devices in paediatric patients: A single-centre experience. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021 Jul;65(6):785-791.
3. Björklund E, Malm CJ, et al. Comparison of Midterm Outcomes Associated With Aspirin and Ticagrelor vs Aspirin Monotherapy After Coronary Artery Bypass Grafting for Acute Coronary Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8).
4. Thorlacius E, Vistnes M, Ojala T, et al. Levosimendan Versus Milrinone and Release of Myocardial Biomarkers After Pediatric Cardiac Surgery: Post Hoc Analysis of Clinical Trial Data. *Pediatr Crit Care Med*. 2021 Jul;22(7):e402-e409.
5. Hjärpe AK, Jeppsson A, Lannemyr L and Lindgren M. Risk factors and treatment of oxygenator high-pressure excursions during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2021: 1-9.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Fredrik Pernbro (Söderlund): Monitorering av trombocytfunktion och koagulation hos barn med hjärtfel
2. Anders Hjärpe: Hematokritens betydelse för trombocytfunktion och koagulation under och efter

extrakorporeal cirkulation.

3. Jose Gabriel Folatre: Prehospitalt helblod.

Bihandledare

1. Gabriel Skallsjö: Prehospital användning av plasma.
2. Erik Björklund: Trombocyt hämning vid koronar hjärtsjukdom.

Huvudman

Karin Sävman
karin.savman@pediat.gu.se

Medarbetare

Alzahraa AlSayed
Malin Barman
John Chaplin
Ing-Marie Fyhr
Veronika Golubinskaya
Ann Hellström
William Hellström
Bo Jacobsson
David Ley
Chatarina Löfqvist
Carina Mallard
Henri Puttonen
Ulrika Sjöbom
Anna Thorell

Finansiärer

FoU Västra Götaland
ALF
Vetenskapsrådet

Hur påverkas den omogna hjärnan av inflammation – innan och efter födelsen?

Sammanfattning

Barn som föds för tidigt löper en ökad risk att drabbas av skador och bristande utveckling av hjärnans vita substans. Detta kan i sin tur leda till påtagliga funktionsnedsättningar som cerebral pares, intellektuell funktionsnedsättning och allvarlig synnedsättning i en liten andel av barnen, medan mer än hälften av de allra minsta (födda före 28 veckors graviditetslängd) har inlärningssvårigheter och mindre uttalade motoriska problem. Under senare år har man även uppmärksammat en kraftig överrepresentation av neuropsykiatriska tillstånd som autism och ADHD hos dessa barn. Infektion eller inflammation i livmodern är den vanligaste orsaken till spontan för tidig förlossning och en sådan infektion kan också leda till ett inflammatoriskt svar hos fostret. Detta kan i sin tur direkt påverka hjärnan men också påverka hur immunsystemet hos det för tidigt födda barnet svarar på senare påfrestningar såsom infektioner och lungsjukdomar som är vanliga hos för tidigt födda barn. I våra studier undersöker vi hur miljön i livmodern (intrauterin miljö) påverkar barnets immunsystem och hjärnans utveckling och vi studerar också hur inflammatoriska aktivering hos fostret och det för tidigt födda barnet samverkar med andra faktorer som kan påverka hjärnans utveckling exempelvis nutritions- och tillväxtfaktorer. Studierna genomförs i ett nätverk av forskare med specialisering inom såväl obstetrik, neonatologi, barnneurologi och ögonsjukvård som experimentell inflammationsforskning och vi har därmed möjlighet till såväl translationella studier som långtidsuppföljning.

Från fosterliv till skolstart – långsiktig påverkan av intrauterin miljö efter för tidig födsel

I detta doktorandprojekt studerar vi hur miljön i livmodern påverkar funktionsnivå hos för tidigt födda barn i samband med skolstart. Vi har tillgång till data från såväl moderkaka som fostervatten vilket är mycket sällsynt och vi har nyligen visat att exposition för bakterier i fostervattnet påverkar såväl intellektuell som motorisk funktion hos i övrigt friska för tidigt födda barn många år senare. Analys av data avseende neuropsykiatriska tillstånd och koppling till inflammatoriska proteinmarkörer i fostervatten pågår.

Navelsträngsmarkörer för intrauterin infektion eller inflammation

I denna studie letar vi efter kliniskt användbara markörer som kan analyseras direkt efter födelsen och som kan visa om det för tidigt födda barnet löper risk för inflammatorisk skada. Tidiga och pålitliga markörer är en förutsättning för att välja ut patienter för senare behandlingsförsök. Enligt preliminära resultat finner vi att en kombination av kliniskt

tillgängliga analyser kan ge tillförlitlig information.

Monocord – intrauterin programmering av monocyter från för tidigt födda barn

I denna studie undersöker vi genuttryck i immunceller i navelsträngen från för tidigt födda barn och relaterar detta till förekomst av infektion och inflammation i livmodern. Vi har funnit att celler från för tidigt födda barn som exponerats för inflammation uppvisar en specifik profil med högt uttryck av en ny grupp inflammatoriska proteiner. I fortsatta studier undersöker vi i lab-miljö hur celler med denna profil reagerar på olika stimuli och vi undersöker också om dessa specifika proteiner i blod från för tidigt födda barn kan fungera som markörer för inflammation hos fostret och om detta är kopplat till ökad risk för påverkan på hjärnans utveckling.

Hjärnans utveckling hos för tidigt födda barn – samspel mellan inflammation och nutrition

I två kliniska interventionsstudier (DonnaMega och multicenterstudien MegaDonnaMega finansierad av VR, Klinisk Behandlingsforskning) med ögonkomplikationer som primärt utfall studerar vi även hjärnans utveckling och påverkan på barnets långsiktiga utveckling. I studierna har för tidigt födda barn kompletterats med olika kombinationer av Omega-3 fettsyror för att potentiellt skydda mot ROP (Retinopathy of Prematurity). Omega-3 fettsyror är också viktiga för hjärnans utveckling och kan i sig modulera inflammatoriska reaktioner. Vi studerar därför hur fettsyreprofil, tillväxtfaktorer och inflammatoriska proteiner samverkar i barnets blod och hur detta i sin tur påverkar hjärnans utveckling. Detta bedöms via avancerade analyser av magnetkameraundersökningar av hjärnan och barnen följs avseende intellektuell, motorisk och beteendemässig funktion fram till skolstart.

"Less is more" – skydda genom att göra mindre skada?

För tidigt födda barn löper inte bara risk för långsiktig påverkan pga intrauterin miljö eller sjuklighet i nyföddhetsperioden. Många av de åtgärder som ingår i den avancerade sjukvård som krävs för att barnen ska överleva kan i sig ha en negativ påverkan. Vår grupp har nyligen visat att rutinmässig blodprovstagning från extremt för tidigt födda barn utgör mer än hälften av barnens totala blodvolym bara under första levnadsveckorna och att blodförlusten är kopplad till ökad neonatal sjuklighet. Detta innebär också att såväl blodkroppar som blodplasma anpassade efter det för tidigt födda barnets behov ersätts med behandlade blodprodukter från vuxna – och barnet kan därmed berövas faktorer som är viktig för hjärnans utveckling. I en multicenterstudie med start under 2020 studerar vi hur mikrometoder som minimerar provtagningsvolymen påverkar sjuklighet, hjärnans utveckling och långtidsprognos hos extremt för tidigt födda barn.

EPITOP – spara gammalt blod istället för att ta nytt!

För att möjliggöra forskning på för tidigt födda barn utan att utsätta barn för extra provtagning etablerar vi nu en blodbank där överblivet blod från rutinprovtagningar sparas. Detta möjliggör seriella analyser med hög upplösning utan att belasta barnet.

English summary

Intrauterine infection may program postnatal immune response and adversely affect brain development in extremely preterm infants. We study the long term motor and cognitive consequences of intrauterine infection/inflammation and search for early markers to identify infants at risk for inflammatory injury. In addition, we investigate cord blood monocyte phenotypes to characterize immune-programming associated with intrauterine infection. We further investigate interactions between inflammation, growth factors and nutritional factors (most importantly Omega-3 fatty acids) with focus on the effects on the developing brain. Finally, we try to reduce loss of potentially protective factors by minimizing neonatal iatrogenic blood loss.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Hellgren G, Lundgren P, Pivodic A, Löfqvist C, et al. Decreased Platelet Counts and Serum Levels of VEGF-A, PDGF-BB, and BDNF in Extremely Preterm Infants Developing Severe ROP. Neonatology.

- 2021;118(1):18-27.
2. Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, et al. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2021;175(4):359-67.
 3. Hortensius LM, Hellström W, Sävman K, et al. Serum docosahexaenoic acid levels are associated with brain volumes in extremely preterm born infants. *Pediatric research.* 2021;90(6):1177-85.
 4. Sjöbom U, Hellström W, Löfqvist C, Nilsson AK, et al. Analysis of Brain Injury Biomarker Neurofilament Light and Neurodevelopmental Outcomes and Retinopathy of Prematurity Among Preterm Infants. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e214138.
 5. Sävman K, Wang W, Rafati AH, Svedin P, Nair S, et al. Galectin-3 Modulates Microglia Inflammation in vitro but Not Neonatal Brain Injury in vivo under Inflammatory Conditions. *Dev Neurosci.* 2021;43(5):296-311.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

William Hellström, Anna Thorell

Bihandledare

Ulrika Sjöbom, Hanna Toorell

Huvudman

Jonas Abrahamsson
vobjab@gmail.com

Medarbetare

Katarina Abrahamsson
Mats Bemark
Torben Ek
Anders Fasth
Linda Fogelstrand
Britta Holmström
Jerker Isacson
Stefan Jacobsson
Mats Josefsson
Lene Karlsson
Cecilia Langenskiöld
Erik Matsson
Karin Mellgren
Torbjörn Olausson
Lars Palmqvist
Mirka Pinkava
Eric Ronge
Anna Schröder-Håkansson
Margaretha Stenmarker
Alexandra Walsh

Finansiärer

ALF
Barncancerfonden
FoU Västra Götaland

I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och cytostatika-terapi samt reducera biverkningar vid akut barnleukemi

Forskningsgruppens fokus ligger på projekt I som är indelat i fem delprojekt. Samtliga projekt är starkt kliniskt orienterade och har som syfte att öka effektiviteten av cytostatikabehandling av barn med cancer (huvudsakligen orienterat mot leukemi) och reducera biverkningarna av behandlingen.

A) OPHO-DBH AML2012 - Research Study for Treatment of Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukaemia 0-18 Years (ClinicalTrials.gov id: NCT01828489)

Detta är gruppens viktigaste projekt och utgörs av ett kliniskt behandlingsprotokoll, som leds från Göteborg, enligt vilket samtliga barn med AML i Norden, Belgien, Holland, Hong Kong, Israel och Baltstaterna behandlas. Det övergripande syftet med protokollet är att öka överlevnaden vid pедиatrisk AML.

Överlevnaden vid akut myeloisk leukemi (AML) hos barn är trots mycket intensiv behandling bara 65-70%. Den största anledningen till att prognosen är sämre än vid ALL är att sjukdomen är mer resistent mot behandling men flera andra faktorer är också viktiga. Eftersom sjukdomen är ovanlig, bara 10-15 fall i Sverige årligen, har det av statistiska skäl varit svårare att studera både prognostiska faktorer och betydelsen av olika behandlingselement. Vi har dock nyligen kunnat visa att tidigt terapisvar, mätt med flödescytometri som sk minimal residual disease (MRD), är den viktigaste prognostiska faktorn. Samtidigt visade vi att det var möjligt att standardisera MRD metoden så att den kunde användas i en klinisk multicenterstudie. Vi har också visat att stamcellstransplantation (SCT) kan användas för att bota även patienter med ett dåligt initialt terapisvar.

Vi har därför designat en studie där vi efter två induktionskurer mäter MRD svaret och använder det för riskgruppering av patienterna. De som svarar bra får traditionell konsolidering med cytostatika medan de med dåligt svar (ca 15%) ges SCT. Eftersom resultatet av induktionsbehandlingen är så viktig för utgången inkluderar protokollet två randomiserade studier som testar olika behandlingselement. I första kuren prövar vi vilken av liposomalt daunorubicin eller mitoxantrone som är den mest effektiva antracyklinen och i andra kuren testar vi två etablerade kurer mot varann (Cytarabin/Etoposide/Liposomalt daunorubicin vs Cytarabin/Fludarabin/Liposomalt daunorubicin). De övergripande resultaten ser mycket lovande ut. I studien ingår även att jämföra om MRD mätt med PCR av fusionsgener ger adderad prognostisk information jämfört med MRD mätt med flödescytometri. En studie av hälsorelaterad livskvalitet, också ledd från vår grupp, ingår också.

B) Optimizing 6-mercaptopurine therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia by using allopurinol (ClinicalTrials.gov id: NCT02046694)

Detta är ett projekt som kunde initieras när de randomiserade studierna i delprojekt E slutfördes. Underhållsbehandling är en viktig del av behandlingen av ALL och pågår i över ett års tid för majoriteten av patienterna. Barnen får oral terapi med 6-mercaptopurin (6MP) och metotrexate där doserna styrs så att leukocyterna i blodet ligger mellan $1,5-3 \times 10^9/L$. Om barnen ofta ligger över målvärdet ökar risken för återfall medan de som ligger under löper risk för allvarliga biverkningar. Metabolismen av 6MP är komplicerad med stor inter-individuell variation. Grovt förenklat metaboliseras 6MP till 6-thioguanine (6TG) som anses stå för den huvudsakliga anti-leukemiska effekten och till 6-metylmercaptopurin (6MMP) som mer tros orsaka biverkningar framför allt från levern. Majoriteten av barnen kan behandlas så att de ligger inom målintervall under större delen av tiden. Det finns dock en del barn där man trots doshöjningar har svårt att nå målvärdet. Likaledes finns de som får biverkningar i form av svår leverpåverkan och/eller frekventa episoder av hypoglykemi. Dessa barn har ofta höga nivåer av 6MMP och låga 6TG nivåer.

Studier på vuxna och barn som behandlas med 6MP för inflammatorisk tarmsjukdom har också visat att en del individer har en hög 6MMP/6TG kvot och att detta samvarierar med dålig effekt och ökade biverkningar. Genom att ge tillägg av allopurinol, som påverkar metabolismen av 6MP, har man lyckats sänka 6MMP/6TG kvoten och få bättre klinisk effekt. Vi har startat en klinisk fas 2 studie (Clinical trials id: NCT02046694) där vi på barn skall utvärdera hur tillägg av allopurinol under en 12 veckors period förändrar metabolitni- våerna, påverkar hematologiska och levervärden samt biverkningar. Studien leds från vår grupp men rekryterar barn från hela Sverige samt delar av Finland. Om studien ger förväntat resultat kan allopurinol prövas i en fas 3 studie i nästa stora behandlingsprotokoll för ALL som väntas starta 2019.

C) B-lymfocyt funktion hos barn med cancer – effekten av sjukdom och behandling

Immunsystemet påverkas kraftigt av cytostatikabehandling men framför allt för hematologiska maligniteter inverkar sjukdomen. T cells funktion är relativt väl undersökt på barn med cancer under och efter behandlingen. Däremot är funktionen av B cellerna som är nödvändiga för antikroppsproduktion mycket dåligt studerat. Vi har insamlat prover från barn med leukemi och med solida tumörer vid diagnos, uppnådd remission och efter avslutad behandling. Vi har analyserat dessa med kvantifiering av olika B och T cell subset och funktionell karaktärisering av B cellerna pågår. Vi analyserar väldigt många olika immunologiska parametrar och då dessa är starkt korrelerade använder vi multivariata statistiska modeller för att identifiera mönster. Ökad kännedom om B lymfocyternas funktion vid barncancer kan möjliggöra riktade åtgärder i syfte att minska barnens immunsuppression.

D) Kvantifiering av cytostatika i enskilda levande leukemiceller

Trots att kunskapen om biologiska och genetiska avvikelser i cancerceller ökat explosionsartat det senaste decenniet är målriktad behandling bara en realitet för ett fåtal cancertyper. Därför kommer cytostatika att fortsätta utgöra en hörnsten för behandling av barncancer. Både den anti-neoplastiska effekten liksom biverkningarna är direkt beroende av de intracellulära koncentrationerna av de cytostatika som används. Idag doseras alla cytostatika i relation till barnens kroppsytta eller vikt. Eftersom det är en stor inter-individuell variation i metabolism och eliminering av dessa droger innebär detta att en del individer exponeras för suboptimala nivåer vilket leder till sämre effekt mot tumörcellerna och en del till för höga nivåer vilket leder till svåra biverkningar. Vi har i många år försökt utveckla en metod att i enskilda levande celler kvantifiera mängden cytostatika. Vi använder Raman spektroskopi för att mäta de specifika Raman signaler som många cytostatika avger. Vårt stora problem är att drogerna finns i låga halter i en miljö där många andra Raman aktiva molekyler finns. Vi har därför utvecklat sofistikerade metoder för signalförstärkning där vi introducerar silverkolloider täckta med ett monolager av en Raman aktiv standard in i cellerna. För att utnyttja informationen från spektra optimalt använder vi sedan avancerad multivariat kalibrering för kvantifikation. Vi kan nu mäta halten av flera cytostatika i plasma och också identifiera cytostatika i relation till intracellulära strukturer. Vi arbetar nu vidare för att söka öka känsligheten i metoden så att vi kan kvantifiera mängden cytostatika i de enskilda cellerna. Om vi lyckas innebär det att man på ett enkelt sätt skulle kunna mäta innehållet i en individs friska och cancerceller och därigenom få möjlighet att

optimera doseringen.

E) ALL2008 protocol for treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood

ALL2008 är ett nordiskt kliniskt forskningsprotokoll som startade 2008. Huvudsponsor är Rigshospitalet, Köpenhamn men vår grupp har varit nationellt ansvarig för Sverige som bidragit med flest patienter till studien (Göteborg ensamt har bidragit med ca 10% av alla). Protokollet omfattar alla barn med ALL ≥ 1 år och hittills är 900 barn inkluderade. Det innefattade två randomiserade studier som avslutades i mars 2016. Där kunde vi visa att intensifiering av 6-mercaptopurin dosering under konsolidering inte gav bättre effekt och att reduktion av antalet PEG-asparaginase injektioner från 15 till 8 gav betydligt mindre biverkningar utan att resultera i sämre överlevnad. Protokollet har redan resulterat i flera publikationer men fortfarande återstår många analyser av resultat i olika subgrupper samt analys av specifika biverkningar. Protokollet, som för barnen resulterade i en femårsöverlevnad på runt 90%, inkluderade också vuxna upp till 45 års ålder. För de vuxna innebär behandlingen en dramatisk förbättring av överlevnaden jämfört med tidigare protokoll.

II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplantat efter stamcellstransplantation hos barn

Allogen stamcellstransplantation (SCT) används vid behandling av särskilt terapieresistenta former av barnleukemi där konventionell behandling med kemoterapi har dålig prognos och vid immundefekter eller medfödda hematologiska sjukdomar. Efter SCT ser man ibland, med hjälp av s.k. chimerismanalys (CA), hur andelen donatorceller successivt sjunker i blodet hos patienten som istället får en ökande andel "egna" celler. Detta kallas för stigande chimerism och innebär att donatormärgens function sviktar med en mycket kraftigt ökad risk för återfall eller rejektion.

Genom immunintervention, där man minskar på den immunhämmande behandling som alla transplanterade patienter får och/eller tillför nya lymfocyter från donatorn kan man i vissa fall stoppa denna stigande chimerism. Detta innebär att man vid maligna sjukdomar minskar risken för återfall och vid benigna risken för rejektion av transplantatet.

Flera viktiga frågor behöver besvaras innan man kan optimera denna terapiform. Man vet idag inte vilka subset av vita blodkroppar som bör analyseras för att uppnå bäst känslighet och om samma subset kan användas för uppföljning av maligna och ickemaligna sjukdomar. Likaså vet man inte hur tätt man behöver utföra analysen. Vi har därför longitudinellt följt 50 barn som genomgått SCT vid vår klinik med täta analyser av chimerismen på fyra av de teoretiskt mest intressanta typerna av vita blodkroppar (T-lymfocyter, B-lymfocyter, NKceller och myeloiska celler). Vi har samtidigt analyserat patienternas immunfunktion med avseende på kvantitet och function av olika lymfocytsubset samt registrerat kliniska parametrar som överlevnad och förekomst av avstötning. Den mycket omfattande datamängden kommer nu att analyseras med hjälp av multivariata statistiska modeller.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Klein K, Beverloo HB, Zimmermann M, Raimondi SC, et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Epub. Sept 17.
2. Wilhelmsson M, Jahnukainen K, Winiarski J, Abrahamsson J, et al. Hospitalizations in long-term survivors of childhood AML treated with allogeneic HCT-An Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study. *Am J Hematol*. 2021;96(3):E74-E7.
3. Versluys AB, Boelens JJ, Pronk C, Lankester A, Bordon V, et al. Hematopoietic cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia after similar upfront therapy; a comparison of conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(6):1426-32.
4. Versluys AB, Boelens JJ, Pronk C, Lankester A, Bordon V, et al. Correction: Hematopoietic cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia after similar upfront therapy; a comparison of conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(6):1485.
5. Toksvang LN, Andres-Jensen L, Rank CU, Niinimäki R, et al. Maintenance therapy and risk of osteonecrosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 sub-

- study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(5):911-7.
6. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Modvig S, Abrahamsson J, et al. Flow cytometric analysis of cerebrospinal fluid improves detection of leukaemic blasts in infants with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2021;195(1):119-22.
7. Stratmann S, Yones SA, Mayrhofer M, Norgren N, et al. Genomic characterization of relapsed acute myeloid leukemia reveals novel putative therapeutic targets. *Blood Adv.* 2021;5(3):900-12.
8. Sjudahl G, Abrahamsson J, Holmsten K, Bernardo C, et al. Different Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Urothelial Carcinoma Molecular Subtypes. *Eur Urol.* 2021.
9. Sayyab S, Lundmark A, Larsson M, Ringner M, Nystedt S, et al. Mutational patterns and clonal evolution from diagnosis to relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2021;11(1):15988.
10. Ranta S, Kalzen H, Nilsson A, von Schewelov K, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in Children With Hematologic Malignancies in Sweden. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(2):e272-e5.
11. Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, Berner J, et al. ICU Admission in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden: Prevalence, Outcome, and Risk Factors. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(12):1050-60.
12. Nielsen SN, Toksvang LN, Grell K, Nersting J, Abrahamsson J, et al. No association between relapse hazard and thiopurine methyltransferase geno- or phenotypes in non-high risk acute lymphoblastic leukemia: a NOPHO ALL2008 sub-study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(2):271-9.
13. Modvig S, Hallbook H, Madsen HO, Siitonen S, et al. Value of flow cytometry for MRD-based relapse prediction in B-cell precursor ALL in a multicenter setting. *Leukemia.* 2021;35(7):1894-906.
14. Lindman I, Abrahamsson J, Ohlin A, Worner T, Eek F, Ayeni OR, et al. Improvements After Arthroscopic Treatment for Femoroacetabular Impingement Syndrome in High-Level Ice Hockey Players: 2-Year Outcomes by Player Position. *Orthop J Sports Med.* 2021;9(3):2325967120981687.
15. Krali O, Palle J, Backlin CL, Abrahamsson J, et al. DNA Methylation Signatures Predict Cytogenetic Subtype and Outcome in Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). *Genes (Basel).* 2021;12(6).
16. Gottschalk Højfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021;137(17):2373-82.
17. Dreisig K, Brunner ED, Marquart HV, Helt LR, Nersting J, et al. TPMT polymorphisms and minimal residual disease after 6-mercaptopurine post-remission consolidation therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021;38(3):227-38.
18. Chen D, Camponeschi A, Nordlund J, Marincevic-Zuniga Y, Abrahamsson J, et al. RAG1 co-expression signature identifies ETV6-RUNX1-like B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer Med.* 2021;10(12):3997-4003.
19. Borgstedt-Bendixen SE, Abrahamsson J, Ha SY, Koskenvuo M, et al. Abdominal complications during treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021, Aug 16.
20. Aberg F, Abrahamsson J, Schult A, Bennet W, et al. The RETREAT score provides valid predictions regarding hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Transpl Int.* 2021;34(12):2869-74.

Pågående doktorandprojekt

1. Lene Karlsson: Projekt IA – Prognostiska faktorer vid AML. Jämförelse av flödescytometri och PCR av fusionsgener för bestämning av MRD.
2. Cecilia Langenskiöld: Projekt IB – B lymfocyt funktion hos barn som behandlas för cancer.
3. Anna Schröder-Håkansson: Projekt IA – Hälsorelaterad livskvalitet vid behandling av AML.
4. Alexandra Walsh: Projekt ID – Kvantifiering av cytostatika i levande friska och maligna celler.

Huvudman

Martin Dalin
martin.dalin@gu.se

Medarbetare

Mohamed Ibrahim
Raghda Ibrahim
Christin Karlsson
Elisabeth Mellström
Fani Pujol-Calderón
Ida Rahmqvist

Finansiärer

Wallenberg Centre
for Molecular and
Translational Medicine
Barncancerfonden
Sahlgrenska Academy
International Starting
Grant
ALF
Svenska Läkaresällskapet
Stiftelsen Gunvor och Ivan
Svenssons stiftelse till
minne av deras son Ivan
Stiftelsen Assar
Gabrielssons Fond

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer

Sammanfattning

Trots att behandlingsresultaten inom barncancer har förbättrats påtagligt de senaste decennierna dör fortfarande omkring 15% av de barn som diagnosticerats med cancer i industrialiserade länder. Samtidigt är det vanligt med allvarliga biverkningar och långsiktiga komplikationer efter cytostatika och andra cancerbehandlingar. Att hitta balansen mellan effektiv behandling och acceptabla biverkningar för varje enskild patient är därför en av de största utmaningarna inom barncancervården.

Vid cancer dör tumörceller kontinuerligt, vilket leder till att fragmenterat cellfritt cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) läcker ut i blodet. ctDNA har de senaste åren börjat testas som potentiell biomarkör vid vissa sorters cancer hos vuxna, men dess möjliga användningsområden vid barncancer har inte utvärderats. Målet med detta projekt är att testa potentialen hos ctDNA som markör för behandlingssvar och återfall vid barncancer.

Vi inkluderar barn diagnosticerade med alla typer av cancer vid barncancercentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Vi genomför sekvensering av tumör- och normal-DNA, och analyserar genetiska avvikelser specifikt för varje patient. Vi samlar sedan in blodprover och mäter nivåer av ctDNA inför, under och efter behandling för att utvärdera behandlingssvar, analysera kvarstående tumörbörda, och leta efter tidiga tecken på återfall. Om metoden visar sig vara framgångsrik kan den användas för att optimera behandlingen för varje enskild patient. Den kan även minska behovet av mer invasiva eller potentiellt skadliga metoder för att mäta behandlingssvar, såsom benmärgsprovtagning vid leukemi eller återkommande CT-undersökningar vid solida tumörer.

Summary

Despite significantly improved treatment outcomes in most pediatric cancers during the last decades, around 15% of children diagnosed with cancer in industrialized countries still die from their disease. At the same time, severe side effects and long-term complications of chemotherapy and other cancer treatments are frequently reported. Thus, finding the balance between effective treatment and acceptable side effects for each patient is one of the greatest challenges of pediatric cancer management.

In any cancer of the human body, tumor cells are continuously dying, leading to a leakage of cell-free circulating tumor DNA (ctDNA) into the blood. While ctDNA has emerged as a promising biomarker of disease burden in some adult cancers, its usefulness in pediatric cancer is not known. The aim of this project is to investigate the potential of ctDNA as a biomarker for treatment response and disease recurrence in pediatric cancer. We include children diagnosed with any type of cancer at the Pediatric Cancer Center, Sahlgrenska University Hospital. We perform sequencing

of tumor and normal DNA, and determine the full spectrum of genetic alterations for each patient. We then collect serial blood samples and analyze the amount of ctDNA before, during and after treatment to monitor response, analyze minimal residual disease, and detect early signs of disease relapse. If this method is proven successful, it may be used to optimize the treatment for each individual patient. It may also reduce the need for more invasive and potentially harmful methods to monitor treatment response, such as bone marrow biopsies in leukemia and repeated CT scans in solid tumors.

Vetenskaplig rapport

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Ida Rahmqvist. The role of circulating tumor DNA in pediatric cancer. Bihandledare: Anders Ståhlberg.
2. Elisabeth Mellström. Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer. Bihandledare: Anders Ståhlberg och Torben Ek.
3. Raghda Ibrahim. "Personalized analysis of circulating tumor DNA: A non-invasive guide for treatment decisions in children with hematological malignancies" Bihandledare, Karin Mellgren.

Biträdande handledare

1. Ella Äng. Institutionen för kliniska vetenskaper, avdelningen för kirurgi, GU. Defining mechanisms of metastasis and exploring new potential therapeutic strategies for malignant melanoma. Huvudhandledare: Volkan Sayin. Övrig bihandledare: Jonas Nilsson.
2. Lisa Andersson. Institutionen för biomedicin, avdelningen för laboratoriemedicin, GU. Targeting FET fusion oncogene driven signaling in sarcomas. Huvudhandledare: Anders Ståhlberg. Övrig bihandledare: Henrik Fagman.
3. Manuel Marceliano Luna Santa-María. Institutionen för biomedicin, avdelningen för laboratoriemedicin, GU. Ultrasensitive nucleic acids analysis in liquid biopsies. Huvudhandledare: Anders Ståhlberg.
4. Mandy Escobar. Institutionen för biomedicin, avdelningen för laboratoriemedicin, GU. Monitoring disease and treatment efficacy in sarcoma using liquid biopsy analysis. Huvudhandledare: Anders Ståhlberg.

Huvudman

Jenny Kindblom
jenny.kindblom@vgregion.se

Medarbetare

Peter Andiné
Göran Bergström
Rebecka Bramsved
Maria Bygdell
Susannah Leach
Jimmy Céлинд
Frida Dangardt
Anna Eriksson
Anja Fernqvist
Erik Joas
Lina Lilja
Ingela Lindh
Lisa Lundberg
Jari Martikainen
Karl Mårild
Staffan Mårild
Bright Nwaru
Claes Ohlsson
Annika Rosengren
Lovisa Sjögren
Medarbetare på
Prövningsenhet barn

Finansiärer

ALF
Vetenskapsrådet
Hjärt-Lungfonden

Epidemiologiska studier av BMI under uppväxten och risken för sjukdomar och död i vuxen ålder

Obesitas hos såväl vuxna som barn och ungdomar utgör en stor global utmaning då det bidrar till ökad risk för ohälsa och död. Konsekvenserna av högt BMI under barndomen är svårstuderade eftersom det krävs mycket stora studier med lång uppföljningstid. Syftet med min forskning är att studera betydelsen av övervikt och fetma under uppväxtåren för död och sjukdomar i vuxen ålder. Vi har samlat in information om längd, vikt och BMI under hela uppväxten från journaler från BVC och skolhälsovård och etablerat en stor populations-baserad kohort "BMI Epidemiology Study (BEST) Göteborg" (totalt cirka 400,000 individer). Information om sjukdomar och dödsorsaker erhålls genom att våra insamlade data från uppväxten kopplas till svenska högkvalitativa register. Våra resultat så här långt visar ett samband mellan en stor BMI-ökning under puberteten och ökad risk för vissa hjärt-kärlsjukdomar och diabetes i vuxen ålder, samt mellan ett högt BMI före puberteten och ökad risk för vissa cancersjukdomar (tex colon-, hematologisk och fetmarelaterad cancer).

Pediatrika kliniska studier: förutsättningar och genomförande

Vid Drottning Silvias barnsjukhus finns Prövningsenhet barn, en pionjär inom pediatrika kliniska studier i Sverige. Verksamheten är inriktad på att stödja klinisk forskning vid sjukhuset, såväl akademisk som företags-initierad. Vid enheten arbetar vi också för att bygga upp infrastruktur för bättre möjligheter att genomföra kliniska studier i Sverige, samt att öka kunskapen om de unika förutsättningar som gäller inom pediatrika kliniska prövningar.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Céлинд J, Bygdell M, Martikainen J, Styrke J, Damber JE, Kindblom JM*, Ohlsson C*. Timing of the Pubertal Growth Spurt and Prostate Cancer. *Cancers* (Basel). 2021 Dec 12;13(24):6238.
2. Moretti F, Ruiz F, Bonifazi F, Pizzo E, Kindblom JM. c4c HTA expert group. Health technology assessment of paediatric medicines: European landscape, challenges and opportunities inside the conect4children project. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Dec 20.
3. Bygdell M, Ohlsson C, Lilja L, et al. Birth weight and young adult body mass index for predicting the risk of developing adult heart failure in men. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Dec 15:zwab186.
4. Bygdell M, Ohlsson C, Kindblom JM. A secular trend of increasing pubertal BMI change among Swedish adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Nov 6.
5. Aurich B, Apele-Freimane D, Banaschewski T, et al. c4c: Paediatric

- pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children - A c4c expert group white paper Br J Clin Pharmacol. 2021 Oct 26.
6. Sjögren L, Stenberg E, Thuccani M, Martikainen J, et al. Impact of obesity on intensive care outcomes in patients with COVID-19 in Sweden-A cohort study. PLoS One. 2021 Oct 13;16(10):e0257891.
 7. Bygdell M, Céline J, Lilja L, Martikainen J, et al. Prevalence of overweight and obesity from 5 to 19 years of age in Gothenburg, Sweden. Acta Paediatr. 2021 Dec;110(12):3349-3355.
 8. Lundberg L, Bygdell M, Stukat von Feilitzen G, et al. Recent MMR vaccination in health care workers and Covid-19: A test negative case-control study. Vaccine. 2021 Jul 22;39(32):4414-4418.
 9. Lilja L, Bygdell M, Martikainen J, Rosengren A, Ohlsson C, Kindblom JM. Low birth weight as an early-life risk factor for adult stroke among men. J Pediatr. 2021 Oct;237:162-167.e4.
 10. Smits A, Annaert P, Cavallaro G, et al. Current knowledge, challenges and innovations in developmental pharmacology: A combined connect4children Expert Group and European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology White Paper. Br J Clin Pharmacol. 2021 Jun 27.
 11. Kindblom JM, Bygdell M, et al. Pubertal Body Mass Index Change Is Associated With Adult Coronary Atherosclerosis and Acute Coronary Events in Men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021 Aug;41(8):2318-2327.
 12. Lagler FB, Hirschfeld S, Kindblom JM. Challenges in clinical trials for children and young people. Arch Dis Child. 2021 Apr;106(4):321-325.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Lina Lilja. Overweight in childhood and puberty and the risk of adult cardiovascular disease in women.
Bihandledare Maria Bygdell, Annika Rosengren.

Biträdande handledare

1. Rebecka Bramsved. Parental influences on early childhood growth- an epidemiological approach
Huvudhandledare Ingela Lindh, bihandledare Staffan Mårild.
2. Lisa Lundberg. Epidemiological studies of MMR and Covid-19 vaccines: safety, acceptance and cross-protection. Huvudhandledare Susannah Leach, bihandledare Claes Ohlsson, Maria Bygdell, Fredrik Nyberg.
3. Anja Fernqvist: Hjärnhälsa hos rättspsykiatriska patienter – metabolt syndrom, hjärnskada och mental trötthet. Huvudhandledare: Peter Andiné, bihandledare Katarina Howner, Eirini Alexiou.

Huvudman

Birgitta Lannering
birgitta.lannering@gu.se

Medarbetare

Magnus Sabel
Elizabeth Schepke
Helena Carén
Maja Löfgren
Magnus Tisell
Thomas Bontell
Claes Nordborg
Torsten Pietsch
Christina Bergh
Ulla-Britt Wennerholm

Finansiärer

Barncancerfonden
Nordic Trial Alliance

The role of epigenetics in the diagnosis and monitoring of treatment response in pediatric brain tumors

Sammanfattning

Utvecklingen inom diagnostik och klassificering av barnhjärntumörer går nu snabbt. Diagnostiken kan vara mycket svår. Dessutom införs successivt en delvis ny klassificering och gruppering av dessa tumörer vilket på sikt kan påverka behandlingen. Syftet är att studera hur pass förbättrad den morfologiska diagnostiken blir genom komplettering med en molekylärbiologisk analys, sk DNA-metylerings array.

1. Vi studerar barnhjärntumörer i en nationell prospektiv studie med denna metodik.
2. För den heterogena och svårbehandlade gruppen CNS-PNET genomför vi en nationell retrospektiv klassificering med DNA-metyleringsarray för att bättre förstå och i framtiden behandla dessa patienter.
3. I det Svenska Barncancerregistret gör vi en uppföljning av förekomst och överlevnad för olika hjärntumörgrupper baserat på den delvis nya klassificeringen.

Cancer in Children Born after artificial insemination

Som del i ett nordiskt projekt (CoNARTaS) jämförs barn födda efter in vitro-fertilisering och normalförlossning med hänsyn till förekomst av barncancer.

Summary

We investigate the use of DNA-methylation array in a nationwide study of pediatric brain tumors I) in upfront diagnostics and II) in a retrospective analysis of the tumor group CNS-PNET. III) We study incidence and survival for different brain tumor groups in the Swedish Childhood Cancer Registry.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Izquierdo E, Proszek P, Jones C, Lannering B et al Droplet digital PCR-based detection of circulating tumor DNA from pediatric high grade and diffuse midline glioma patients. Neurooncol Adv. 2021 Jan 27;3(1)

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

Elisabeth Schepke, GU. The role of epigenetics in the diagnosis and monitoring of treatment response in pediatric brain tumors.

Huvudman

Karin Mellgren
karin.mellgren@vgregion.se

Medarbetare

Torben Ek
Mats Bemark
Maria Henningsson
Anna Schröder-Håkansson
Britt-Marie Joelsson
Ekman
Tom Nikolajsen
Cecilia Langenskiöld
Caroline Jepsen
Diana Ljung Sass
Jonas Abrahamsson
Marianne Jarfelt

Finansiärer

ALF
Barncancerfonden
Mary Béves Stiftelse för
Barncancerforskning

Nya behandlingsmetoder vid Non Hodgkinlymfom och stamcellstransplantation hos barn och ungdomar med syfte att förbättra överlevnad och minska behandlingsrelaterade sena biverkningar

I. Utveckling av nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkinlymfom

A. BFM B-NHL 2013

Denna studie är en prospektiv, multinationell, multicenterstudie på barn med B-cellslymfom, där de primära frågeställningarna prövar om tillägg av Rituximab i primärbehandling av B-cellslymfom på barn kan ersätta annan cytostatika, om tillägg av Rituximab förbättrar prognosen för barn och även hur immunologisk återhämtning påverkas av behandling med Rituximab. B-NHL 2013 öppnades i Sverige i maj 2017. För närvarande pågår en interim analys av resultaten från immunologiska prover som förväntas kunna sammanställas under 2020.

Inom ramen för studien pågår två doktorandprojekt från Sahlgrenska sjukhuset; Studier av livskvalitet, och Studier av vaccinationssvar som mått på immunologisk återhämtning.

B. LBL 2018

Denna studie är en prospektiv, multinationell, multicenterstudie på barn med B-cellslymfom, där de primära frågeställningarna testar om den kumulativa incidensen av CNS-återfall minskas genom att behandla med dexametason under induktionsfasen av behandlingen, i stället för med prednisolon som är standardbehandling i dag, samt om intensifierad behandlingen för högriskgruppen, ökar överlevnad hos dessa patienter. Studien har öppnats för inklusion av svenska patienter under 2019.

C. Studier av mycket ovanliga typer av lymfom hos barn

Perifera T-cellslymfom (PTCL), primära mediastinala B-cellslymfom och follikulära lymfom är exempel på sällsynta former av NHL hos barn och ungdomar. Dessa studier kräver internationella, multicenterstudier eftersom de är mycket ovanliga på barn. Inom ramen för den europeiska samarbetsgruppen EICNHL har en serie retrospektiva sammanställningar publicerats på dessa ovanliga cancersjukdomar, och en lärobok i ämnet publicerats under 2019.

II. Immunförsvarets betydelse för förekomst av posttransplantationslymfom efter hjärttransplantation

I ett samarbetsprojekt med hjärtläkare (Britt-Marie Joelsson Ekman) och med professor Olov Ekwall har vi startat studier på hjärttransplanterade barn med syfte att bättre kartlägga hur immunförsvaret påverkas av

både komplex hjärtkirurgi tidigt i ålder och av hjärttransplantation. En pågående analys där gruppen hjärttransplanterade barn jämförs med en frisk, åldersmatchad kontrollgrupp och med njurtransplanterade barn håller på att sammanställas.

III. Studier av immunologisk rekonstitution efter stamcellstransplantation och efter behandling av cancer hos barn.

A. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplantat

Vi har longitudinellt följt 50 barn som genomgått SCT vid vår klinik med täta analyser av chimeris- men på fyra av de teoretiskt mest intressanta typerna av vita blodkroppar (T-lymfocyter, B-lymfocyter, NK-celler och myeloiska celler). Vi har samtidigt analyserat patienternas immunfunktion med av- seende på kvantitet och funktion av olika lymfocytsubset samt registrerat kliniska parametrar som överlevnad och förekomst av avstötning. Denna mycket omfattande datamängd håller nu på att analy- seras med hjälp av multivariata statistiska modeller i samarbete med en statistiker. En statistisk modell för en sådan sammanställning har utvecklats och har publicerats under 2019.

B. B-lymfocyt funktion hos barn med cancer – effekten av sjukdom och behandling.

Vi har insamlat prover från 35 barn med leukemi och 35 med solida tumörer vid diagnos, uppnådd remission och efter avslutad behandling. Vi har analyserat dessa med kvantifiering av olika B och T cell subset och funktionell karaktärisering av B cellerna pågår. Vi analyserar många olika immunolo- giska parametrar och då dessa är starkt korrelerade använder vi multivariata statistiska modeller för att identifiera mönster.

C. Immunologisk återhämtning efter behandling med Rituximab hos barn med B-cell lymfom

Rituximab, en anti IgG1 antikropp som specifikt riktats mot CD20 antigenet på B-lymfocyternas yta används ofta som ett led i behandling av NHL hos vuxna. Dess betydelse för behandling av barn prö- vas i en stor internationell studie (se IA). Det finns endast begränsad data om vilken påverkan en sådan behandling ger på immunförsvaret hos barn. Inom ramen för studien B NHL 2013 pågår en omfattande datainsamling för att studera bland annat tid till normalisering av olika lymfocytpopulationer i blod efter behandling med Rituximab. Data för studien analyseras centralt vid två laboratorier; Münster i Tyskland och Göteborg.

IV. Studier av olika organsystem efter allogen stamcellstransplantation och behandling för cancer

A. Studier av graft-versus-host reaktion efter stamcellstransplantation

En retrospektiv journalgenomgång av barn som genomgått allogen stamcellstransplantation under perioden 2005-2015, vid Huddinge, Uppsala och Göteborg (ungefär 600 patienter) har slutförts under 2018. Information om nutritionsstatus, infektioner och tarm-GvHD hos dessa patienter har registreras och statistisk bearbetning av materialet pågår. I nästa steg planerar vi att studera tarmfloran hos dessa patienter. I ett pågående doktorandprojekt studeras gastrostomi (PEG) hos barn ur ett omvårdnadsperspektiv.

B. Hemorragisk cystit efter stamcellstransplantation

En retrospektiv analys av patienter i Lund, Köpenhamn och Göteborg som utvecklat hemorragisk cystit efter haploidentisk stamcellstransplantation har publicerats under 2019.

Summary of the project

Novel treatment modalities with targeted therapies are introduced in the treatment of children with cancer. In the present studies, we focus on treatment of non-Hodgkin lymphoma and on stem cell transplantation in particular. It is important to perform a careful monitoring of potential side effects in parallel with the introduction on new treatments.

Lymphoma studies

Rituximab, a monoclonal antibody that specifically targets the CD20 surface antigen, is widely used in the

treatment of adult patients with B-cell Non-Hodgkin lymphoma, but use in children with malignant disease is not yet well studied. Since treatment with Rituximab result in severe and prolonged B-cell depletion an impact on the immune function with increased risk for infections is possible and need to be investigated.

The trial B-NHL 2013 include all pediatric patients with B-NHL from 80 participating centers in the Scandinavian countries, Germany, Austria, Switzerland and Czech Republic. One main study question is if B-cell reconstitution differs between patients treated with one dose, seven doses and without Rituximab.

For patients with lymphoblastic lymphoma, the mutational status of NOTCH1 and FBXW7 was found to discriminate a good risk from a high-risk group. In the study LBL2018 patients are stratified to standard or high risk treatment according to stage of disease, CNS status, immunophenotype and mutational status of NOTCH1 and FBXW7. Patients in the high risk group will be randomized to standard treatment or intensified treatment.

The impact of immune system for development of complications to treatment

We study the impact of cancer treatment of the immune function and in particular on B-lymphocytes. In different studies, we follow the reconstitution of immune function after chemotherapy and after stem cell transplantation to find out how it correlates to immune related complications such as infections, graft-versus-host disease or relapse of the malignant disease. We also study the immune function in patients after cardiac operations in early childhood.

Studies on organ dysfunction after stem cell transplantation

In various studies, we focus on gastro-intestinal complications after stem cell transplantation, in particular gastro-intestinal graft versus host disease and feeding problems.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Attarbaschi A, Carraro E, Ronceray L, Andres M, et al, European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin's L, the International Berlin-Frankfurt-Munster Study G. Second malignant neoplasms after treatment of non-Hodgkin's lymphoma-a retrospective multinational study of 189 children and adolescents. *Leukemia*. 2021;35(2):534-49.
2. Burkhardt B, Taj M, Garnier N, Minard-Colin V, Hazar V, Mellgren K, et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Resulting Treatment Recommendations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).
3. El-Serafi A, He R, Zheng W, Benkossou F, Oerther S, Zhao Y, Mellgren K, et al. Vitamin D levels and busulphan kinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, a multicenter study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(4):807-17.
4. Martensson U, Cederlund M, Jenholt Nolbris M, Mellgren K, Wijk H, Nilsson S. Experiences before and after nasogastric and gastrostomy tube insertion with emphasis on mealtimes: a case study of an adolescent with cerebral palsy. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2021;16(1):1942415.
5. Martensson U, Jenholt Nolbris M, Mellgren K, Wijk H, Nilsson S. The five aspect meal model as a conceptual framework for children with a gastrostomy tube in paediatric care. *Scand J Caring Sci*. 2021;35(4):1352-61.
6. Miano M, Eikema DJ, de la Fuente J, et al. Stem Cell Transplantation for Diamond-Blackfan Anemia. A Retrospective Study on Behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT). *Transplant Cell Ther*. 2021;27(3):274 e1- e5.
7. Qayed M, Ahn KW, Kitko CL, Johnson MH, Shah NN, Dvorak C, Mellgren K, et al. A validated pediatric disease risk index for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2021;137(7):983-93.
8. Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, Berner J, et al. ICU Admission in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden: Prevalence, Outcome, and Risk Factors. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(12):1050-60.
9. Ranta S, Kalzen H, Nilsson A, von Schewelov K, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation Support

- in Children With Hematologic Malignancies in Sweden. J Pediatr Hematol Oncol. 2021;43(2):e272-e5.
10. Versluys AB, Boelens JJ, Pronk C, Lankester A, Bordon V, et al. Correction: Hematopoietic cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia after similar upfront therapy; a comparison of conditioning regimens. Bone Marrow Transplant. 2021;56(6):1485.
 11. Versluys AB, Boelens JJ, Pronk C, Lankester A, Bordon V, et al. Hematopoietic cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia after similar upfront therapy; a comparison of conditioning regimens. Bone Marrow Transplant. 2021;56(6):1426-32.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Caroline Jepsen. Viral and endothelial complications after allogenic stem cell transplantations in children. Bihandledare: Cornelis Pronk och Dominik Turkiewicz (Lund)
2. Diana Ljung Sass. Effekter på immunförsvaret och svar på revaccination efter cancerbehandling för barn och ungdomar. Bihandledare Torben Ek och Vanda Friman

Biträdande handledare

1. Cecilia Langenskiöld. B lymfocyt funktion hos barn som behandlas för cancer. Huvudhandledare Jonas Abrahamsson
2. Ulrika Mårtensson. Barn och vårdnadshavares upplevelser av att barnet med cancer och/eller habiliteringsbehov lever med en gastrostomiport. Huvudhandledare Stefan Nilsson

Huvudman

Ewa-Lena Bratt
ewa-lena.bratt@vgregion.se

Medarbetare

Mariela Acuna Mora
Anna-Lena Brorsson
Åsa Burström
Christina Christersen
Eva Fernlund
Emma Goksör
Katarina Hanséus
Mikaela Hällström
Shalan Fadl
Bengt Johansson
Poppy Kazamia
Annette Lennerling
Tomas Lindroth
Edit Nagy
Philip Moons
Annika Rydberg
Markus Saarijärvi
Sandra Skogby
Carina Sparud-Lundin
Jan Sunnegårdh
Ewa Ternesten-Hasseus
Aleksandra Trzebiatowska-Krzynska
Liesl Zuhlke

Finansiering

Forte
FoU Västra Götaland
Hjärtebarnsfonden
Hjärt-Lungfonden
Vetenskapsrådet

1. STEPSTONES (Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions) – medfödda hjärtfel

Utvärdering av ett strukturerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd vid övergången till vuxenlivet - Medicinska och kirurgiska framsteg har gett barn och ungdomar med medfödda och förvärvade sjukdomar en ökad förväntad livslängd. Sådana sjukdomar utvecklas ofta till långvariga sjukdomstillstånd och livslång specialistvård behöver erbjudas för att öka möjligheterna att leva ett gott och längre liv. Ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd behöver succesivt förberedas inför övergången till vuxensjukvården och lära sig att ta över ansvaret för sin hälsa. För att underlätta denna övergång har strukturerade övergångsprogram utvecklats. STEPSTONES är ett forskningsprojekt som syftar till att utveckla och utvärdera effekten av ett strukturerat och personcentrerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd under övergången från barn- till vuxensjukvård. STEPSTONES är generisk som idé men ska i ett första steg utvecklas och testas för personer som har medfödda hjärtfel och inom gruppen ungdomar med diabetes typ 1 (RCT-studie). Syftet med studien är att undersöka effekten av ett strukturerat övergångsprogram som syftar till att öka delaktighet och självbestämmande i syfte att påverka egenvårdsförmåga.

Projektet är en nationell multicenterstudie där barnhjärtanheterna vid alla sju universitetssjukhusen i Sverige är involverade.

2. Stepstones – implement

Projektet genomförs i samarbete mellan universitetssjukhus i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Projektet startade hösten 2021.

Målsättning

Det huvudsakliga syftet med Stepstones-implement är att implementera ett effektivt och hållbart personcentrerat övergångsprogram (Stepstones övergångsprogram) för ungdomar med medfött hjärtfel samt i andra grupper unga med långvariga tillstånd.

Arbetsplan

1. Att undersöka stödjande faktorer samt barriärerna för implementering och etablering av ett personcentrerat övergångsprogram för ungdomar med hjärtfel vid sex universitetssjukhus i Sverige som erbjuder specialiserad vård för ungdomar med hjärtsjukdomar.
2. Att implementera ett personcentrerat övergångsprogram med fördefinierade implementeringsstrategier vid sex universitetssjukhus i Sverige som tillhandahåller specialiserad vård för ungdomar

med hjärtfel och att utvärdera effekten på patientrapporterade resultat (bla. empowerment, grad av förberedelse inför överföring, livskvalitet och erfarenheter av övergången) samt attityder till övergångsvård bland involverad vårdpersonal.

Betydelse

Implementering av ett strukturerat personcentrerat överföringsprogram är en viktig aspekt för att säkerställa en livslång och kontinuerlig uppföljning för unga personer med långvariga sjukdomstillstånd. Implementering på bred front kommer sannolikt att leda till en mer jämlik och resurseffektiv vård av hög kvalitet för denna grupp unga patienter, oavsett var de bor i landet. Stepstones implement kommer att baseras på tillförlitlig och aktuell kunskap och ska bidra till att skapa en jämlik och högkvalitativ vård för ungdomar med hjärtsjukdomar men kommer också gynna andra grupper unga med långvariga tillstånd i hela landet.

3. Digi-Stepstones

Projektet genomförs i samarbete flera enheter inom Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg. Projektet är under uppstart och påbörjades i hösten 2021.

Målsättning

Digi-STEPSTONES studien syftar till att utveckla och testa ett personcentrerat och digitalt övergångsprogram för att stärka ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd i att bli aktiva partners i deras hälsa och vård i övergången till vuxenliv och vuxensjukvård, den digitala versionen baseras på det tidigare utvecklade överföringsprogrammet. I dagsläget planeras tre studier inom ramen för Digi-Stepstones.

Arbetsplan

1. Ungdomar med astma/allergi och ungdomar som är organtransplanterade planeras att inkluderas i en randomiserad kontrollerad studie för att utvärdera den digitala versionen av överföringsprogrammet (Digi- STEPSTONES) jämfört med vanlig vård.
2. Resultaten från interventionsgruppen i Digi-STEPSTONES kommer att jämföras med data från tidigare genomförda projekten (1) STEPSTONES-medfödda hjärtfel och (2) STEPSTONES-diabetes.

Vi planerar även ytterligare studier som syftar till att anpassa Digi-STEPSTONES programmet till ungdomar som också har kognitiva funktionsnedsättningar och därför kommer kvalitativa studier också att genomföras med unga med olika kognitiva funktionsnedsättningar och deras föräldrar att genomföras.

Betydelse

Studien kommer att ge vetenskapligt stöd för om övergångsprogrammet i digital form är effektivt och genomförbart. Ungdomar med olika långvariga tillstånd kommer att inkluderas vilket ger en högre generaliserbarhet av studieresultaten än ett sjukdomsspecifikt tillvägagångssätt. Detta projekt kommer också utvärdera hur transitionsprogram kan göras mer inkluderande och anpassade till personer med kognitiva funktionsvariationer.

4. Faktorer av betydelse för kontinuerlig uppföljning av unga med långvariga sjukdomstillstånd. Adole7C- projektet (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions)

Personer med långvariga sjukdomstillstånd som debuterat under barndomen behöver ofta livslång medicinsk uppföljning. Tidigare studier visar att upp till hälften av patienterna inte fortsätter sina kontroller efter att de är överförda till vuxensjukvården och att risken är störst för unga personer med medfödda hjärtfel, där mellan 21 och 76 % inte följts. Konsekvenserna för dessa patienter kan vara långtgående, även om evidensen i dagsläget är låg. Den stora variationen tyder på att inte bara patientrelaterade faktorer har betydelse utan att också sjukvårdsrelaterade och organisatoriska faktorer kan spela en roll. Detta innebär att internationella data inte kan generaliseras, och att hälso- och sjukvårdsorganisatoriska och sjukhusrelaterade faktorer måste beaktas. Data samlas in från patienter födda 1991-1993 med ett medfött hjärtfel. Målen för studien är att

undersöka: (i) andelen patienter med medfött hjärtfel som fortsatt/upphört med sin medicinska uppföljning efter att de överförts till vuxensjukvården, och på vilken vårdnivå denna uppföljning sker; (ii) patientnära, sjukhusrelaterade samt hälso- och sjukvårdsorganisatoriska faktorer till att patienter inte följs upp (iii) vilka konsekvenser får detta för mortalitet, morbiditet och vårdkonsumtion. Projektet är en nationellt och internationellt multicenterstudie vid alla sju universitetssjukhus i Sverige. Såväl barnsjukvård som vuxensjukvård är involverade. Projektet är också ett samarbete med forskare vid University of Capetown i Sydafrika samt KU Leuven i Belgien där datainsamling sker enligt samma protokoll. Det internationella samarbetet är avgörande för att kunna studera de hälso- och sjukvårdsorganisatoriska faktorerna.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

3. Skogby S, Bratt EL, et al. Discontinuation of follow-up care for young people with complex chronic conditions: conceptual definitions and operational components. BMC Health Serv Res. 2021;21:1343.
4. Skogby S, Goossens E, Johansson B, Moons M, Bratt EL. A qualitative study of facilitators and barriers for continued follow-up care as perceived and experienced by young people with congenital heart disease in Sweden. BMJ Open 2021;11:e049556.
5. Acuña Mora M, Sparud-Lundin C, Moons P, Bratt EL. Definitions, instruments and correlates of patient empowerment: a descriptive review. Patient Educ Couns. 2021 Jun 11:S0738-3991(21)00413-4.
6. Saarijärvi M, Wallin L, Moons P, Gyllenstein H, Bratt EL. Mechanism of impact and experiences of a person-centered transition program for adolescents with CHD – the Stepstones project. BMC Health Services Research. 2021 Jun 10;21(1):573.
7. Moons P, Bratt EL, et al. Recommendations for transition to adulthood and transfer to adult care of young persons with congenital heart disease: A consensus statement of the ESC Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), the ESC Working Group of Adult Congenital Heart Disease (WG ACHD), the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), the Pan African Cardiac Society (PASCAR), the Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS), the Inter American Society of Cardiology (IASC), the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ), the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD), the World Heart Federation (WHF), the European Congenital Heart Disease Organisation (ECHDO), and the Global Alliance for Rheumatic and Congenital Hearts (Global ARCH). 2021 Jul 1;ehab388.
8. Burström Å, Acuña Mora M, Sparud-Lundin C, Moons P, Bratt EL. Adolescents With Congenital Heart Disease: What Do They Know About Reproductive Health and Risks? J Cardiovasc Nurs. 2021 Jul 6.
9. Saarijärvi M, Bratt EL. "When face-to-face interviews are not possible: Tips and tricks for video, telephone, online chat, and email interviews in qualitative research". Eur J Cardiovasc Nurs. 2021 Apr 24;zvab038.
10. Moons P, Skogby S, Bratt EL, et al. Discontinuity of cardiac follow-up in young persons with congenital heart disease transitioning to adulthood. J Am Heart Assoc. 2021 Mar 16;10(6):e019552.

Disputerat

Mariela Acuña Mora. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet. Avhandlingens titel: Patient empowerment during transition to adulthood in young persons with chronic conditions: STEPSTONES- CHD project. 21-01-15. <http://hdl.handle.net/2077/65151>

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Sandra Skogby: "An integrative study on the role of hospital-related factors for continuing care of adolescents with complex chronic conditions" The Adole7C-project. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Göteborgs universitet.

Bihandledare

1. Mikaela Hällström. Doktorand vid Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs universitet. Avhandlingens titel: Comparative effectiveness and experience of transitional care

- models for adolescents with Type 1 diabetes in the transition to adulthood: The Stepstones-Diab project.
2. Elisabet Bergenmar Ivarsson. Psychologist. Doktorand vid psykologiska institutionen, Göteborgs universitet. Avhandlingens titel: På Väg- Upplevelse och effekt av digital gruppbehandling för ungdomar med kronisk sjukdom och deras föräldrar.

Huvudman

Frida Dangardt
frida.dangardt@gu.se

Medarbetare

Gun Forsander
Ebba Bergdahl
Frida Sundberg
Lena Karlsson
Anders Fasth
Jenny Kindblom
Sophie Fjeldseth-Sager
Sverker Hansson
Per Brandström
Susanne Westphal
Charlotte DeLange
Hanna Hebelka
Anders Elfvin
Jan Sunnegårdh
Britt-Marie Ekman-Joelsson
Annika Öhman
Mats Synnergren

Finansiärer

ALF
Barndiabetesfonden
Svenska diabetesstiftelsen
Svenska Läkaresällskapet

Kardiovaskulär hälsa hos barn med kroniska sjukdomar

I takt med att behandling mot grundsjukdomen förbättrats är barn med kroniska sjukdomar en ökande patientgrupp vad det gäller kardiovaskulär prevention. Målet med forskningen är tidig detektion och karakterisering av kardiovaskulär hälsa hos barn med typ 1 diabetes, kronisk njursjukdom eller kongenital hjärtsjukdom.

Cardiovascular health in children with chronic disease – Summary in English

With improving treatment, the survival rate of children with many different types of chronic disease has increased substantially in the last decades. Therefore, there is now an emerging problem of cardiovascular disease (CVD) affecting those who reach adulthood, as many of these diseases are known to have an adverse impact on the risk for future cardiovascular events.

This program aims to elucidate the time course and phenotype of cardiovascular disease evolution in the population of paediatric patients with chronic disease associated with increased cardiovascular mortality, such as type 1 diabetes, chronic kidney disease and congenital heart disease. We anticipate that our research will have the potential to uncover mechanisms with implications for the future prevention of cardiovascular disease in these patients, and will provide tools for detailed treatment monitoring. This will potentially facilitate prevention and improve treatment strategies as well as long-term outcome for these patients.

The specific aims are

- To establish a time course and phenotype of cardiovascular disease in children with three types of chronic disease predisposed for future cardiovascular disease, with different pathological mechanisms.
- To elucidate the pathological mechanisms associated with the changes in cardiovascular phenotype and use these to propose a designed treatment strategy.

With a program allowing a thorough characterisation of the different parts of the cardiovascular system, including highly detailed morphology with separate measurements of the intima and media of the arterial wall, haemodynamic assessment by CMR 4D-flow and function of the vascularity as well as autonomic regulation, we can detect early signs of CVD, which facilitate prevention strategies and treatment optimisation to minimise the CV consequences already in childhood. All measurements are non-invasive and painless which makes them very suitable for a paediatric clinical setting.

CHIC –D (Cardiovascular Health In Children with type 1 – Diabetes)

Barn och ungdomar med diabetes typ 1 (T1D) har stor risk för att senare i livet få hjärtkärlsjukdomar, som står för ca 45% av dödsfallen hos dessa patienter och bidrar till en kortare förväntad livslängd. Vi vill undersöka om barn och ungdomar med T1D, som har haft diabetes i minst 5 år, redan har tecken till komplikationer. Genom olika undersökningar av hjärta, kärl, njurar och nervsystem försöker vi ta reda på hur denna påverkan ser ut och hur den utvecklas över tid. Vi planerar att inkludera 50 unga individer med T1D (sjukdomsduration ≥ 5 år) samt 50 friska kontroller (6-15,99 år). Alla studiedeltagare undersöks vid inklusion samt vid en 2-års uppföljning. A. Radialis, a. dorsalis pedis samt a. a. carotis undersöks med högupplösande ultraljud. Puls vågshastighet och endotelfunktion mäts och blodprover tas för kartläggning av metabolt och inflammatoriskt status. Dessutom undersöks baroreceptorkänslighet (BRS) som ett mått på autonom funktion och blod- och urinprover tas för bestämning av njurfunktion.

Projektet kom igång under 2019, och hittills har vi undersökt 50 barn med T1D samt 33 friska kontroller vid baseline. I 2-års uppföljningen är hittills 28 barn med T1D och 16 kontroller undersökta.

Preliminära resultat visar att barnen med T1D har en mediaförtjockning samt intima- mediaförtjockning i a. carotis samt en intima-förtjockning och en tendens till mediaförtjockning i a. dorsalis pedis jämfört med de friska kontrollerna, samt något högre blodtryck. Det faktum att vår kohort av barn med T1D är mycket välbehandlad (medel HbA1c 49 mmol/ mol) indikerar att man i framtiden behöver tänka längre än god glykemisk kontroll för kardiovaskulär riskprevention i denna patientgrupp.

Doktorand i detta projekt är Ebba Bergdahl, Huvudhandledare Frida Dangardt, bihandledare Gun Forsander, Lena Karlsson och Frida Sundberg.

CHIC-J (Cardiovascular Health in Children with Juvenil Idiopathic Arthritis)

Som ett tilläggprojekt till CHiC-D kommer vi även att undersöka kärlhälsan hos barn med Juvenil Idiopatisk Artrit med samma metoder som i CHiC-D, vilket förhoppningsvis kommer resultera i ett doktorandprojekt framöver. Vi har hittills undersökt 5 patienter med JIA. Även detta är en grupp barn som har hög framtida kardiovaskulär risk som är angelägen att kartlägga. Jag är i detta projekt huvudhandledare för en ST-läkare (Sophie Fjeldseth), som kommer att börja med ett ST-projekt, bihandledare är Anders Fasth och Jenny Kindblom.

Kardiovaskulär hälsa hos barn med kronisk njursjukdom och njurtransplantation

Vi har sedan 2012 inkluderat 43 njurtransplanterade barn och utfört bla Ultrahögfrekvent ultraljud, pulsvågshastighetsundersökningar, endotelfunktionsundersökningar, baroreceptorkänslighet och ergospirometri. Årlig uppföljning har skett, och 25 av barnen har återundersökts i upp till 4 års uppföljning. Doktorand i detta projekt är Susanne Westphal. Två ST-läkare har gjort vetenskapliga arbeten i projektet (Oli Hermannsson och Julius Kristjansson). En artikel är hittills publicerad (Longitudinal Follow-Up on Cardiopulmonary Exercise Capacity Related to Cardio-Metabolic Risk Factors in Children With Renal Transplants).

Uni♥Ped - Lungcirkulationen hos barn med enkammarhjärta - Funktionella undersökningar av hjärta, kärl, lymfa och lever med nya magnetkamerametoder

En av våra mest utsatta patientgrupper är barn med endast en fungerande hjärtkammare. De har hög komplikationsrisk och kan drabbas av förändringar i lever- och lymfsystem samt påverkan på lungor och tarmar, och lider ofta av försämrad kondition. Vi kommer att med MR av hjärta, lever och lymfsystem, samt med de nya metoderna för flödesbestämning 4D-flow att undersöka barn med enkammarcirkulation avseende flödesprofiler i hjärta och till lungorna vid olika hemodynamiska tillstånd som ökat venöst återflöde och ökat intrathorakalt tryck, och se hur de är kopplade till resultat från ergospirometri och till lever- och lymfpåverkan. Dessutom kommer vi att undersöka flödesvariabler med 4D-flow och hur dessa är kopplade till blodtryck, perifer kärlfunktion och kärlmorfologi med UHFUS. Hittills är 10 barn med enkammarcirkulation samt en frisk kontroll inkluderade i studien.

Vi är också involverade i ett nationellt samarbete med Lund (Marcus Carlsson och Petru Liuba) kring diagnostik och prognostiska faktorer hos barn med enkammarcirkulation, som ska opereras med TCPC.

Här är 8 barn hittills inkluderade och undersökta med MR och ultraljud före TCPC-operation.

Neonatal diagnostik med ultrahögfrekvent ultraljud (UHFUS)

I samarbete med Anders Elfvin på Neonatal och Hanna Hebelka på Radiologi Barn, använder vi UHFUS för att tidigare kunna diagnostisera nekrotiserande enterokolit hos prematurfödda barn, vilket skulle möjliggöra säkrare diagnostik av denna patientgrupp. Vi har i denna studie hittills undersökt 6 barn med misstanke om NEC och 20 friska fullgångna kontroller. Ett abstract är presenterat vid Pediatric Academic Societies (PAS) Baltimore, USA i April 2019, ett ytterligare är inskickat till PAS 2022 och ett manuskript är under bearbetning. Doktorand i detta projekt är Ronni Jacobsen.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Westphal Ladfors S, Bergdahl E, Hermannsson O, Kristjansson J, et al. Longitudinal Follow-Up on Cardiopulmonary Exercise Capacity Related to Cardio-Metabolic Risk Factors in Children With Renal Transplants. *Front Sports Act Living*. 2021 Aug 16;3:688383.
2. Chikritzhs T, Dangardt F, Pettigrew S. Pregnancy, partners and alcohol warning labels. *Addiction*. 2021 Aug;116(8):1949-1951.
3. Stockwell T, Andréasson S, Cherpitel C, et al. Time for carefully tailored set of alcohol policies to reduce health-care burden and mitigate potential unintended consequences? *Drug Alcohol Rev*. 2021 Jan;40(1):17-18.
4. Stockwell T, Andreasson S, Cherpitel C, Chikritzhs T, Dangardt F, Holder H, Naimi T, Sherk A. The burden of alcohol on health care during COVID-19. *Drug Alcohol Rev*. 2021 Jan;40(1):3-7.
5. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G, Dangardt F, et al. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Feb;14(2):468-478.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Ebba Bergdahl: Kardiovaskulär hälsa hos barn med typ 1 diabetes eller njursjukdom.
2. Staffan Gustafsson: The pulmonary circulation in the paediatric single-ventricle patient - relation to physiological parameters, complications and survival.

Huvudman

Britt-Marie Ekman-Joelsson
britt-mari.ekman-joelsson@vgregion.se

Medarbetare

Håkan Wåhlander
Karin Mellgren
Olov Ekwall
Jan Sunnegårdh
Mats Synnergren
Mishal Odermarsky
Frida Dangardt
Stina Manhem
Maria Allén

Finansiärer

ALF
Hjärt-Lungfonden
Barncancerfonden
Odd Fellow

I. Identifiering av riskfaktorer för uppkomst av post-transplantationslymfom (PTLD) efter hjärttransplantation hos barn

Hjärttransplantation av barn har varit möjligt i Sverige sedan 1989 och utförs i dag på två centra – Göteborg och Lund. Den immunosuppressiva behandlingen är en förutsättning för att det transplanterade hjärtat ska accepteras av mottagaren men innebär också en risk för flera typer av cancer, där posttransplantationslymfom (PTLD) är den vanligaste formen hos barn. Vår enhet noterade under en period en ökad frekvens av lymfom hos våra hjärttransplanterade barn. Vid en genomgång av de 71 barn som hjärttransplanterats under hela tidsperioden identifierades följande riskfaktorer för uppkomst av lymfom: sternotomi (operation genom bröstbenet) första levnadsåret, mismatch avseende Epstein-Barr virus infection, hypoplastisk vänster-kammare, kirurgiskt pallierade medfödda hjärtfel, antal operationer och immunosuppressiv behandling med takrolimus jämfört med ciclosporine. I en speciell grupp med underutvecklad vänsterkammare (hypoplastiskt vänsterkammersyndrom) var lymfomfrekvensen i vårt material 50 %. För att kunna utföra omfattande hjärtkirurgi under ett års ålder, behöver man i de flesta fall ta bort majoriteten av brässen (thymus). Thymus har stor betydelse för immunsystemets utveckling och funktion, särskilt avseende T-cellsfunktionen. Eftersom T-cellsfunktion är avgörande för att upprätthålla balansen mellan att enbart härbärgera Epstein-Barr virus och att förlora kontrollen på viruset och därmed utveckla lymfom vill vi analysera immunsystemet, med fokus på T-celler hos individer som hjärttransplanterats som barn.

Delstudie 1. En deskriptiv tvärsnittsstudie av alla individer som hjärttransplanterats som barn i Göteborg och som lever. Den första delen, provtagning av 36 hjärttransplanterade individer är utförd, liksom provtagning av en frisk ålders- och könsmatchad kontrollgrupp och en ålders- och könsmatchad grupp njurtransplanterade barn.

Delstudie 2 planeras som en longitudinell studie, av immunsystemet över tid. Provtagning för immunologisk funktion kontrolleras vid årskontroller efter hjärttransplantation. Vi tror att studien ger en ökad kunskap om vilka riskfaktorer som påverkar förekomst av PTLD, därmed större möjlighet att minska risken för uppkomst av PTLD genom att bevara en del av thymus vid all omfattande tidig hjärtkirurgi eller att anpassa graden och typen av immunosuppressiva behandlingen. Det är också tänkbart att en ökad kunskap om immunologiska mekanismer för uppkomst av PTLD kan tillämpas på andra typer av lymfom.

II. Uppföljning av barn och vuxna födda med ett ovanligt hjärtfel (pulmonalisatresi och intakt kammarseptum – PA-IVS)

Pulmonalisatresi med intakt ventrikelseptum (PA-IVS) är ett ovanligt medfött hjärtfel, med en incidens på 1-4/100.000 levande födda barn.

Hjärtfelet innebär att klaffen mellan höger kammare och lungpulsådern är helt stängd vid födelsen. Så länge fosterförbindelsen (ductus arteriosus) är öppen kan blodet syrsättas via lungblodkärnen, när den stänger sig inom 1-3 dagar, kan blodet inte syrsättas och barnet dör. Medicinsk behandling, med syfte till att hålla ductus arteriosus öppen, är möjlig sen 80-talet, kirurgisk behandling är nödvändig för fortsatt överlevnad. Vid det här hjärtfelet är den intrakardiella anatomin mycket varierande, höger kammare kan vara normalstor eller ytterst liten, hos ca 30 % förekommer kranskärlsfistlar, kärlförbindelser mellan höger kammare och kranskärlen. Den kirurgiska behandlingen kan variera från att enbart öppna klaffen mellan höger kammare och lungpulsådern till att operera i flera steg med syfte till enkammarhjärta. Vid förekomst av kranskärlsfistlar, påverkar dessa blodförsörjningen till själva hjärtmuskeln, något som kan förväntas vara dynamiskt under en livslängd. Gruppen av svenska barn, födda med PA-IVS, mellan 1980 och 1999, är kartlagd i en avhandling publicerad 2008. Behandlingsmetoderna har utvecklats sen 2000, man kan öppna klaffen till lungpulsådern samt upprätthålla en öppen ductus arteriosus med kateterteknik. De här metoderna innebär att det nyfödda barnet i en del fall inte behöver utsättas för omfattande kirurgi initialt, men utvärdering saknas.

Delarbete 1. Kartläggning av den svenska populationen av individer födda med PA-IVS från 1980–2016. Delarbete 2. Jämförande retrospektiv studie mellan individer som behandlats med kateterteknik och kirurgi vid första ingreppet. Eftersom man i Göteborg alltid öppnar klaffen med kateterteknik som första ingrepp till skillnad från Lund, där kirurgi alltid är förstahandsval avseende behandling, jämförs dessa två patientgrupper avseende behov av reinterventioner och komplikationer. Delarbete 3. Helgenomssekvensering, via det Svenska Nationella Biobanksprojektet, för att identifiera genetiska avvikelser. Delarbete 4. Klinisk utvärdering med arbetsprov med gasanalys, avancerat ultraljud av hjärtat samt enkät avseende livskvalitet erbjuds alla individer från 15 års ålder och uppåt. Studien planeras som ett doktorandprojekt.

III. Undersökning av faktorer som påverkar lung-cirkulationen hos barn och ungdomar med endast en fungerande hjärtkammare

Vid vissa hjärtfel fungerar endast en av hjärtats två kammare. Den kirurgiska behandlingen syftar till enkammarcirkulation (s.k. Fontancirkulation), vilket innebär att det blod som återvänder till hjärtat leds passivt till lungkärnen, utan att passera hjärtats pumpfunktion. Vid den typen av cirkulation regleras blodflödet till kroppen av det passiva flödet genom lungorna. För att flödet ska vara optimalt ut i kroppen krävs ett optimalt flöde genom lungcirkulationen. De här individerna har varierande prestationsförmåga, en del mår bra och presterar bra, medan andra har svårt för att klara sitt dagliga liv utan hjälp. Personer med enkammarcirkulation kan få komplikationer till cirkulationen, till exempel levercirrhos, levercancer eller proteinförlust via tarmen. Komplikationerna är potentiellt livshotande. Det är inte helt klarlagt hur flödet genom lungorna styrs och vad som kan underlätta det för de här individerna.

Syftet är att kartlägga blodflödet genom lungorna och hjärtat utforska vad som styr det för individer med enkammarcirkulation. Att möjliggöra ett ökat blodflöde ut i kroppen.

En kunskap om hur flödet förbättras kan skapa grund för träningsprogram för de här individerna. Ett förbättrat återflöde ökar prestationsförmågan och skulle kunna minska risken för långsiktiga, livshotande komplikationer.

IV. Utvärdera risk för allvarlig Covid 19 infektion hos patienter opererade för medfött hjärtfel under barn och ungdomsåren

Covid 19 pandemin har skapat mycket oro i hela samhället, med den höga morbiditet och mortalitet den medfört både i Sverige och världen. Man har successivt kunnat identifiera personer med en ökad risk för allvarligt och dödligt förlopp. Relativt tidigt konstaterades ett samband mellan sjuklighet avseende hjärta och kärlsjukdomar och allvarlig Covid 19- infektion. Covid 19 kan dessutom medföra en påverkan med nedsatt hjärtfunktion hos för övrigt friska individer och speciellt bland barn beskrivs ett hyperinflammationssyndrom, där hjärtpåverkan ingår. När det gäller individer med medfödda hjärtfel har det rått stor osäkerhet avseende en ökad risk för allvarlig Covid 19 infektion. Stora organisationer som American Heart Association har klassat medfött hjärtfel som en risk-grupp, det gäller också länder i Europa. I Sverige har man valt att inte klassificera individer med medfödda hjärtfel som en riskgrupp. Den här motsägelsefulla klassificeringen har förstärkt oron i den här patientgruppen. I Sverige har vi den unika

möjligheten att kunna utföra registerstudier med förhållandevis stor säkerhet, vilket vi ser som en möjlighet att klargöra risken ytterligare. Vi har valt att samköra vårt lokala register innehållande alla individer som opererats för medfödda hjärtfel under barndomen mellan åren 1994 och 202, ca 4500 personer med Socialstyrelsens diagnosregister. Syftet är att kartlägga risken för allvarlig covid 19 infektion hos individer som opererats för medfött hjärtfel, vidare utvärdera om det finns någon särskilt vulnerabel subgrupp.

Engelsk sammanfattning

I. Identification of risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after pediatric heart transplantation.

II. Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS) – epidemiology and outcome of children born in Sweden 1980-2016.

III. Identification of factors influencing the pulmonary circulation in subjects with congenital heart defects, palliated with univentricular circulation

IV. Evaluate the risk of serious infection caused by Covid-19 infection in subjects operated for congenital heart defects during childhood.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Manhem S, Hanséus K, Berggren H, Ekman-Joelsson B-M. Survival With Respect to Morphology in Pulmonary Atresia and Intact Ventricular Septum in Sweden. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery 2021; 12: 27-34.

Huvudman

Mats Mellander
mats.mellander@vgregion.se

Medarbetare

Gunnar Bergman
Joanna Dangel
Anders Elfvin
Katrin Fricke
Agnieszka Grzyb
Ulrike Herberg
Poppy Kazamia
Katarina Lannering
Katharina Linden
Petru Liuba
Aldina Pivodic
Renske Raaijmakers
Annika Rydberg
Anna Seale
Richard Sindelar
Andreas Tulzer
Gerald Tulzer
Annika Öhman

Finansiärer

Hjärt-Lungfonden
ALF

1. Sen upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda. En nationell populationsbaserad studie

Postnatal screening av nyfödda med pulsoximetri eliminerar nästan helt risken att hjärtfel som ger sänkt syrgashalt i blodet missas på BB. Vissa andra livshotande hjärtfel, där syrgashalten i blodet är normal, upptäcks däremot inte med pulsoximetri. I Sverige används pulsoximetriscreening av nyfödda på samtliga BB-avdelningar sedan januari 2014, men vissa livshotande hjärtfel är fortfarande svåra att upptäcka såväl vid rutinultraljudet under graviditeten som med postnatal pulsoximetri och barnläkarundersökning. Coarctatio aortae är ett sådant hjärtfel. Vår forskning har visat att hälften av nyfödda med detta hjärtfel skrivs ut från BB utan att hjärtfel misstänks trots införandet av såväl prenatal ultraljudsscreening som postnatal pulsoximetri. Vi har också visat att coarctatio aortae inte alltid upptäcks vid den första ekokardiografiska undersökningen av nyfödda med misstänkt hjärtfel. Syftet med den nu aktuella studien är att på nationell basis utvärdera resultaten av pre- och postnatal screening för livshotande hjärtfel, med särskilt fokus på coarctatio aortae, och att identifiera kvarvarande problem och förbättringsområden. Studien är en registerstudie kompletterad med journaldata och strukturerad genomgång av ekokardiografiska undersökningar på missade fall.

2. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenosis

Hypotesen är att ballongvidgning av klaffen i kroppspulsådern hos foster med aortastenosis resulterar i en bättre fetal tillväxt av vänster kammare och därmed fler barn med en välfungerande biventrikulär cirkulation. I en retrospektiv studie jämförde vi foster som behandlats med ballongdilatation med foster som inte behandlades. Ballongdilatation förbättrade vänster kammars tillväxt och den postnatala överlevnaden men resulterade inte i en större andel barn med biventrikulär cirkulation. Nu genomför vi med studiestart 2021-01-01 en stor prospektiv internationell multicenterstudie baserad på samma hypotes i samarbete med Fetal Working Group i den europeiska barnkardiologföreningen (AEPC). Fosterekokardiografiska data från centra i Europa, USA och Kanada mäts och analyseras vid ett "Core Lab" placerat på barnhjärtcentrum i Göteborg varifrån studien leds.

3. Resultat av varierande indikationer för kirurgisk ductuslutning hos extremt underburna barn. En jämförelse mellan två universitetssjukhus i Sverige

Studier har visat att en öppetstående duktus arteriosus hos underburna barn är associerad med högre mortalitet, längre behov av ventilatorstöd, störd lungutveckling, ökad risk för hjärnblödningar och lungblödningar, akuta tarmproblem och sämre neurologisk utveckling. Duktus kan stängas

farmakologiskt eller kirurgiskt. Regler för när och hur och hos vilka underburna barn en duktus ska stängas varierar över landet och internationellt. I Sverige är lokala skillnader i behandlingspolicy mycket stora. Denna studie har som syfte att analysera om jämförbara grupper av underburna barn uppvisar skillnader i mortalitet/morbiditet mellan centra med hög respektive låg frekvens av kirurgi för öppetstående duktus. Vid hypoplastisk vänsterkammarsyndrom är högerkammarmorfologin av avgörande betydelse för prognosen och varierar med den underutvecklade vänstra kammarens morfologi. Således har barn med s.k. globulär vänsterkammarmorfologi en högre grad av dyssynkroni i höger kammarens rörelsemönster än barn med en miniatyriserad eller slitsformad vänsterkammare. Höger kammarens diastoliska funktion är också nedsatt i denna grupp. I en retrospektiv nationell studie avser vi nu närmare analysera relationen mellan högerkammarmorfologin och vänster kammarens morfologi vid hypoplastisk vänsterkammarsyndrom och undersöka hur höger kammarens funktion förändras från nyföddhetsperioden och genom de tre stegen i den kirurgiska behandlingen hos barn med detta enkammarhjärta, och om detta samvarierar med prognosen. Retrospektivt insamlade ekokardiografiska undersökningar (6-7 per patient) insamlas och analyseras med avseende på bl.a. dyssynkroni, strain, ejektionsfraktion och diastolisk funktion.

Summary in English

The overall aim of my research is to improve pre- and postnatal diagnosis as well as prognosis for children with critical congenital heart disease (CCHD). The main focus is on coarctation of the aorta (CoA) and on hypoplastic left heart syndrome (HLHS). CoA is often not diagnosed before discharge after birth which puts these neonates at risk of circulatory collapse and death. Our ongoing study analyses results of pre- and postnatal diagnosis in CoA and other CCHD on a national level in order to identify problem areas and to suggest improvements in screening protocols. HLHS is a severe single ventricle cardiac defect with less than optimal prognosis despite advanced three-stage surgery. The right ventricular function is of paramount importance and the study we are now undertaking aims to improve our understanding of the relationship between the morphology of the left ventricle and the right ventricular function.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Waern M, Mellander M, Berg A, Carlsson Y. Prenatal detection of congenital heart disease - results of a Swedish screening program 2013-2017. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Aug 22;21(1):579.
2. Lannering K, Elfvin A, Mellander M. Low false-positive rate of perfusion index as a screening tool for neonatal aortic coarctation. Acta Paediatr. 2021 Jun;110(6):1788-1794.
3. Weismann CG, Grell BS, Odermarsky M, Mellander M, Liuba P. Echocardiographic Predictors of Recoarctation After Surgical Repair: A Swedish National Study. Ann Thorac Surg. 2021 Apr;111(4):1380-1386.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Katarina Lannering: Early detection of critical coarctation of the aorta in the newborn – a diagnostic challenge. Bihandledare Anders Elfvin.

Huvudman

Jan Sunnegårdh
jan.sunnegardh@vgregion.se

Medarbetare

Carmen Ryberg
Sandra Buratti
Håkan Wåhlander
Shalan Fadl
Cecilia Olofsson
Janus Freyr Gudnason
Björn Söderberg
Jens Böhmer
Eva Strömwall Larsson
Mustafa Latif Ali
Christina Polte
Annika Rydberg
Katarina Hanseus
Erik Wiezell
Ewa-Lena Bratt
Magnus Dalén
Mats Synnergren

Finansiärer

Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Hjärt- Lungfonden
FoU Västra Götaland
ALF
Jane och Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga
ändamål
Mats Klebergs Stiftelse
Stiftelsen Professor Lars-
Erik Gelins Minnesfond
Hjärtebarnsfonden

I. Diagnostik och behandling av medfödda hjärtfel och andra hjärtsjukdomar hos barn och ungdomar, samt intellektuell utveckling, kognition och fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar

Projektet omfattar samtliga barn som opererats för medfött hjärtfel vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus under åren 1994-2020, i vissa fall med ännu längre uppföljningstid. I vissa delprojekt studeras resultaten nationellt. Överlevnad kontrolleras i folkbokföringsregistret och riskfaktorer för död eller annan sjuklighet vid journalgenomgång retrospektivt. Vid uppföljning i januari 2012 (median uppföljningstid från födelsen 12,9 år) var överlevnad i hela materialet (2439 patienter) 92,5%. Överlevnad hos barn opererats till tvåkammersystem (2135 patienter) var 95%, hos barn med endast en hjärtkammare (320 patienter) 73%. Pågående delprojekt är:

1. Nationell uppföljning av patienter opererade för truncus arteriosus communis 1994-2017 (Janus Gudnason)
2. Långtidsöverlevnad och riskfaktorer för död efter kirurgi och kateterbehandling för valvulär aortastenosis. (Cecilia Olofsson)
3. Resultat efter kirurgi för medfött hjärtfel hos barn med Down's syndrom (Eva Strömwall Larsson)
4. Kärlring hos barn och ungdomar, epidemiologi och resultat efter behandling (Jens Böhmer)
5. Ebstein's anomali; epidemiologi och resultat efter kirurgi (Mustafa Latif Ali)
6. Nationell epidemiologisk studie av barn födda med endast en hjärtkammare 1994-2017; långtidsöverlevnad och analys av riskfaktorer för död och andra komplikationer. (Magnus Dalén, Mats Synnergren, Jan Sunnegårdh et al)
7. Behandlingsresultat vid pulmonalatriesekt och kammarseptumdefekt; uppföljning av barn opererade 1994-2017 (Erik Wiezell)
8. Analys av dödsorsaker vid hjärtsjukdom hos barn (Christina Polte m.fl)
9. Indikation för kirurgisk behandling av kammarseptumdefekt med analys av långtidsöverlevnad och komplikationer. (Jan Sunnegårdh, Anders Nygren, Mats Synnergren)

En studie av psykologisk utveckling och livskvalitet hos barn som behandlats med kirurgi eller katetertechnik på grund av medfött hjärtfel med testning av IQ samt besvarande av enkät (PedsQL, hjärtmodul) genomförs inom ramen för avhandlingsprojekt och i samarbete med Institutionen för Psykologi (Avhandlingsarbete för Carmen Ryberg). Totalt har över 200 barn testats vad gäller IQ och även intervjuats och besvarat enkäter som belyser livskvalitet (PedQL samt Disab- kids). Sammanfattningsvis har vi visat att barn opererade för medfött hjärtfel har samma IQ som friska barn, men barn med mycket komplicerade hjärtfel har något lägre värden. En särskild riskgrupp är barn med mycket komplicerade hjärtfel och samtidigt lågt

socioekonomiskt status. Vi har också visat att enkät (Peds QL, hjärtmodul) vid jämförelse med IQ testning visat sig fungera väl som screeninginstrument för den kognitiva utvecklingen hos barn som opererats för medfött hjärtfel.

I en retrospektiv journal- och registerstudie där patienter som inkluderas var 0-18 år vid diagnos av dilaterad kardiomyopati under tidsperioden 1990-2013, boende i Västra Götaland identifierades 69 fall med olika undergrupper (idiopatisk dilaterad kardiomyopati, familjär kardiomyopati, kardiomyopati associerat till neuromuskulära sjukdomar samt non-compaction kardiomyopati i vänster kammars myokardium). Data som inhämtas är demografiska data, symtom vid debut, ekokardiografiska variabler vid diagnos och kontroller, eventuell virusdiagnostik, ämnesomsättningsrubbningar, EKG-fynd, medicinsk behandling, eventuellt mekaniskt cirkulationsunderstöd, hjärttransplantation och orsak till död. Incidensen beräknades till 0,77 per 100 000 personår. Mortaliteten var 23% (n=7) och högst under det första året efter det att diagnosen ställdes. En populationsbaserad studie av dilaterad kardiomyopati hos barn- och ungdomar i hela landet har påbörjats. Projektet drivs som ett avhandlingsarbete i samverkan med medicinska fakulteten vid Örebro Universitet.

II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation

Hjärttransplantation på 5-10 barn och ungdomar före 18 års ålder per år i Sverige. På vuxna utförs ytterligare cirka hjärttransplantationer på Sahlgrenska universitetssjukhuset årligen. Idag diagnostiseras avstötning med så kallad hjärtbiopsi, vilket tas via vensystemet med hjälp av en biopsitång som förs in i höger kammare. Proceduren är inte helt riskfri för patienten och i viss mån också obehaglig för patienten. Proceduren måste, särskilt under det första året efter transplantationen, upprepas flera gånger för att förebygga dödlig utgång vid eventuell avstötning. Det finns nu möjlighet att mäta donators DNA, cellfritt DNA, med kvantitativ PCR teknik. Metoden har inom ramen för detta projekt etablerats på avdelningen för klinisk kemi på Sahlgrenska universitetssjukhuset. I ett samarbetsprojekt med avdelningen för klinisk kemi och transplantationscentrum vid SU drivs nu detta som ett avhandlingsprojekt (Jens Böhmer). På barnsidan är studien nationell, d.v.s i samarbete med Barnhjärtcentrum i Lund samt den barnkardiologiska enheten i Stockholm. Blodprov tas vid varje tillfälle då patienten inkommer för hjärtbiopsi. Projektet är ett avhandlingsarbete för Jens Böhmer.

III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar

Fysisk aktivitet är en grundförutsättning för barns normala utveckling. I ett tidigare avhandlingsarbete har rörelsemätare använts på patienter i olika åldrar, vilka behandlats för medfödda hjärtfel i olika åldrar. Resultaten visade att inga stora skillnader förelåg i jämförelse med ett stort köns- och åldersmatchat normalmaterial som också testades. Metodologin har nu utvecklats ytterligare och en ny typ av accelerometer, som tillåter registrering av rörelser i olika plan och är lätt att applicera, provas ut vid Idrottshögskolan i Göteborg. I ett samarbete kommer vi att genomföra mätningar av fysisk aktivitet hos barn med olika typer av medfödda hjärtfel. Mätningar har startat hösten 2019. Arbetet bedrivs delvis som ett avhandlingsarbete (Cecilia Olofsson) med en större, nationell kohort av barn och ungdomar med valvulär aortastenosis.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Wiezell E, J FG, Synnergren M, Sunnegårdh J. Outcome after surgery for pulmonary atresia with ventricular septal defect, a long-term follow-up study. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1610-9.
2. Skovdahl P, Kjellberg Olofsson C, Sunnegårdh J, e. Children and Adolescents Treated for Valvular Aortic Stenosis Have Different Physical Activity Patterns Compared to Healthy Controls: A Methodological Study in a National Cohort. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(4):774-83.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Valvulär aortastenosis hos barn och ungdomar – resultat efter kirurgisk behandling samt kartläggning av

livskvalitet och fysisk aktivitet.

Bihandledare

Jens Böhmer: Utveckling av ett blodprov för resektionsdiagnostik efter hjärttransplantation.

Huvudman

Håkan Wåhlander

hakan.wahlander@vgregion.se

Medarbetare

Fariba Baghaei

Thomas Higgins

Anders Jeppson

Krister Nilsson

Birgitta Romlin

Mats Synnergren

Eva Strömwall-Larsson

Boris Nilsson

Stefan Hallhagen

Finansiärer

ALF

Hjärt-Lungfonden

I. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel

Sammanfattning

Det späda barnets koagulation utmärks av en bristande mognad som funktionellt innebär att koagulationskaskaden är svårare att aktivera, men även svårare att bryta jämfört med vuxna. I samband med hjärtkirurgi i hjärt-lungmaskin krävs intensiv antikoagulationsbehandling för att undvika trombosbildning i hjärt-lungmaskinkretsen. Detta leder ofta till problem med blödningar efter det att hjärt-lungmaskinen avvecklats. Detta problem har vanligen behandlats med omfattande transfusioner av röda blodkroppar och plasma i kombination med noggrann kirurgisk blodstillning. En annan konsekvens av den omogna koagulationen är risk för trombbildning i inopererade shuntar mellan aorta och lungartär, vilket trots antikoagulation med trombocythämning (acetylsalicylsyra) enligt riktlinjer från vuxna patienter, förekommer hos 12-20% av spädbarn opererade på detta sätt. Vår grupp gör studier där vi använder patientnära analyser av koagulationsfunktionen (tromboelastometri och impedansaggregometri) för att förbättra och rikta transfusions- behovet vid hjärtkirurgi samt för att förbättra antikoagulationsbehandlingen hos spädbarn med inopererade shuntar. Dessa patientnära analyser kan även studeras för användning för barn som får antikoagulationsbehandling för andra typer av hjärtsjukdomar.

Vi har visat att användande av tromboelastometri i samband med hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin hos barn ledde till minskat transfusionsbehov utan att den postoperativa blödningen ökade. Genom användandet av tromboelastometri kunde riktade transfusioner med trombocyter och/eller fibrinogen ges till barn där funktionen av dessa faktorer var påverkad istället för ospecifika transfusioner av röda blodkroppar och plasma. Den sammanlagda mängden transfusioner minskade och framför allt minskade andelen barn som fick plasma från 78 till 14%.

Hos barn opererade med aortopulmonella shuntar gavs rutinmässigt acetylsalicylsyra (ASA) i rekommenderade doser som profylax mot trombosbildning och shuntokklusion. Dosen ASA justerades efter barnens viktökning. Vi värderade effekten av trombocythämning av ASA med impedansaggregometri blint i förhållande till given dos ASA. Trots att 93% av barnen låg inom angivet referensområde för adekvat trombocythämning fem timmar efter första dos ASA, sjönk denna andel till 86% redan efter 24 timmar och efter tre månaders behandling låg endast 64% inom referensområdet. Dessutom drabbades 14 % av barnen av trombos i shuntar. Framtida studier kommer att värdera ifall dosjustering av trombocythämmande läkemedel med ledning av impedansaggregometri till barn med aortopulmonella shuntar kan leda till minskad förekomst av shuntokklusion.

II. Natriuretiska peptider och hjärtminutvolymsmätning för värdering av hemodynamisk påverkan efter hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin på barn

Sammanfattning

Vid bedömning av hjärtfunktion och hemodynamiska konsekvenser hos barn används idag ekokardiografi och/eller kateterisering. I situationer med flera samtidiga lesioner blir den sammantagna värderingen av hemodynamik mer komplex än enbart summan av de olika lesionerna. Hos barn med medfödda hjärtfel är ofta den påverkade kammaren en högerkammare eller en ensam kammare, där pålitliga referenser för funktionsmått saknas. Natriuretiska peptider – ANP och BNP – ökar natriures och diures, orsakar dilatation av perifera kärlbäddar och minskar hjärtmuskelhypertrofi och belastningen på vänsterkammaren. Dessa effekter liknar de effekter man försöker uppnå med läkemedel mot hjärtsvikt. Plasmanivåer av natriuretiska peptider erbjuder ett möjligt alternativ för bedömning av graden av kammarbelastning, men är otillräckligt kartlagda vad gäller effekter vid volyms- eller tryckbelastning i förhållande till nedsatt kammarfunktion samt vad gäller effekter av operation/kateterburen behandling. Vid hjärtkirurgi och kateteriseringar ger hjärtminutvolymen fundamental information för bedömning av hemodynamik. Analys av artärtryckskurvans form erbjuder kontinuerlig hjärt- minutvolymsmätning, men är otillräckligt utvärderad på barn och i närvaro av intrakardiell shunt.

Natriuretiska peptider bestäms före och efter hjärtkirurgi hos barn med medfödda hjärtfel och relateras till pre-operativ och post-operativ hemodynamik. Användning av hjärt-lung-maskin leder även till aktivering av en inflammatorisk reaktion som orsakar ett syndrom med låg hjärtminutvolym och ökad kärlpermeabilitet. Vi studerar hur hemodynamik, förekomst av låg hjärtminutvolym, symtom på hjärtsvikt och natriuretiska peptider i samband med hjärtkirurgi påverkas av val av perioperativ farmakologisk behandling med olika farmakologiska principer: milrinon eller fentolamin. Detta görs genom att värdera hemodynamik med hjärtminut- volymsmätning utifrån artärtryckskurvans form, blodtryck, perifer kärlresistens, diures, shuntbestämning och behovet av inotrop verkande läkemedel hos barn som behandlats med milrinon (kärldilaterande och inotrop effekt) eller fentolamin (enbart kärldilaterande) efter avslutad hjärt-lungmaskinsanvändning.

Arbetet kommer att tydliggöra möjligheter och begränsningar med både natriuretiska peptider och artärtryckskurvsanalys som hjälpmedel för att bedöma grad av hemodynamisk belastning och hemodynamisk funktion hos barn och ungdomar med hjärtsjukdom. Båda metoderna har stor potential för att bli värdefulla hjälpmedel i det vardagliga arbetet med dessa patienter.

III. Hjärttransplantation på barn – En långtidsuppföljning

Sammanfattning

Hjärttransplantation på barn har utförts i Sverige sedan 1989 och utgör den enda definitiva behandlingen av svår icke-reversibel hjärtsvikt. Transplantationer utförs i Sverige enbart i Göteborg och Lund. Genom ett samarbete med barnkardiologin i Lund har vi kartlagt samtliga barn och ungdomar som listats för hjärttransplantation i Sverige under perioden 1989 till 2009. Vi har på så sätt kunnat få ett komplett populationsbaserat material med demografiska data, diagnos för föranlett listning, mortalitet under väntetid för nytt hjärta samt mortalitet och förekomst av senkomplikationer efter hjärttransplantation i Sverige, vilket också har publicerats. Detta samarbete fortsätter med fortlöpande insamling av data på de barn och ungdomar som utreds och listas för hjärttransplantation.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Thorlacius EM, Vistnes M, et al. Levosimendan Versus Milrinone and Release of Myocardial Biomarkers After Pediatric Cardiac Surgery: Post Hoc Analysis of Clinical Trial Data. *Pediatr Crit Care Med.* 2021;22(7):e402-e9.
2. Soderlund F, Wahlander H, Hansson EC, Romlin BS. Preoperative heart failure is not associated with impaired coagulation in paediatric cardiac surgery. *Cardiol Young.* 2021;31(6):979-84.
3. Romlin B, et al. Clinical course and outcome after treatment with ventricular assist devices in paediatric patients: A single-centre experience. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021;65(6):785-91.

4. Hultenmo M, Nygren A, Soderberg B, Wahlander H. Dose Evaluation and Proposal of Local Diagnostic Reference Levels for Paediatric Cardiac Catheterizations Performed on a High-Sensitivity Angiographic System Allowing Low-Dose Imaging. *Radiat Prot Dosimetry*. 2021;195(3-4):279-88.
5. Bartfay SE, Dellgren G, Hallhagen S, et al. Durable circulatory support with a paracorporeal device as an option for pediatric and adult heart failure patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161(4):1453-64 e4.
6. Back J, Wahlander H, Hanseus K, Bergman G, Naumburg E. Evidence of support used for drug treatments in pediatric cardiology. *Health Sci Rep*. 2021;4(2):e288.

Huvudman

Ingegerd Östman-Smith
*ingegerd.ostman-smith@
pediat.gu.se*

Medarbetare

Pari Allahyari
Davood Javidgonbadi
Linda Byström
Eva Fernlund
Gunnar Sjöberg
Anna Wålinder Österberg
Jenny Alenius Dahlkvist
Maria Schaufelberger
Frida Dangardt
Kerstin Lagerstrand

Finansiärer

ALF
Hjärt-Lungfonden
FoU Västra Götaland

Improved detection and treatment of heart disease in childhood

Having completed the very large prospective study on pulse oximetry-screening for the detection of life-threatening duct-dependent congenital heart disease in newborns, this research group is now for their new projects concentrating on improvements in the treatment of children with cardiomyopathy (heart muscle disorders).

I. Early diagnosis of life-threatening congenital heart disease

About 1-2 per 1 000 live-born children have a duct-dependent critical congenital heart lesion or transposition of the great arteries. An appreciable proportion of these babies with critical heart disease are not detected by routine neonatal physical examination as currently performed. With the increasing trend towards early discharge of babies born after uncomplicated deliveries, this has led to a situation where an increasing proportion of newborn babies are being discharged home with unrecognized serious congenital heart disease. In our referral region (roughly 4.1 million inhabitants), a retrospective review between 1993 to 2001 has shown a statistically significant rise in the proportion of infants discharged from the newborn nursery with undiagnosed critical congenital heart disease, from 13% in the first three year period to 29% in the last three year period. Internationally 10-30% of deaths due to congenital heart disease in the first year are due to unrecognized cases dying in the community, and a circulatory collapse at home can cause serious neurological damage even if the child is resuscitated and survives. With the still continuing shortening of time between delivery and discharge home there is a great need to develop effective screening methods to detect these children before they leave hospital. We therefore first embarked on a critical method-evaluation where we compared different types of oximeters on 200 term normal newborns with echocardiographically normal hearts (median age 1.0 day) and 63 infants with critical congenital heart disease (CCHD) (median age 3.5 days). We subsequently carried out a very large prospective population screening study in West Götaland (39,821 newborns) where we showed a significantly higher detection rate of duct-dependent heart disease in regions using pulse oximetry (detection rate 92% before leaving hospital) versus regions not using pulse oximetry (detection rate 72%). Furthermore surgical survival was significantly better for infants detected in hospital, than for those discharged and then re-admitted, surgical mortality 0,9% versus 14.8% ($p=0.0054$). The false positive rate was very low, 0.17%, and the majority of “false” positives were actually suffering from pulmonary or infectious disorders benefitting from early detection.

II. Heart muscle disorders

A. Optimal therapy and screening for hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant cardiomyopathy causing inappropriate cardiac hypertrophy, has a prevalence of 0.2% in young adults, and is the commonest medical cause of sudden unexpected death in older children and teenagers, and in athletes. In HCM a worsening of hypertrophy tends to occur around the pubertal growth spurt. Both symptoms and sudden death risk are correlated to degree of excess wall thickening of the heart. There is a complete absence of prospective randomized studies on the effect of any therapy on long-term disease progress, morbidity and mortality in the literature. Current criteria for preventative ICD-implantation come from tertiary referral centres, have been based on research in adult patients, and have low predictive accuracy. New proposed pediatric algorithms (HCM Risk-Kids, PRIMaCY-SCD) have a high false-positive rate and have not been independently validated. Our retrospective cohort study in childhood HCM has suggested that whereas untreated children with HCM show a 24-26% increase in cardiac hypertrophy, patients on high-dose beta-blockers instead show a 20-28% reduction in the same measures of cardiac hypertrophy. The study also showed that ECG-amplitudes were an independent risk factor for sudden death, and that beta-blocker therapy reduced the risk for sudden death in high-risk patients. Thus the excessive compensatory hypertrophic response can be modified with beta-blocker therapy, reducing both symptoms and mortality. Furthermore, our group has participated in the description of several new mutations involving myocyte energy generation, AMP-kinase and glycogen synthetase mutations.

Aims: To establish whether beta-blocker therapy modifies progression of disease in symptom-free patients with HCM via the first prospective randomized long-term treatment study. We have assessed the psychosocial impact of diagnosis through family screening, and found that quality of life is not permanently reduced by a diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy reached by screening in an asymptomatic individual, but that the transition period is easier for younger children, than it is for individuals diagnosed for the first time as teenagers. We have also assessed the effect of beta-blocker therapy on physical performance in HCM-patients. This study shows that unlike patients with a normal heart, the exercise performance of patients with hypertrophic cardiomyopathy does not deteriorate with introduction of beta-blockade. It had earlier been known that in patients with HCM the stroke volume deteriorates with increasing heart rate because of their slow diastolic filling, and we believe that these results are the result of beta-blockade improving the diastolic filling which compensates for the lower maximal heart rate. We have now also analyzed the exercise performance after two and six years in a randomized treatment study comparing metoprolol with only observation and life-style changes in low-risk patients. These results show that over the observation period the exercise performance in patients randomized to no beta-blocker therapy show a slow but significant deterioration in exercise-ability over follow-up, whereas patients treated with metoprolol do not deteriorate compared with pre-treatment values and at last comparison perform significantly better than untreated patients. As myocardial oxygen consumption is linearly related to the product of heart rate and systolic blood pressure, the rate-pressure product (RPP), it is notable that the metoprolol-treated group achieves a good exercise performance with a 42% higher Watt per unit RPP, i.e. substantially lower myocardial oxygen cost on exercise than the observation-group, which may have relevance for subendocardial ischaemia on exercise and future development of myocardial fibrosis. Blinded analysis of the effect of beta-blocker therapy on diastolic function and progression/regression of hypertrophy have been completed for the randomized patients included in the exercise study, and show that wall-to-cavity ratios slowly but significantly increased in patients on observation only, whereas they in patients randomized to metoprolol instead reduced towards normal values. This was associated with a significant reduction in left ventricular diameter Z-score in untreated patients, whereas diameter increased in metoprolol-group. At last follow-up all patients were fully grown with LVEDD 4.5 cm in Obs-group and 4.8 cm in Bbl-group ($p=0.0028$), and 3D LV-volumes of 41.0 versus 51.0 ml/m² BSA ($p=0.006$). The difference was not secondary to bradycardia as calculated cardiac output at rest was also significantly different, 1.51 and 1.90 L/min respectively ($p=0.008$). Diastolic septal e-velocities reduced slowly overtime both at rest (-1.46 cm/s), and 5 min after exercise (-1.1cm/s), in Obs-group, whereas they did not in Bbl-group (+0.6cm/s) and (+0.4cm/s); $p=0.0037$ and $p=0.05$ respectively compared to Obs-group. These results suggest that beta-blocker therapy may be indicated for prognostic reasons even in patients with HCM that have no symptoms or risk-factors. This treatment study also allows the examination of differential effects of selective

and non-selective beta-blocker therapy in young patients with HCM, since low-risk patients are randomized between metoprolol and observation, and patients with risk-factors are treated with propranolol, which is the next project in line to be tackled. As a follow-up study, we have been joined by F Dangardt and K Lagerstrand, and are now embarking on a magnetic resonance (MRI) study characterizing the myocardium in particular in reference to degree and pattern of fibrosis comparing patients with no treatment to the patients randomized to metoprolol. We will quantify fibrosis by late gadolinium enhancement (LGE), but also explore if newer MRI-processing techniques will provide additional information. It is a well-known fact that fibrosis occurs in most but not all hearts with HCM, and is progressive with increasing age. The extent of fibrosis has been shown to correlate with an increased risk of adverse events. If we could demonstrate that patients that have had their myocardial oxygen demands on exercise lowered by effective beta-blockade have a lower proportion of fibrosis in their hearts it would be a powerful argument for using beta-blockade prophylactically even in symptom-free patients with HCM.

B. A separate aim is to improve risk-factor stratification of childhood HCM-patients at risk for sudden unexpected death, and thereby selection criteria for ICD-implantation in children with HCM.

A national network of pediatric cardiologists interested in HCM has been established with representatives in all Swedish centres of pediatric cardiology. This collaboration has been assessing the predictive value of an ECG risk-score which I had previously developed for adult patients with HCM together with collaborators from adult cardiology also in childhood HCM. We find that this ECG risk-score performs even better in children with HCM. If one ranks risk factors according to relative risk (RR) then an ECG risk-score >5 points had RR 46.5, sensitivity 97% , specificity 80% , ($P<0.0001$), and was the best predictor, predicting a five-year risk of SD/ CA of 30.6% . Other features with importantly raised RR were: Detroit wall thickness Z-score >4.5: 9.9; septal thickness $\geq 190\%$ of upper limit of normal for age (SEPPER $\geq 190\%$): 7.9; non-sustained ventricular tachycardia on Holter monitoring: 9.1; ventricular ectopics on exercise-testing: 7.4; and left ventricular outflow gradient (LVOTO) >50mm Hg: 6.6. Family history was non-significant. Multivariate Cox hazard- analysis gives last ECG risk-score ($p=0.002$) and last Detroit Z-score ($p=0.001$) as independent predictors, but also suggests that increasing beta-blocker dose is associated with significantly reduction in risk of sudden death ($p=0.037$). It was concluded that ECG-phenotype as assessed by ECG risk-score is important for risk of sudden death, and should be considered for inclusion in risk-stratification of paediatric HCM-patients. During 2021 we published a study using C-statistic from ROC-curves to compare the ability of ECG risk-Core, and the American Heart Association (AHA) 2011 risk stratification protocol in the ability to predict subsequent sudden cardiac death, and the ECG risk-score was substantially superior, with C-statistic of 0.88 ($p<0.001$), whereas AHA2011 adult criteria are non-significant (C-statistic 0.60, $p=0.119$, and in a pediatric modification is significant but poorly predictive (C-statistic 0.67). We also compared with the recently published HCM Risk-Kids score, and confirmed virtually identical C-statistic values for HCM Risk-Kids as that of Norrish et al in the original 2019 publication, but also found that the addition of ECG risk-score to the HCM Risk-Kids score further improves discrimination, up to a C-statistic of 0.90 for a sum of HCMRisk-Kids plus ECG Risk core of ≥ 14 .

In collaboration with Eva Fernlund and Anna Wålander Österberg at Linköping University and their collaborators we are also comparing the ECG risk-score with other suggested risk factors such as delayed gadolinium enhancement on magnetic resonance scanning, which found that patients with an ECG Risk-score <3 points will either have no LGE, or less than 4%, now published (see scientific report), and we are starting a study evaluating the ECG risk-score against the European Society of Cardiology risk calculator in pediatric HCM-patients that have reached 16 years of age or above as well as an evaluation of a further pediatric risk score PRIMaCY. Anna Wålander Österberg has also used a residency at Toronto Hospital for Sick Kids together with researchers from Toronto for an external validation of the ECG risk-score and found a sensitivity of 95%, positive predictive value of 28% and negative predictive value of 99% (Circulation 2021, 144:A10353).

C. Long-term outcome of obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with different methods for treatment of outflow tract obstruction: medical therapy, pacing with short AV-delay and surgical myectomy.

The long-term outcome has been studied both in the complete geographical cohort in Västra Götaland (including patients with a diagnosis in adulthood), and in an age-and severity matched case-control study

within the Västra Götaland cohort (thesis project for D Javidgonbadi). The complete geographical cohort consists of 251 patients from all hospitals in West Götaland region. Neither short atrio-ventricular delay pacing therapy (n=87) nor surgical myectomy (n=42) had significant effect on risk for disease-related death. When the gold-standard surgical myectomy treatment is compared with pacing in age-matched patients there is no significant difference in total survival, but re-intervention-free survival was significantly better in the pacing-group (p=0.004) because of a much lower need for re-intervention procedures. Furthermore treatment costs were four times higher following myectomy (published, see scientific report). On multi-variate Cox hazard regression the risk factors for disease-related death were: Female gender (p=0.005; hazard ratio 1.976), age at diagnosis (p=0.008), left atrial diameter at diagnosis (p=0.003), and LVOT gradient >50 mm Hg at follow-up (p=0.036). Beta-blocker therapy was associated with reduced risk (p=0.032) in the same multi-variate model, with more protection the higher the dose. Further studies defining aspects of the verified excess in female mortality has established that the excess mortality is specifically in heart failure deaths and in myocardial infarcts, and also established that there is less active pharmacological management of female patients. Fewer females received beta-blocker therapy after diagnosis (64% versus 78%, p=0.011), in a smaller dose (p=0.006), and less frequently combined with disopyramide (7% versus 16%, p=0.027). A beta-blocker dose above cohort-median reduced risk in both males (HR=0.32; p=0.020) and in females (HR=0.35; p=0.006). Further manuscripts compare risk-factors for arrhythmia are in the pipe-line. Furthermore we are now planning to extend this work by comparing hemodynamic outcome of short-delay pacing with alcohol septal ablation in continued collaboration with E Bollano and D Iones at the Sahlgrenska Hospital. All surviving patients in the pacing and myectomy cohorts have also been invited for a complete hemodynamic assessment in our laboratory, with ultrasound, 24h Holter ECG, 6 min walking test as well as bicycle ergometer testing, and blood samples for biochemical markers. So far 93 patients have taken part in this full assessment, but further work on this project has been on ice because of Covid19, but will resume now also including patients after alcohol septal ablation. Furthermore, in a small subgroup of paediatric patients with very aggressive disease in spite of maximal medical therapy, and significant outflow obstruction remaining after surgical myectomy, we have identified that left ventricular epicardial pacing may provide a lasting reduction in outflow gradient where all other options have failed.

D. A further aim is to define genotype-phenotype correlations in relation to ECG risk factors and diastolic function.

Genotyping is now carried out using a 102 gene screen panel via Blueprint Genetics in Helsinki. Out of 67 genotyped patients 28 patients were high-risk (>5 points) based on ECG-risk score, and 39 low-risk (<6 points). The risk score correlated with death (correlation coefficient 0.57, p<0.0001); there were 7 sudden deaths in the high-risk group and none in the low risk group (p=0.0005). Familial disease was more common in the low-risk (85%) than in the high-risk group (37%), but a higher proportion of genotyped individuals had positive findings in the high-risk (81%) than in the low-risk group (67%). MYH7 mutations were more common than MYBPC3 (29% versus 19%) in the high-risk group, whereas in the low-risk group MYBPC3 was predominant (33%). Additional genes affected in the high-risk group were ACTC, MYL, MYPN, LAMP2, RAF 1 and PTNP11. We hope to expand this work in collaboration with the Nordic Hypertrophic Cardiomyopathy Registry. In order to define ECG-criteria and ultrasound criteria for early diagnosis of HCM-phenotype in families with familial HCM, we are comparing mutation-positive and mutation negative first-degree relatives with familial hypertrophic cardiomyopathy. There was a lot of overlap in ECG-findings suggesting the ECG is of limited value. In comparisons between 3D-LV-volume, wall- and cavity-size Z-scores, and M-mode wall-to- cavity ratios on cardiac ultrasound we found that long-axis M-mode is the best simple technique to predict mutation carriers. A septum-to-cavity ratio >0.27 at birth, >0.24 by one year of age, >0.22 after two years of age, and >0.23 after eleven years of age has a high specificity of 93% for identification of mutation carriers, but sensitivity is only 50% since many children do not develop a pathological phenotype during childhood. The smaller LV cavities make septum-to-cavity ratios more sensitive than septum Z-scores.

III. Creation of a Swedish National Registry for Paediatric Cardiomyopathies

The objective is to obtain information about risk-factors for adverse outcome and obtain similar information

as we have already to some extent have obtained for hypertrophic cardiomyopathy, for the other important paediatric cardiomyopathies (dilated, restrictive, and left ventricular non-compaction cardiomyopathies and right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy). These cardiomyopathies also need risk stratification strategies both for risk of sudden arrhythmia death, as well as risk stratification for heart failure death. At present 31% of children referred to waiting list for heart transplantation die on the waiting list, indicating that they are referred too late and that we need better prognostic markers. Work on constructing this Registry, with the working name SwedCampP, is now completed, and the registry is in operation. It is based at Uppsala Clinical Research Centre, and includes protocols for HCM, RCM (restrictive cardiomyopathy), DCM (dilated cardiomyopathy), LVNC (left ventricular non-compaction) and ARVC (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy). We have in addition contacted other national cardiomyopathy registries (New Zealand and Australia), who are interested in collaborating on the rare cardiomyopathies, (particularly restrictive and non-compaction) where no single nation is likely to have sufficient number of cases for this type of work, and we have therefore made sure that we collect all the data that they collect in the same format (we do however collect additional data). The plan is now to enter data from patients with relevant diagnoses consecutively registered in the SWEDCON registry over the last 10 years (SWEDCON registers diagnosis and visits, but no detailed clinical data), as well as prospective registration of new cases. Progress has been much slowed by Covid19.

IV. Evaluation of the ECG-risk score in the screening of athletes

In our first description of the ECG risk score we studied 34 athletes as a comparison group with physiological cardiac hypertrophy, and found that there were no false positives, i.e. no athlete had an ECG risk-score >5 points. The Swedish Department of Health and the European Society of Cardiology have both recommended that ECG screening should be carried out in athletes, but ordinary ECG criteria have a rather high incidence of false positives in teenage athletes. We therefore decided to study students attending Idrottsgymnasium in Falun (Sports College) to assess whether false positive ECG screening tests could be reduced by the use of the ECG risk-score. Of 153 sport students attending the study, 13 was defined as positive screening, four (2.6%) according to guidelines and nine (5.9%) according to ECG risk-score and proceeded to follow up. Ten students were evaluated as false positive and three as true positive screening, one student according positive to guidelines (with long QT- syndrome), and two students according to ECG risk-score with widened criteria >4 points, and those two were the only ones with a pathological phenotype on cardiac ultrasound, and were negative on conventional ECG-screening. The potential role of ECG risk score in ECG-screening among athletes may thus be to aid in increasing the sensitivity of screening for HCM, instead of increasing the specificity. Out of 153 athletes ECG-screening identified three individuals (2.0%) with cardiological conditions that required adjustments of medications and continued medical supervision in order to safely take part in intensive training, for a total false-positive rate of 5.9%, i.e. one third of screening-positive individuals had benefit.

V. Risk-assessment in hypertrophic cardiomyopathy associated with Noonan's syndrome and other RASopathies, and evaluation of cardiac effects of growth hormone therapy in Noonan patients

Östman-Smith was invited by Physicians World Europe GmbH to be part of the Steering Committee for a European Noonan Syndrome Medical Education Initiative with the aim of first devising a questionnaire about current medical management, to identify areas of knowledge gaps among physicians treating patients with Noonan's syndrome. We received replies on the questionnaire from 110 European Cardiologists and are currently preparing a manuscript for publication of the result together with the rest of the Steering Committee. There were two areas of particular cardiological knowledge gaps identified in the survey. Firstly it was clear that there was great uncertainty about indications for implantation of an internal cardioverter-defibrillator (ICD) for patients with HCM associated with Noonan's syndrome, as both HCM Risk-Kids, and the adult ESC HCM-Risk algorithm state they are not to be used in HCM associated with Noonan syndrome and other RASopathies, and no other specific recommendations exist. The result has been that virtually no patients have ICD implanted as primary prevention, and only few have received it as secondary prevention after a malignant arrhythmia. Secondly, there was great uncertainty about whether HCM constituted a contra-indication for treatment with growth hormone, both among the pediatric cardiologists and the

146 pediatric endocrinologists who replied to the questionnaire, again not surprising as that is clearly a knowledge gap that needs filling. From Sweden there were seven instances of adverse reaction to growth hormone treatment reported by the pediatric cardiologists, and M Zenker and C Wolf also reported two, so we are in the process of preparing a publication of those cases, as well as preparing recommendations for the type of cardiac monitoring necessary with growth hormone therapy in patients with Noonan's syndrome. Furthermore, we are collaborating to collect a multinational cohort of HCM-patients with Noonan's syndrome in order to compare patients with sudden death with survivors, in order to define what constitutes important risk-factors for sudden death in RASopathy HCM. Preliminary data from the Swedish national cohort suggests that there are some significant differences between risk factors in non-syndrome HCM and in RASopathy-associated HCM, but that ECG Risk-score plus HCM-Risk-Kids ≥ 14 performs well but a larger number of end-points will be required in order to be able to carry out multivariate analysis. Lastly, in order to better know how to detect an abnormal cardiac response to growth hormone in Noonan's syndrome patients I am planning to collaborate with J Dahlgren (responsible for the national GH registry) to review the cardiac investigations carried out on all patients with Noonan's syndrome receiving growth hormone therapy at Queen Silvia children's Hospital, and ask for ethical approval to carry out follow-up investigations.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdon NJ, Östman-Smith I. Morbidity and resource-usage after myectomy- or pacing-treatment in hypertrophic cardiomyopathy: A case-control study. *Int J Cardiol* 2021;322:197-203.
2. Wålinder Österberg A, Östman-Smith I, et al. High ECG Risk-scores predict Late Gadolinium Enhancement on Magnetic Resonance Imaging in HCM in the Young. *Pediatr Cardiol* 2021, Mar;42(3):492-500.
3. Östman-Smith I, et al. Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr.* 2021, 110:3105-3115.
4. Wolf CM, Zenker M, Burkitt-Wright E, Edouard T, García-Miñaur S, Lebl J, Shaikh G, Tartaglia M, Verloes A, Östman-Smith I. Management of cardiac aspects in children with Noonan syndrome - results from a European clinical practice survey among paediatric cardiologists. *Eur J Med Genet.* Epub 2021 Dec 9.
5. Edouard T, et al. Management of growth failure and other endocrine aspects in patients with Noonan syndrome across Europe: A sub-analysis of a European clinical practice survey. *Eur J Med Genet.* Epub 2021 Dec 9.
6. García-Miñaur S, Burkitt-Wright E, Verloes A, Shaikh G, et al. European Medical Education Initiative on Noonan syndrome: A clinical practice survey assessing the diagnosis and clinical management of individuals with Noonan syndrome across Europe. *Eur J Med Genet.* Epub 2021 Dec

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

Anna Wålinder Österberg vid Linköpings Universitet: Diagnosis and risk assessment for children and young adults with cardiomyopathy.

Huvudman

Kate Abrahamsson

kate.abrahamsson@vgregion.se

Medarbetare

Magdalena Vu Minh Arnell

Michaela Dellenmark-Blom

Vladimir Gatzinsky

Eva Jennische

Linus Jönsson

Anders Sandin

Ulla Sillén

Ulrika Svenninghed

Sofie Örnö Ax

Konrad Szymanski

Giovanni Mosiello

Peter Wide

Finansiärer

Linnéa och Josef Carlssons
stiftelse

ALF

Drottning Silvias

Jubileumsfond

Elin & Carl Linders Fond

Fru Mary von Sydow

donationsfond

Göteborgs Läkaresällskap

HKH Kronprinsessans

Lovisas minnesfond

Jerringfonden

Kristina Stenborgs Stiftelse

Majblommans

forskningsbidrag

Norrbacka-

Eugenistiftelsen

Stiftelsen Petter

Silfverskiölds Minnesfond

RBU:s forskningsstiftelse

Stiftelsen Wilhelm och

Martina Lundgrens

Vetenskapsfond

Ågrenska Stiftelsen

Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck

Barn med ryggmärgsbråck riskerar flera typer av problem. För omhändertagande av barn med ryggmärgsbråck finns vid Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg sedan lång tid en multidisciplinär teambildning. Barnen kan ha nedsättningar i rörelseförmåga och felställning i höft, rygg, knä och fotleder. Cirka 80% har kognitiva svårigheter orsakade av hydrocefalus och anläggningsskador på hjärnnivå. Det betyder att exekutiva funktioner kan vara nedsatta med svårigheter att ta initiativ, planera och få saker gjorda. Hos individerna ses neurogen blås- och tarmfunktionsstörning. Vid neurogen blåsfunktionsstörning finns risk för njurskador orsakat av höga tryck i blåsan och läckage när utförlödesmotståndet är för lågt. Vid risk för njurskador vidtas aktiva åtgärder mot blåsdysfunktionen, medan läckage är socialt besvärligt men utan absolut indikation för åtgärd. Första steget är alltid ren intermittent kateterisering (RIK) och blåsdämpande farmaka. Nästa steg är operation med blåsförstoring, tätning av blåshalsen och anläggande av alternativ RIK kanal. Operation fordrar livslång RIK och uppföljning. Inom barnsjukvården finns sedan många år ett strukturerat omhändertagande av barn med ryggmärgsbråck vilket inte har sin motsvarighet i vuxenvården.

I. Livskvalitetsstudier av ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck i relation till neurogen blås- och tarmfunktionsstörning

Detta utgör grunden för livskvalitetstudierna, dvs. att erhålla en vetenskaplig grund för att förbättra omhändertagandet inför och i vuxenvården. Sedan 1977 har individer från Västra Sverige med ryggmärgsbråck och neurogen blåsfunktionsstörning inlett RIK-behandling och överförs till vuxenvården. Förutom sin neurogena blåsfunktionsstörning har majoriteten av dessa individer också fekal inkontinens med regelbundet lavemangsbehov. Som en jämförelsegrupp har tonåringar 16-18 år med ryggmärgsbråck, (25 individer) deltagit i motsvarande intervjustudie som en vuxenpopulation med ryggmärgsbråck, med tillägg av en prospektiv subjektiv och objektiv utvärdering av urin- och avföringsläckage. Genomgång av journal och intervju gjordes med fokus på att utvärdera självständighet i RIK och tarmtömningsregim, behov av påminnelse eller assistent, socialt liv och fysiska intima relationer. Resultatet visade att med aktiv uro/tarmterapi och standardiserad uppföljning kan man uppnå en internationellt sett hög frekvens av urinkontinens hos unga med ryggmärgsbråck. Urinkontinens verkar vara en framgångsfaktor för att öka möjligheten till ett socialt aktivt liv och nära intima relationer. En kvalitativ studie med fokus på upplevelser hos vuxna med ryggmärgsbråck av att leva med urin- och avföringsläckage är pågående. Ytterligare forskning är i startgroparna för att besvara följande frågeställningar;

- Kan postoperativa komplikationer relaterade till kontinenshöjande kirurgi på barn och ungdomar med neurogen blåsfunktionsstörning förebyggas genom bättre kunskap kring familjens funktion och förmåga i barnsjukvården och genom bättre urotarmterapeutisk kontinuitet och support i vuxenvården?
- Vilken validitet och reliabilitet har de diagnosspecifika HRQOL enkäterna QUALAS C & T hos svenska barn och ungdomar med ryggmärgsbräck?
- Finns det hos barn och ungdomar med ryggmärgsbräck skillnad i diagnosspecifik HRQOL/psykosocial livssituation/familjefunktion
 - hos de som genomgått vs inte genomgått kontinenshöjande kirurgi i barnsjukvård?
 - hos de med vs de utan postoperativa komplikationer vid kontinenshöjande kirurgi i barnsjukvård?
 - hos de med vs de utan kliniska, psykologiska och sociala riskfaktorer?
- Hur bidrar patientens blås-respektive tarmsituation till ovanstående nämnda utfall?
- Vidare startar vi nu en registerstudie, för att kartlägga död och sjukvårdskonsumtion hos vuxna med ryggmärgsbräck i jämförelse med befolkningen i övrigt?

II. Kliniska studier av esofagusatresi

Esofagusatresi (EA) är en medfödd missbildning där matstrupen är avbruten. Den förekommer i ett flertal typer och oftast är även luftstrupen engagerad. Incidensen av EA är 1/3-4000 levande födda. Behandlingen är kirurgisk rekonstruktion som oftast kan utföras inom barnets första levnadsdagar. I cirka 10-15%, när avståndet är för stort mellan matstrupssegmenten (long-gap EA), görs rekonstruktionen senare under barnets första levnadsår. När direktanastomos ej är möjlig måste avståndet överbryggas med annan vävnad. Överlevnaden är idag över 90% men morbiditeten är dock fortfarande hög. Under uppväxten har 45-60% av barnen problem relaterade till matstrupen såsom sväljningssvårigheter eller gastroesofageal reflux (GER). Symtom från luftvägarna är ungefär lika vanligt: kronisk hosta, återkommande lufrörskatarr, lunginflammation, andfåddhet eller väsljud. Barn med EA har dessutom sämre tillväxt än friska barn. Således har de behov av fortsatt regelbunden uppföljning under uppväxten och vissa har även behov av ytterligare kirurgi. För det ökande antalet överlevande vuxna är omhändertagandet ännu inte standardiserat. Här saknas både nationella och internationella riktlinjer.

A. Lung- och matstrupsfunktion hos barn och vuxna opererade för esofagusatresi – riskfaktorer, prognos och standardisering av uppföljning

Under de senaste åren har vi fokuserat våra studier på hur sjukligheten ser ut i vuxen ålder. Lungfunktionen hos patienter med EA kan vara både restriktivt och obstruktivt påverkad. I senare studier tycks den mer uttalad i vuxen ålder än vad man tidigare förstått. Många har astmaliknande besvär. Risken för utveckling av esofagit och Barretts esofagus, förstadiet till adenocarcinom, är också ökad. Syftet i denna forskning har varit att kartlägga riskfaktorer för nedsatt lung- och matstrupsfunktion, initiera preventiva åtgärder och sprida kunskap om behovet av uppföljning inom vuxenvården. Vi har gått igenom undersökningsresultaten vid 1,7 och 15 år hos de barn som opererats på grund av gastroesophageal reflux under uppväxten och jämfört med de barn som ej genomfört refluxoperation. Vi har även deltagit i en Nordisk multicenterstudie som kartlagt behandlingen av Long-Gap Esophagus Atresi (LGEA) i Norden under 15 år. Long-Gap esophagus atresi är en variant av missbildningen där mycket matstrupsvävnad saknas, vilket gör rekonstruktionen svår. Det finns flera olika behandlingar beskrivna, men det finns ingen kunskap om för och nackdelar med de olika metoderna. Den Nordiska multicenterstudien kartlade hur denna missbildningsvariant behandlas i Norden och det kortsiktiga utfallet av behandlingen. Nu pågår en nationell studie av denna patientgrupp där syftet är att försöka ta reda på vilket kirurgiskt behandlingsval vid ” long-gap EA” som är associerad till god livskvalitet i hos barn i åldern 2-18 år. Vidare så skall vi nu följa upp resultaten på de patienter som opererats i Göteborg mellan 1997-2017, drygt 170 stycken. Denna uppföljning sker enligt ett lokalt vårdprogram innefattande frågor rörande matstrups- eller luftvägsbesvär samt funktionsundersökningar av luftvägarna och matstrupen. Patienterna har följts enligt ett standardiserat vårdprogram vid nyckelåldrar 1, 3-4, 7, 12, 15 års ålder. Uppföljningsprogrammet innefattar frågor om matstrups- eller luftvägsbesvär, funktionsundersökningar av luftvägarna och matstrupen (i åldrar 1, 7, 15 år) och ett validerat sjukdomsspecifikt instrument för att mäta hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) för åldrarna 2-7 och 8-17 års ålder. Utöver detta så svarar 15-åringarna på samma frågor rörande mat- och luftvägssymptom som våra patienter i en av oss tidigare utförd vuxenstudie fick svara på. Vi önskar kartlägga riskfaktorer, symptom,

lung- och matstrupsfunktion och hur den förändras över tid, eventuella samband mellan symptom och funktionsresultat samt påverkan på livskvalitet. Förhoppningsvis skall den ökade kunskapen kunna bidra till att vi får bättre uppföljningsrutiner under uppväxten samt kan komma med rekommendationer rörande den fortsatta uppföljning i vuxenvården. Datainsamling pågår fortlöpande.

B. Livskvalitet, och coping hos barn och ungdomar födda med esofagusatresi

Kunskap om hur esofagusatresi (EA) påverkar barnets och familjens dagliga liv fysiskt, socialt och psykologiskt och ur barn- och föräldraperspektiv har ökat de senaste åren tack vare vår forskning. Det avser även kunskap om hur barnen hanterar utmaningar till följd av deras sjuklighet (coping) och vilken inverkan det har på HRQOL. I sällsynta diagnoser är inte alltid allmänna enkäter känsliga för att fånga hur klinisk karaktäristika påverkar barnets dagliga liv, varför viktig information kan gå förlorad. Med ökad kunskap om HRQOL och psykosociala utfall samt om vilka faktorer som avgör detta hos barn, ungdomar med EA och deras familj vill vi förbättra vård, behandling och uppföljning. Vi har fortsatt undersökningar om diagnosspecifik HRQOL och coping hos barn och ungdomar födda med EA. The EA-QOL questionnaire, vilket utvecklades på barnkirurgiska kliniken och ingick i ett avhandlingsarbete, utgår från patientgruppens specifika sjuklighet och har visats att på ett tillförlitligt sätt utvärdera vård och behandling ur barnets perspektiv. Utveckling och psykometrisk testning har skett samtidigt i två olika länder (Sverige och Tyskland) under samverkan med barn och familjer. Vi har nu kartlagt att kliniska faktorer, framförallt antal och typ av symptom från matstrupen, påverkar barnets HRQOL negativt. För de specifika HRQOL-områden som enkäter mäter, visade sig att barn som har en svår missbildning, genomgått fördröjd anastomos, förlängningsplastik, vävnadsersättning eller gastrostomioperation har nedsatt diagnos-specifik HRQOL på olika områden. Vi har också utvecklat en diagnosspecifik coping-enkät, om hur barn och ungdomar med EA hanterar problem med ätande och drickande. Den skapade förståelse för att det utöver kliniska faktorer också är barns tankar och beteende om sin sjukdom som påverkar deras HRQOL. I ett pågående doktorandprojekt undersöker vi nu om mat/måltidssvårigheter inverkar på den generella HRQOL hos barn med EA. Utöver detta och i samarbete med samtliga svenska barnkirurgiska kliniker, tillämpar vi ”the EA-QOL questionnaire” i en nationell kohort barn med LGEA. Långtidsutvärderingar av olika kirurgiska metoder och deras påverkan inom denna patientgrupp saknas. Doktoranden utvärderar vilken kirurgisk behandling som är associerad till god livskvalitet i åldern 2-18 år. I en nu pågående studie undersöker vi även vilka kliniska och psykosociala faktorer som avgör hur familjens HRQOL ser ut.

C. Vävnadsnybildning in vivo i matstrupe hos växande gris, en möjlig väg att förbättra behandlingen för barn födda med long-gap esofagusatresi

I tidigare studier har vi kunnat visa att alla patienter med för långt avstånd mellan övre och nedre matstrups-segmentet, s.k. long-gap, har en kliniskt signifikant nedsatt lung- och matstrupsfunktion vilken kvarstår i vuxenlivet. Avståndet kan vara så stort att rekonstruktionen av esofagus dröjer och att skarven får överbryggas med annan vävnad. Målsättningen med denna studie är att förbättra den kirurgiska behandlingen. Således bedriver vi experimentell forskning med gris som djurmodell där delar av matstrupen ersätts med kommersiellt tillgängligt biomaterial utan att större ärr i anastomosen bildas och därmed orsakar fortsatt hög sjuklighet eller död. Under de år som forskningen pågått har antalet grisar i studien ökat och överlevnaden förbättrats. Fokus är inriktat mot att förstå nervsystemets inverkan på läkningsprocessen, för att möjliggöra ytterligare förbättringar i läkningsförloppet. Vi sammanställer resultaten makro- och mikroskopisk där nybildning av matstrupe in vivo på implanterat extracellulärmatris utvecklats under 20 samt 35 dagar. I 35-dagars studierna har vi sett att mognadsgrad och organisation av nybildade celler försämrats efter att extracellulärmatris försvunnit. Under våren 2018 har vi vidare utvecklat modellen så att nytt biomaterial tillförts via gastroskopi efter 20 dagar. Resultatet av läkning mellan 20 och 35 dagar efter operationen är sammanställt och är inskickat till vetenskaplig tidskrift. Några ytterligare djurexperimentella studier i modellen är inte planerade för nuvarande.

III. Gastroschisis

Barn kan födas med bukväggsbräck vilket innebär att bukväggen inte slutits under fosterstadiet och tarmarna följaktligen inte ligger inne i bukhålan. Barnen opereras under första levnadsdygnet, vilket innebär att man i de flesta fall kan föra in tarmarna i bukhålan. Denna missbildning ger i många fall

besvär med tarmarnas funktion och detta har först på senare år börjat uppmärksammas. Livskvalitet är ett utfallsmått som mäter hur barnet upplever sin fysiska, sociala, psykologiska funktion och välbefinnande. Hos barn födda med gastroschis har man i senare studier sett att dessa barn riskerar en nedsatt livskvalitet, trots att man tidigare trott att gastroschis är en mindre drabbad grupp ur morbiditetssynpunkt. I detta forskningsprojekt översätter och validerar vi den "PedsQL Gastro Intestinal Symptom Module" från engelska till svenska på en grupp barn med funktionella och organiska mag-tarmsjukdomar. Därefter kommer vi att använda den enkäten i gruppen barn födda med gastroschisis, som opererats vid Drottning Silvias barn och ungdomssjukhus. Genom en retrospektiv genomgång av de kliniska parametrarna kommer vi undersöka vilka tidiga kliniska faktorer som påverkar dessa barns livskvalitet och psykiska hälsa negativt. Genom detta hoppas vi kunna skraddarsy en uppföljning och identifiera vilka barn som behöver en mer intensiv uppföljning.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Bräutigam, M, Dellenmark-Blom M, Gatzinsky V, Bergström J, and Abrahamsson K. Linguistic and Content Validity of the Swedish Version of the PedsQL™ Gastrointestinal Symptoms Scales and Symptoms Module for Paediatric Patients. *Acta Paediatrica* 2021, 110.11: 3124-130.
2. Sjöström S, Pivodic A, Abrahamsson K, Sixt R, Stokland E, Hansson S. A scoring system for predicting downgrading and resolution of high-grade infant vesicoureteral reflux. *Acta Paediatr.* 2021; 110: 347-56.
3. Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, Johansson E, et al. Bladder/bowel dysfunction in pre-school children following febrile urinary tract infection in infancy. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 1489-97.
4. Ax SÖ, Abrahamsson K, Gatzinsky V, Jönsson L, Dellenmark-Blom M. Parent-Reported feeding difficulties among children born with esophageal atresia: Prevalence and early risk factors. *Eur J Pediatr Surg.* 2021; 31: 69-75.
5. Witt S, Dellenmark-Blom M, Kuckuck S, Dingemann J, Abrahamsson K, et al. Parent-child-agreement on health-related quality of life and its determinants in patients born with Esophageal Atresia: a Swedish-German cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Mar 6;16(1):120.
6. Global PaedSurg Research Collaboration. Mortality from gastrointestinal congenital anomalies at 264 hospitals in 74 low-income, middle-income, and high-income countries: a multicentre, international, prospective cohort study. *Lancet.* 2021 Jul 24;398(10297):325-339.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Anders Sandin. Long-gap esofagusatresi; kliniska och experimentella studier. Biträdande handledare: Ulla Sillén och Linus Jönsson, båda Inst för kliniska vetenskaper och Eva Jennische, Inst. för histologi, båda vid GU.
2. Matilda Bräutigam. Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky och Michaela Dellenmark-Blom.
3. Sofie Örnö Ax. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi-mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky och Michaela Dellenmark-Blom.

Huvudman

Michaela Dellenmark Blom
michaela.m.blom@vgregion.se

Medarbetare

Kate Abrahamsson
John E Chaplin
Vladimir Gatzinsky
Linus Jönsson
Ulrika Svenninghed
Sofie Örnö Ax
Matilda Bräutigam
Julia Hannah Quitmann
Stefanie Witt
Monika Bullinger
Jens Dingemann
Carmen Dingemann
Benno M Ure
Alba Sánchez Galán
Tutky Soyer
Graham Slater
Benjamin Zendejas-Mummert
Helene Engstrand Lilja
Ann-Marie Kassa
Usha Krishnan

Finansiärer

ALF
Kronprinsessan
Lovisas Förening För
Barnsjukvård/
Stiftelsen Axel Tielmans
Minnesfond
Drottning Silvias
Jubileumsfond
Stiftelsen Mary von
Sydows, född Wijk,
donationsfond
Jerringfonden
Majblomman
Stiftelsen Petter
Silfverskiölds Minnesfond

Hälsorelaterad livskvalitet och psykosocial hälsa vid gastro-intestinala och uro-genitala barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier

Överlevnad av barn som föds med allvarliga missbildningar har förbättrats avsevärt. I flera av de gastro-intestinala och uro-genitala barnkirurgiska tillstånden saknas långtidsutvärderingar och kirurgiska evalueringar utifrån hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) och psykosocial hälsa hos barnen och deras familj. Inte heller är alltid bedömningsinstrumenten adekvat anpassade efter barnens perspektiv eller diagnosens kliniska manifestation. Detta är trots att många av dessa barn riskerar framtida funktionsnedsättning och behöver multidisciplinär uppföljning i sjukvården, ibland in i vuxenlivet. Min forskning riktar sig mot dessa kunskapsluckor och att borge för god funktion och HRQOL hos det uppväxande barnet och dess familj.

Esofagusatresi

I ett samarbetsprojekt med inst.för medicinsk psykologi, Hamburg-Eppendorf samt barnkirurgiska kliniken i Hannover, Tyskland har jag och medarbetare genererat nyskapande forskning om HRQOL hos barn födda med avbruten matstrupe, esofagusatresi (EA). Efter att den finala psykometriska utvärderingen av den diagnos-specifika HRQOL enkäten vi utvecklat för barn födda med EA, "the EA- QOL-questionnaire", publicerats har den blivit internationellt eftertraktad. I samarbete med center i 14 länder pågår översättnings- och valideringsarbete av "the EA- QOL-questionnaire", inklusive iUSA, Mexico, Spanien, Storbritannien, Ungern, Sydafrika och Kina. Under året publicerades arbetet kommer från Ankara, Turkiet och tre länder har eller är snart redo att skicka in resultaten till en vetenskaplig tidskrift. Dessa arbeten kommer bidra till att standardisera och därmed öka generaliserbarheten vid kliniska utvärderingar hos barn födda med EA ur barns och föräldrars perspektiv, vilket är mycket värdefullt i en sällsynt diagnos som EA.

Under senare år har vi i det svensk-tyska projektet fördjupat kunskapen om vilka faktorer som påverkar HRQOL hos barn och ungdomar födda med EA. Vi har exempelvis kunnat se att utfallet i diagnos-relaterad HRQOL bestäms utav både medfödda, kirurgiska och psykosociala faktorer. Ett viktigt HRQOL område för dessa barn utgörs av mat-och måltidssituationer. Riskfaktorer för låg HRQOL i mat- och måltidssituationer i åldern 2-7 år var att genomgått en gastrostomioperation. Riskfaktorerna i åldern 8-17 år var att barnet genomgått en fördröjd anastomos eller vävnadsersättning, var född prematurt samt att barnet behövt vidga matstrupen. Vidare påverkade barnens symtom från matstrupen HRQOL negativt i båda nämnda åldersgrupper, medan det i åldern 2-7 år också påverkades av typen av symtom från luftvägarna. I en annan studie, visades att HRQOL i mat-och måltidssituationer också påverkas av barnets copingstrategier. Särskilt

utmärkande var att barnen som konfronterade sina utmaningar och försökte göra som sina jämnåriga i mat-och måltidssituationer, hade bättre HRQOL. I jämförelse hade barn som undvek, distanserade sig och uttryckte emotionell oro för mat-och måltidssituationer sämre HRQOL. Fortsättningsvis fokuserar vi nu i ett doktorandprojekt, vid kartläggning av mat- och måltidsbesvärens prevalens upp till 18 års ålder samt vilka av dessa som påverkar den generiska HRQOL negativt hos barn födda med EA.

I en nationellt projekt fokuserar vi på utvärdering av HRQOL och psykologisk hälsa i barn- och ungdomsår, när bristen på matstrupsvävnad är stor (long-gap EA). I den första delstudien, har vi i en nationell kohort observerat att sjuklighet, allmän och diagnosspecifik HHRQOL efter rekonstruktiv kirurgi vid EA inte är sämre än hos de som opererats med primär direktanastomos och som har en förväntat mildare problematik. Däremot behöver de första gruppen fler sjukvårdsbehandlingar. I ledet av detta nationella projekt, har vi startat en 3-årig prospektiv studie för att studera HRQOL och psykisk hälsa hos barn med EA i två transitionsåldrar, när de är i början av skollivet och står inför överföring från barn till vuxensjukvård.

Utifrån mitt arbete i internationella expertkommittéer samt expertråd för patientföreningar, medverkar jag även till vård och behandlingsrekommendationer för individer med EA. I en internationell arbetsgrupp genomför vi nu en litteraturöversikt och konsensusstudie, som syftar till att skapa riktlinjer i överföring av patienter med EA från barn till vuxensjukvård. Mitt del- ansvar är HRQOL och psykologisk hälsa.

VACTERL

I samarbete med Akademiska sjukhuset i Uppsala utvärderades HRQOL hos barn med VACTERL, som är akronym för att barnen har minst tre missbildningar i Vertebra, Anus, Cor, Trakea, Esofagus, Ren, Limb. Vår studie visade att barn med VACTERL har likvärdig HRQOL som barn med andra kroniska sjukdomar och de hade lägst poäng (sämst HRQOL) gällande social inklusion och fysisk förmåga. De skattade lägre grad av oro, depression och bättre självvärdering än en svensk normgrupp.

Blåsexstrofi-epispadi-komplexet

Vi är i startgroparna för ett nationellt projekt som fokuserar vid barn och ungdomar med diagnos inom blåsexstrofi-epispadi komplexet, utveckling och validering av en diagnosspecifik enkät för mätning av livskvalitet samt kartläggning av livskvalitet, psykosocial hälsa, familjepåverkan och hälso- och sjukvårdserfarenheter.

Höggradig urinvägsreflux som spädbarn

Jag är medverkande i ett projekt där föräldraperspektivet vid handläggning av spädbarn med höggradig urinvägsreflux (hVUR) utvärderades, då val av behandling avseende reflux i denna åldersgrupp fortfarande är omdebatterad och saknar entydiga behandlingsriktlinjer. Pågående manuskript baseras på data från fyra standardiserade fokusgrupper med föräldrar till barn med höggradig hVUR, där barnet behandlats antingen med antibiotikaprofylax enbart eller kirurgi/endoskopi. Resultatet visade att profylaktisk antibiotikabehandling och risken för urinvägsinfektion har en negativ daglig påverkan på familjen, medan risken för njurskada verkar vara av mindre betydelse för föräldrarna. Oro i samband med kirurgi verkar vara relaterat till ett tillfälle och kunna optimeras med en god vård.

Summary

Despite an increased survival in children with severe gastrointestinal and urogenital malformations over the last decades, long-term evaluations of health-related quality of life (HRQOL) and psychosocial health are generally lacking, or are mostly single-center studies using instruments not adapted to children's perspectives or to their clinical condition. My research aims to increase knowledge of HRQOL and psychosocial health among these pediatric patients and their families. This includes the development, validation and adaptation of patient-or parent-reported measurements as well as long-term follow- up studies of HRQOL and psychosocial health among clinical populations. Currently, I do local, national and international research involving esophageal atresia, gastroschisis, bladder exstrophy-epispadias complex, high grade infant vesicoureteral reflux disease and VACTERL (children with at least three different malformations of the Vertebra, Anus, Cor, Trakea, Esofagus, Ren, Limb).

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Witt S, Dingemann J, Dellenmark-Blom M, Quitmann J. Parent-Child Assessment of Strengths and Difficulties of German Children and Adolescents Born With Esophageal Atresia. *Front Pediatr*. 2021 Sep 17;9:723410.
2. Soyer T, Arslan UE, Ulukaya Durakbaşı Ç, Aydoğan S, Boybeyi-Türer Ö, Quitmann JH, Dingemann J, Dellenmark-Blom M. Feasibility, Reliability, and Validity of the Turkish Version of the Esophageal-Atresia-Quality-of-Life Questionnaires to Assess Condition-Specific Quality of Life in Children and Adolescents Born with Esophageal Atresia. *Turk J Gastroenterol*. 2021 Aug;32(8):640-650.
3. Global PaedSurg Research Collaboration. Mortality from gastrointestinal congenital anomalies at 264 hospitals in 74 low-income, middle-income, and high-income countries: a multicentre, international, prospective cohort study. *Lancet*. 2021 398:325-339.
4. Witt S, Bloemeke J, Bullinger M, Dingemann J, Dellenmark-Blom M, Quitmann J. Patient-Reported Outcomes-The Value of Observational Assessments. *Eur J Pediatr Surg*. 2021 31:454-455.
5. Bräutigam M, Dellenmark-Blom M, Gatzinsky V, Bergström J, Abrahamsson K. Linguistic and content validity of the Swedish version of the PedsQL™ gastrointestinal symptoms scales and symptoms module for paediatric patients. *Acta Paediatr*. 2021 110:3124-3130.
6. Witt S, Dellenmark-Blom M, Kuckuck S, Dingemann J, Abrahamsson K, Dingemann C, Chaplin JE, Ure BM, Bullinger M, Jönsson L, Gatzinsky V, Quitmann JH. Parent-child-agreement on health-related quality of life and its determinants in patients born with Esophageal Atresia: a Swedish-German cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021 16:120.
7. Örnö Ax S, Abrahamsson K, et al. Parent-Reported Feeding Difficulties among Children Born with Esophageal Atresia: Prevalence and Early Risk Factors. *Eur J Pediatr Surg*. 2021 31:69-75.

Huvudman

Sofia Sjöström
sofia.sjostrom@vgregion.se

Medarbetare

Josefin Nordenström
Michaela Dellenmark Blom
Jakob Bäckstrand
Per Brandström
Lena Karlsson
Tina Linnér
Gundela Holmdahl
Cathrine Gatzinsky
Staffan Redfors
Helena Borg
Kate Abrahamsson
Ulla Sillén

Finansiärer

ALF
Frimurare
Barnhusdirektionen
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond

Övergripande tema för projekten är att de är kliniska studier med syfte till att öka kunskap, förbättra diagnostik och utvärdera behandling vid medfödda allvarliga strukturella samt mindre allvarliga men likväl besvärande funktionella rubbningar i urinvägsorgan och magtarmkanalen hos barn och ungdomar. Projekten bygger på en i forskargruppen gemensam kompetens kring utredning och behandling av barn med dessa hälsoproblem. Studierna engagerar flera olika avdelningar på barnsjukhuset och behöver i mycket stor utsträckning sjukvårdens samlade resurser för att kunna genomföras.

Projektbeskrivning vesicouretral reflux

Vesicouretral reflux är backflöde av urin från urinblåsa via urinledaren till njuren, vilket ger ökad risk för urinvägsinfektioner och fortskridande njurskada under barndomen. Detta kan i sin tur leda till högt blodtryck och sänkt njurfunktion hos vuxna. Reflux förekommer hos 1% med en prevalens omvänt proportionerlig mot åldern eftersom den växer bort hos många, framförallt vid lindrig reflux. Reflux graderas 1-5 med ökad risk för sjuklighet vid högre grad av reflux. Behandling av höggradig urinvägsreflux hos spädbarn är särskilt utmanande på grund av hög frekvens njurskada, både medfödda och förvärvade och stor risk för blåsdysfunktion. De har mindre chans till spontant tillfrisknande och behöver oftast medicinsk och kirurgisk behandling.

I. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.

The Swedish Infant High-grade Reflux Study är en randomiserad kontrollerad nationell multicenterstudie som utgått från Göteborg och som har resulterat i fyra publikationer och en avhandling. Studien inkluderade 77 spädbarn med höggradig reflux (grad 4-5) under 2004-2014. Man randomiserade till behandling med antibiotikaproylax eller endoskopisk injektionsbehandling med DefluxR (hyaluronsyederivat) med primära frågeställningar om endoskopisk behandling är att föredra framför gängse antibiotikaproylax avseende refluxförsvinnande, urinvägsinfektioner och nya njurskador samt motverkande blåsdysfunktion. Studien visade att endoskopisk behandling är mer effektiv än enbart antibiotikabehandling för att bota eller minska urinvägsreflux men visade inga tydliga skillnader mellan behandlingar vad gäller antal urinvägsinfektioner eller nya njurskador vid ett årsuppföljning. Blåsdysfunktion och särskilt resurin var ogynnsamma prognostiska faktorer både vad gäller reflux, urinvägsinfektioner och nya njurskador.

II. Uppföljning av Svenska Spädbarnsrefluxstudien – Långtidseffekt av endoskopisk injektion jämfört med antibiotikabehandling vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn

Uppföljning av spädbarnsrefluxstudien har initierats genom en tvärsnittsstudie ca 10 år efter inklusion i ursprunglig studie. Ansökan till EPN är godkänd. Studien erbjuder strukturerad uppföljning med värdering av blåsfunktion (ureterapeutisk bedömning samt flöde och resurinbestämning), njurfunktion (GFR och gammakamera), förekomst av urinvägsinfektioner (journalgenomgång) och antibiotikaresistens (urinprov, odling). Vi avser också att kartlägga om tidig endoskopisk behandling har för- eller nackdelar (komplikationer såsom obstruktion) i det längre perspektivet då man jämför behandlingsgrupperna (ultraljud urinvägar samt journalgenomgång). Studien utgår från DSBUS och har samarbete med pediatrika enheter i hela landet. Inklusion pågår och datainsamling har påbörjats.

III. Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn – föräldrars upplevelser av barnets sjuklighet, utredning och behandling

Kvalitativ studie kring PRO (patient/family reported outcome) och PRE (patient/family reported experience) har utförts genom fokusgruppsmetodik med deltagare från reflux-familjer i Västsverige. Semistrukturerade intervjuer av föräldrar till barn med urinvägsreflux har utförts i fyra fokusgrupper i syfte att kartlägga och beskriva familjers och föräldrars erfarenhet vid tidig diagnos av höggradig urinvägsreflux hos barnet. Resultatet av intervjuerna har bearbetats, och innehållet transkriberats, analyserats och tematiserats i erfarenheter kring vårdkontakter, infektioner, njurskador, undersökningar och behandling, mm. Resultat av studien finns beskrivet som del av avhandling samt i manuskript.

Projektbeskrivning pojkar födda med uretravalvel

Uretravalvel är ett medfött hinder i urinröret hos pojkar som påverkar tömningen av urinblåsan under fosterlivet. Detta kan ge sekundära effekter med blåsfunktionsstörning, vidgade övre urinvägar och njurfunktionsnedsättning. Njurdysplasi vid födseln är vanligt och pojkarna har också en risk att få nya njurskador och utveckla njursvikt under sin livstid. Riskfaktorer som kan vara behandlingsbara är vesicoureteral reflux och blåsdysfunktion. Polyuri är en effekt av en obstruktivt skadad njure, där tubuli har en nedsatt förmåga att koncentrera urinen vilket i sin tur ger upphov till stora urinmängder. Polyuri i kombination med blåsdysfunktion samvarierar ofta med njurfunktionsförsämring, där aktiv blåsbehandling rekommenderas. Det finns dock inga studier som bekräftar nyttan av denna behandling utan endast fallbeskrivningar.

Kliniska studier av pojkar med uretravalvel; vilken betydelse har blåsdysfunktion och polyuri (stora urinmängder) för fortskridande njurfunktionsnedsättning

Studien har som huvudsakliga hypotes att utvecklande av polyuri och blåsdysfunktion är en negativ prognostisk faktor för njurfunktion hos pojkar med uretravalvel. Forskningsfrågor är; Hos vilka patienter med uretravalvel och vid vilken ålder utvecklas polyuri? Föregår polyuri en snabb njurfunktionsförsämring hos pojkar med valvel? Har vi påverkat förloppet genom aktiv behandling i form av dränering av blåsan med RIK (ren intermittent kateterisering) och/eller nattdränage. En retrospektiv studie har påbörjats med patienter identifierade med ICD-kod uretravalvel som följts enligt strukturerat kliniskt uppföljningsprogram sedan 2005. Detta program inkluderar ultraljud urinvägar, nuklearmedicinska undersökningar, blodprov och urinprov, miktionsundersökningar med flöde/residualurin, i förekommande fall cystometri samt 24 timmars urinvolym och dryckesmätningar.

Projektbeskrivning avföringsvanor hos friska barn

Kunskap saknas angående avföringsvanor och förekomst av förstoppning hos för övrigt friska barn under uppväxten. Problem med förstoppning ökar och många får inte hjälp i tid, vilket försämrar prognosen. Dessa barn har en sämre livskvalitet än andra och många tar med sig sina besvär upp i vuxen ålder. Vi behöver ökad förståelse för utlösande faktorer och behöver nya skonsamma metoder för diagnostik och behandling vid funktionella tarmtömningsproblem. Vi behöver kunna skilja funktionella från strukturella medfödda, potentiellt livshotande tarmtömningsproblem som exv vid Hirshsprungs sjukdom (colonanglionos).

Uroteamet och uro/tarmterapin vid DSBUS har tidigare bedrivit studier kring temat miktionsvanor och utveckling av blåsfunktion hos friska barn och fortsätter nu med studier av friska barns avföringsvanor.

IV. Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun

Prospektiv observationsstudie som inkluderat styrkeberäknat antal; 120 nyfödda friska fullgångna barn från normalförlossningen på Östra Sjukhuset. Studien (doktorandprojekt) har följande frågeställningar; Hur ser avföringsvanor ut hos friska barn under uppväxten? Kan avvikelser vid anorektal manometri prognosticera framtida tarmproblem? Föreligger dyskoordination och omogen tarmfunktion i ändtarmen tidigt i livet, så som tidigare studier kunnat påvisa visat avseende urinblåsan? Kan tidig pottränning påverka framtida avföringsproblem? Vad är den rektala diametern i olika åldrar och kan avvikelser prognosticera framtida avföringsproblem? Hur vanligt är funktionell förstoppning?

Validerade enkäter om toalettvanor, tarm- och blåsfunktion och en 3 dagars avföringsdagbok ifylls upprepat under de första levnadsåren. Vid 2 samt 6 månaders ålder utförs anorektal manometri med en skonsam och sensitiv tryckmätning, HRAM, (High Resolution Anorectal Manometry) för kartläggning av koordination/dyskoordination av tarmtömning och vid vilken ålder den anorektala inhibitionsreflexen tidigast kan påvisas hos friska. Abdominellt ultraljud av rektum och urinblåsa utförs vid 2 månader, 6 månader, 1 år, 4 år samt 7 år.

Studien kommer att bidra med viktigt normalmaterial. Vi kan då bättre utvärdera kirurgiska resultat och styra behandling. Vi kan lättare hitta avvikelser från det normala och snabbare hjälpa barn med funktionell förstoppning och identifiera prognostiskt gynnsamma och ogynnsamma faktorer. Inklusion avslutad. Första artikeln publicerad och halvtidskontroll för doktorand genomförd. Datainsamling och bearbetning pågår för fortsatta manuskript.

Projektbeskrivning funktionella blåsstörningar hos barn - Hur dyskoordination bättre kan diagnosticeras och behandlas

Många barn har funktionella blåsstörningar under uppväxten och exempel på symtom är urinläckage, täta trängningar och svårigheter att tömma urinblåsan helt, det senare ofta med urinvägsinfektioner som följd. Ett flertal olika diagnoser finns inom området. De flesta är godartade och kan botas med specifik blåsträning av uroterapeut. Några behöver medicinsk behandling med exempelvis antikolinergika. Vi skiljer på tillstånd som framförallt rör fyllnadsfasen av blåsan, t ex orolig blåsa och tillstånd som rör själva urineringsfasen t ex dyskoordinerad blåsa. Den senare innebär att slutmuskeln inte öppnar sig på ett normalt sätt vid själva kissandet och där kan exempelvis biofeedback, en barnanpassad bäckenbottenträning vara ett effektivt behandlingsalternativ.

VI. Blåsdysfunktion och dyskoordination vid miktions hos för övrigt friska barn – kan EMG-registrering vid flödesmätning förbättra diagnostik och styra behandling

Prospektiv observationsstudie med syfte att bättre förstå uppkomstmekanism och förbättra möjlighet att sätta diagnos och anpassa behandling vid blåsdysfunktion orsakad av dyskoordination mellan blåsmuskel och slutmuskler vid miktions hos barn. Forskningspersoner i åldrar 5-15 år kommer att erbjudas deltagande i studien vid besök på uroterapienheten. Förutom standardiserat och validerat frågeformulär om symptom vid blåsdysfunktion kommer man att utföra en flödesmätning med samtidig EMG-registrering för att se om man genom frågeformulär samt avvikelse i flödeskurva och EMG registrering bättre kan identifiera barn med dyskoordination och skilja dem från barn med annan blåsstörning såsom överaktiv blåsa. Studien är diagnostisk och forskningspersonerna behandlas sedan enligt ordinarie rutin medan data samlas anonymiserat för att se om tillägg av EMG till ordinarie flödesmätning ger ökad säkerhet i diagnostik vilket i sin tur kan leda till mer riktad behandling. Studien har godkänt i EPN och enligt styrkeberäkning kommer studien att behöva inkludera ca 100 forskningspersoner i diagnos (barn med dyskoordination) och 100 i kontrollgrupp (barn med annan blåsstörning)

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Gatzinsky C, Redfors S, Borg H, Linnér C, Sillén U, Sjöström S. High-Resolution Anorectal Manometry - A Prospective Cohort Study in Healthy Infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 Nov 2.
2. Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, Johansson E, et al. Pediatr Bladder/bowel dysfunction in pre-school children following febrile urinary tract infection in infancy. Nephrol. 2021 36:1489-1497.
3. Sjöström S, Hansson S. Reply by authors on Comment on 'A scoring system for predicting resolution of High-grade infant vesicoureteral reflux'. Acta Paediatr. 2021 Sep;110(9):2654-2655.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Cathrine Gatzinsky, Projekt Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun. Halvtidskontroll 2021-06-17. Biträdande handledare; Professor Ulla Sillén.

Huvudman

Kerstin Albertsson-Wikland

kerstin.albertsson.wikland@gu.se

Medarbetare

Aimon Niklasson

Lars Gelerand

Anton Holmgren

Andreas Nierop

Berit Krüström

Carina Ankarberg-Lindgren

Elena Lundberg

Diana Swolin-Eide

Anders Elfvin

Marie-Louise Barrenäs

Agneta Sjöberg

Björn Andersson

Anders Tidblad

Finansiärer

ALF

Tillväxt hos barn, en markör för hälsa och sjukdom. Matematisk modellering för att analysera tillväxtmönster, bakomliggande hormonella regleringsmekanismer och sen-effekter, syftande till prevention, diagnos och individualiserad behandling av barn

Growth in children, a marker of health & morbidity; Mathematic modelling of growth patterns, underlying hormonal mechanisms and late consequences

Vi vill förstå hur barns tillväxt regleras och utvärdera och använda dess prediktionsvärde för sjukdom under barn & vuxenliv. Ett barns tillväxt, ett integrerat mått på fysisk & psykisk hälsa, består av nutritionsberoende spädbarnstid, GH/IGF beroende barndom & GH/könssteroid beroende pubertet. Epigenetisk genförändring ändrar hormonbalans, tillväxt och metabolism. Vi har visat att GH-beroende tillväxt är en funktion av ett barns GH-insöndring/GH-känslighet och utvecklat prediktions-modeller för GH-känslighet, som möjliggjort paradigmskifte till individuell behandlingsregim, med målstyrd längd, normaliserad metabolism, QoL/ livskvalitet och kognition. Även infört fysiologisk könshormon-substitution under pubertet.

Vi har utvecklat en unik mortalitetsmodell, baserad på medicinska födelsemeddelandet (MFR 1973-2010 (4milj)) och visar att födelse information förklarar ökad dödlighet hos vuxna som behandlats med GH som barn.

Våra tillväxtkurvor, GrowUp1974, infördes 2000 med innovativa kliniska hjälpverktyg i svensk hälso-sjukvård, användes av 5milj, uppdateras nu för sekulär trend från GrowUp1990; banbrytande nu även justerade för biologiskt tempo vid både födelse och pubertet med ny matematisk modell för individens tillväxt, QEPS, med 4 funktioner med känd precision (CI); tillväxt utanför QEPS-funktionernas 95% CI kan identifieras som onormalt växande. Algoritmer införs för tillväxt monitorering i datoriserade beslutsstöd i vårddkjans IT-system då QEPS ger individuell prediktion. I syfte att bättre förstå tillväxtreglering skapas från Gothenburg GrowUp-kohorter en flergenerations-databas, och kartläggs relation mellan tillväxt, hormoner & könskaraktäristika hos väl följda friska barn.

Vårt världsledande långsiktiga tvärvetenskapliga kliniska forskningsprogram med team av erfarna kliniska forskare & unika matematiker utgår från världsunika populations & patientmaterial, följda 40 år med tillväxt & hormoner, där våra matematiska modeller blir verktyg till fördjupad insikt om tillväxtreglering. Kopplade till svenska register möjliggöres individuell riskprediktion för sjukdom även under vuxenlivet. Projektets patient- och hälso nytta

Projektet tar fram ny kunskap, som evidensbaserat efter publicering, testas, valideras & implementeras inom hälso/sjukvård till direkt hälso nytta för den enskilde individen/patienten.

Vår målgrupp är alla barn, 20% av Sveriges befolkning. Våra resultat

implementerades 2000 till hälsonytta hitintills för 5milj svenskar.

Ett barns tillväxt är ett integrerat mått på fysisk & psykisk hälsa, dess färdskrivare för hälsa/ hälsoproblem. Därmed blir barnets tillväxtkurva vs adekvat referens ett av hälso/sjukvårdens viktigaste instrument vid bedömning av barns hälsa. Att mäta, plotta och bedöma ett barns tillväxt bör vara enkelt för barn/förälder och personal, men detta förutsätter att instrument dels utvecklas med avancerad matematik och grafik dels implementeras inom alla IT system inom hälso/sjukvård. Matematiken är nu så klar att vi kan fokusera på utveckling/implementering av beslutstöd i datoriserade tillväxtmonitorering program i all svensk barnhälsosjukvård, inkluderande utbildning av all personal. Detta möjliggör en mer jämlik vård med lika bedömning och tidigare identifiering av barn med onormal tillväxt, som med tydliga kriterier kan remitteras till utredning/adekvat behandling; en enorm förbättring av patientnytta förutom hälsoekonomiska vinster. Vårt program syftar till tidig identifiering av onormal tillväxt, förstå dess orsak och sätta in åtgärder. Vi har därför utvecklat förbättrade referenser för optimal tillväxt, och implementerar nya, framtagna från longitudinellt följda friska barn. Till dessa kurvor har vi tagit fram olika bedömningsverktyg till hjälp för alla vårdkedjeled; som pionjärer utvecklat födelseålder justerade referenser (algoritmer 24 gestationsveckor-20år) och nu även pubertetsmognads justerade referenser, dvs för biologisk ålder (SIC), vilket leder till förbättrad bedömning av individens tillväxt under pubertet, ett saknat innovativt verktyg inom klinik och forskning. Vår tillväxtmodell, QEPS med 4 funktioner, har möjliggjort detta. QEPS kan beskriva individuell tillväxt och prediktera ett barns framtida tillväxt, vilket identifierar onormal tillväxt t ex utanför 95%CI av predikterad tillväxt. Vi tar fram 'deltaQE', att på individnivå identifiera minskad tillväxttakt till följd av sjukdom och ökad vid behandling, en helt ny precision av tillväxtmonitorering. QEPS blir ett banbrytande verktyg för fortsatt analys av hur tillväxt regleras, närmast med tillväxtdata från patientgrupper med känd sjukdom/syndrom före/under behandling. Vi kommer ta fram tillväxtestimat (längd, vikt, vikt/längd, BMI) som kan prediktera individuell risk för framtida sjukdom under såväl uppväxt som vuxenliv.

Ökad fysiologisk kunskap från vår grupp om balansen GH insöndring/känslighet har sen 80talet stegvis optimerat GH behandling i världen från sjukhusbaserad fyrkantig till självbehandling med fysiologisk individanpassad, målstyrd GH behandling, evidensbaserat på resultat från våra nationella randomiserade, kontrollerade studier. Dessa har möjliggjort globalt för barn att GH behandling inom 5 indikationer (FDA/ EMEA) GHD, ISS, SGA, Turner och Noonan syndrom.

Upptag/biotillgänglighet av injicerat GH till longitudinellt följda GH behandling barn ger patient/föräldrar konkret information om vilket injektionsdjup som ger optimal effekt för tillväxt eller metabolism.

Våra reproduktionsfysiologiska forskningsresultat omsätts till individanpassad könssteroidbehandling för pubertet; vår världsunika studie där specifik pubertetstillväxt relateras till nivåer av könshormoner och könsutveckling kommer att ytterligare bidra till bättre bedömning och behandling av barn med tillväxtstörningar.

Våra mortalitets-modeller påvisar att annorlunda födelsemognad/storlek hos GH behandling individer medför 35% ökad risk för död, och inte GH behandling, som tidigare rapporterats och förorsakat minskad/ otillräcklig GH behandling. Vår 25åriga GH behandling-databas kopplad till födelse, döds & hälsoregister används för att identifiera tidiga indikatorer för ökad risk för senare sjukdom, start med kardiovaskulär sjukdom och cancer.

Summary in English

Growth patterns in children mirror physical and psychological well-being and predict future health. Our hypothesis is that growth transition reflects activation of the hormonal axis that is important for the growth phase to come, affecting height, body composition, fertility, cognition and lifespan. We can use growth as a proxy, since we developed growth models, which identify and mathematically describe the functions of the different growth phases for children. This QEPS model has four functions: Quadratic, Exponential, Puberty, and Stop. So far, we have shown sex specific secular trends for growth and detected that childhood BMI is positively associated with earlier onset of reduced specific pubertal growth. Due to increased prepubertal growth they end up with unchanged adult height. We will now continue to investigate the different phases of growth of well characterized groups of children with different diseases and syndromes. The QEPS growth model provides tools to identify biological variables for medical decision-making and explore their utility in clinical practice, for individual prediction, improved diagnosis and treatment. By this we will obtain essential new knowledge, needed for being able to develop an outstanding GPS, a computerized growth module, our ultimate goal, for implementation in preventive health care systems

worldwide.

This clinical research program is based on 15-40 years of longitudinal data from generations of population studies. We will now update our gender-specific growth references that in Sweden since the millennium have been based on the GrowUp1974 Gothenburg birth cohort by using only data from healthy children born at term of non-smoking mothers from the GrowUp1990 Gothenburg birth cohort; For the first time biological age, the broad variation in individual maturation will be considered, and pubertal growth references aligned for onset of the pubertal growth spurt developed. Thereby, possible to construct growth references for total growth, prepubertal growth and the different growth functions during puberty that will serve as sharper tools for identifying abnormal growth also during adolescence period. We also developed corresponding growth models for weight and for BMI, by that also references for weight and BMI aligned for the onset of puberty was obtained. Relation between weight and height will be explored in both healthy populations and children with different diseases.

We will study the generational growth patterns over 2-3 generations, using our innovative mathematical growth model, QEPS. We will also use our growth model on data from randomized, controlled clinical trials to elucidate the hormonal mechanisms underlying normal growth and its reprogramming in children with growth failure. GH treatment regimens across the world have been based on our results since early 80ies, and can now be changed to individualized GH dosing, that will be based on prediction model-derived estimates of GH-responsiveness. Thereby children can attain a predefined target height with normalized metabolism and cognition.

We also have developed a unique mathematic model for mortality using not only age, sex, and calendar year, but also birth information as gestational age, length, weight and malformations. Data from the entire Swedish population born 1973-2010, ~4 million was used. By using this mortality model adjusting for birth characteristics, we have already shown that these, and not the GH treatment, explain the increased mortality in GH-treated individuals. Studies on cardiovascular morbidity has been undertaken in the GH-treated population cohort in relation to the Swedish population, and cancer is next to explore.

This research program will be undertaken by a team of researchers who over many years have been the pioneers and leaders in the field of child growth. During the previous period we have finally succeeded in developing innovative mathematic models for growth and mortality and started to utilize these instruments in our unique cohorts. We wish to continue to explore different patient groups using these tools, and to implement the knowledge obtained into preventive care and clinical practice. Thus, we will not retire but use the coming 3 years for this work, while we are handing over to the young researchers, the PhD students and postdocs of the team, who are eager to continue with the research questions of this project.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Tidblad A, Bottai M, Kieler H, Albertsson-Wikland K, Säwendahl L. Childhood Growth Hormone Treatment and Long-Term Cardiovascular Morbidity. *JAMA Pediatrics* 2021 175(2): e205199
2. Holmgren A, Martos-Morten GA, Niklasson A, Martinez-Villaneueva J, et al. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. *Pediatric Research* 2021. Jul. 90(1):184-190.
3. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Gelander L, Holmgren A, Aronsson SA, Sjöberg A, Nierop AFM. Swedish references for weight, weight-for height and BMI. *Acta Paediatr* 2021;110(2):532-548.
4. Smetanina N, Seboikaite A, Valickas R, et al. Prevalence of metabolic syndrome and impaired glucose metabolism among 10-17 year old overweight and obese children and adolescents. *Obesity Facts* 2021: 1-12.
5. Shmoish M, German A, Devir N, Hecht A, Butler G, Niklasson A, Albertsson-Wikland K, Hochberg Z. Prediction of adult height by machine learning technique. *JCEM* 2021.16; 106(7): e2700-e2710.
6. Pivodic A, et al. A New ROP Screening Tool to Optimize Screening Efficiency. *Br J Ophthalmol* 2021.
7. Holmgren A, Niklasson A, Nierop AFM, Butler G, Albertsson-Wikland K. Growth pattern evaluation of the Edinburgh and Gothenburg cohorts by QEPS height model. *Pediatric Research* 2021 Nov 3.

8. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Holmgren A, Gelander L, Nierop AFM. Novel type of reference for weight aligned for onset of pubertal growth, using the QEPS growth model. BMC Pediatrics 2021. Nov. 13;21(1):507.
9. Dahlgren J, Albertsson-Wikland K. GH responsiveness in children with Noonan syndrome compared to Turner syndrome. Frontiers in Endocrinology. 2021 Nov 9;12:737893.
10. Mårild S, Sjöberg A, Albertsson-Wikland K, Chaplin JE, Lissner L, Dahlgren J. Features of childhood growth, lifestyle and environment associated with a cardiometabolic risk score in young adults. Obesity Facts. 2021 Nov 4.

Pågående doktorandprojekt:

Bihandledare

1. Aldina Pivodic: Statistical modelling for prediction of clinical outcomes in neonatology. Huvudhandledare: Ann Hellström. Övriga bihandledare: Staffan Nilsson, Helena Johansson.
2. Carin Skogastierna: Tidig tillväxt och tillväxtmönster i relation till perinatal sjuklighet och pubertetstillväxt. Huvudhandledare: Diana Swolin-Eide: övriga bihandledare: Anton Holmgren och Anders Elfvin.

Huvudman

Carina Ankarberg
Lindgren
carina.ankarberg-lindgren@gu.se

Medarbetare

Kerstin Allvin
Jovanna Dahlgren
Hans Fors
Magdalena Josefsson
Kjersti Kvernebo
Sunnergren
Helena Ly
Ensio Norjavaara
Martin Österbrand

Finansiärer

ALF
Göteborgs läkaresällskap
FoU Västra Götaland
Futurum, region Jönköping
Inga-Britt och
Arne Lundbergs
forskningsstiftelse
Vera och Hans Albrechtson
stiftelse

Könssteroiders sekretionsmönster – Koppling till födelsevikt, tidig pubertet och kort slutlängd

Barn som patienter omfattar en grupp med särskilda behov, även vad det gäller laboratorieundersökningar. Att korrekt kunna bestämma könssteroider, d.v.s androgener och östrogener har stor betydelse vid utredning av pubertetsrelaterade tillstånd, något som utreds hos 10-20% av de barn som normalt kommer till en barnendokrinologisk mottagning. Vi har varit pionjärer när det gäller att utveckla analysmetoder som har prestanda att kunna bestämma koncentrationen av könsteroider hos barn med tillhörande referensintervall. Vi har byggt en analysplattform för androgener; dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), androstendion, testosteron, dihydrotestosteron (DHT), och östrogener; östron, östradiol för fortsatta studier inom ramen för dessa forskningsprojekt.

I. Intrauterina och perinatale faktorer och koppling till könssteroider

Att födas innebär en stor hormonell omställning för barnet där östrogenkoncentrationen minskar mer än 1000-faldigt om man ser på skillnader i mammas nivåer under graviditet och barnets egen hormon- produktion som nyfödd. Några månader efter födelsen aktiveras hypotalamus-hypofys-gonadalaxeln (HPG) och en topp av pubertala hormonnivåer kan detekteras under en kortare period för att sedan lägga sig på en knappt detekterbar nivå tills puberteten startar. Dessa förändringar vid några månaders ålder kallas mini-puberteten. Det har konstaterats att de första månaderna av livet är grundläggande för utvecklingen av de manliga reproduktionsorganen, men det är inte helt klart om dessa månader också är viktiga för flickors reproduktionsfunktioner. Ytterligare studier är nödvändiga för att förstå rollen av mini-pubertet.

Genom modern neonatalvård räddas allt mindre barn och barn som är mycket för tidigt födda. Hur nedregleringen av binjurens hormonproduktion ser ut hos prematurfödda barn är inte känt. Vi har följt en kohort av totalt 168 barn (99 pojkar, 69 flickor) födda lätt prematura i graviditets- vecka 32.0–36.9, vilka rekryterats till en population-baserad studie på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg från september 2002 till juni 2004.

- Preliminära data visar att lätt prematurfödda pojkar födda SGA visade en avvikande könssteroidprofil som spädbarn. De pojkar som växt i kapp bäst till 2 års ålder hade högst androgenkoncentration vid 10 månaders ålder. Hos SGA-pojkar saknades en postnatal topp i DHT under mini-pubertet.
- Samtliga hormonanalyser för flickorna upp till 1 års ålder är slutförda och sammanställning pågående.
- Resultat från studien av pojkar i åldrarna 5 tom 10 år visar ett starkt samband mellan låg födelsevikt och höga könssteroid- koncentrationer vid 10 års ålder.

II. Flickor med prematur thelarche

Tidig uppkomst av bröstutveckling hos en ung tjej är vanligtvis ett godartat och isolerat prepubertalt tillstånd, dvs prematur thelarche, men kan ibland vara progressiv och det första tecknet på pubertas praecox, som antingen beror på en benign form med sen nedreglering av HPG-axeln efter födelsen/ mini-pubertet eller en patologisk form av tidig pubertet.

Serum- östradiol koncentrationer är en möjlig biokemisk markör för att skilja mellan godartade och patologiska former av bröstutveckling, där vi i en tidigare studie definierat en övre cut-off gräns för "klassisk" prematur thelarche till 31 pmol/L, bestämd med extraktions-RIA. Vi planerar att i en metodjämförelsestudie verifiera den cut-off gräns som utarbetats med extraktions-RIA för bestämningar med masspektrometri- baserad teknik som på sikt kommer att bli rutinmetod. Av de prover som kommit till Tillväxtlab för utredning av prematur thelarche (ca 10%) under 2018-2021 har den provvolym sparats som blivit över efter extraktions-RIA analys.

III. Kopplingen mellan IGF-1 och östradiol-nivåer under GH-behandling

Tillväxthormon- (GH) behandling används för att normalisera kroppslängd och kroppssammansättning hos korta barn. Både korta barn på grund av GH-brist och de med kort kroppslängd som inte är relaterat till låg GH-utsöndring (idiopatiskt kortväxta) eller födda SGA rapporteras ha nytta av GH-behandling. Tillväxtsvaret är individuellt och GH-dosberoende där serum IGF-1 bestämningar är ett viktigt hjälpmedel vid monitorering av GH-behandling. IGF-1 nivån ökar i grad med pubertetsutvecklingen och referensintervallen är utformade därefter.

Hos både pojkar och flickor är östrogen den viktigaste komponenten för den pubertetsrelaterade längdtillväxten och benkvalitén. Tillväxtspurt orsakas troligen av en lätt ökning i östrogenkoncentrationer i kombination med ökad GH-utsöndring, vilket avspeglas med ökade IGF-1 nivåer, medan stängning av tillväxtplattor sker när östrogenkoncentrationer nått en högre nivå. I kliniken ligger IGF-1 bestämningar i relation till fysiologisk pubertet (bröstutveckling resp. testikeltillväxt) som del i en prediktionsmodell till grund för justering av GH-dosering. Vi studerar om testosteron- och östradiol- bestämningar kan användas som en biokemisk markör för tidiga tecken på pubertetstart. Vår hypotes är att förhöjda IGF-1 koncentrationer är ett tecken på en tillväxtacceleration medierad av ökade östradiolnivåer och en aktiverad HPG-axel men inte en markör för att sänka GH-doseringen. En onödig sänkning i GH-dos skulle kunna leda till ett sämre tillväxtsvar för dessa individer.

Blodprover är sparade årligen på 98 barn i en randomiserad klinisk provningsstudie – GH maintenance. Prover är tagna varje år under GH-behandling, men fokus är åren innan man kliniskt ser att puberteten startat och åren efter. Könsteroid-koncentrationerna matchas mot tidigare utvecklade referensintervall för att utvärdera om det föreligger en hormonell/ fysiologisk pubertetsstart hos de patienter som har förhöjda IGF-1 i relation till sin kliniska / fysiska pubertetstatus.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Kvernebo Sunnergren K, Karlsson A-K, Allvin K, Nilsson S, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Adrenal androgen trajectories are established during childhood in preterm boys. *Acta Paediatrica*. 2021;110:3116-23.

Disputationer

Kjersti Kvernebo Sunnergren, november 2021. Sex steroid secretion during childhood in males-with focus on prematurity, birth size, and growth patterns. Huvudhandledare: Professor Jovanna Dahlgren, GU. Bihandledare: docent Carina Ankarberg Lindgren, GU och docent Karin Åkesson, Linköpings Universitet.

Huvudman

Stefan Berg
stefan.berg@vgregion.se

Medarbetare

Anders Fasth
Vanda Friman
Rebecca Rupröder
Per Wekell
Karin Rydenman
Jenny Ahlin

Finansiärer

FoU Västra Götaland

Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland

Sammanfattning

Under 2020 och 2021 så har forskning inom autoinflammation blivit lidande på grund av pandemin. Vår sektor har blivit direkt involverad i kliniskt arbete med bland annat hyperinflammation i efterförloppet av Covid-19, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) och även till viss del akut Covid-19. MIS-C är ett nytt sjukdomstillstånd men samtidigt är hyperinflammation något som vi ser vid flera autoinflammatoriska sjukdomar. Vi har varit involverade i forskning rörande detta, se publikationer nedan. En sammanställning av det svenska materialet av MIS-C är i slutfas och manuskript håller på att färdigställas.

Autoinflammatoriska sjukdomar är ett relativt nytt samlingsnamn på en grupp av sjukdomar som alla karaktäriseras av återkommande attacker av generaliserad inflammation (autoinflammation) där ingen infektiös eller autoimmun orsak kan identifieras. Dessa tillstånd har tidigare benämnts periodiska febrar. Vanliga symtom är feber, artralgi/artriter, hudutslag under attacker, kraftig inflammatorisk inflammation och ofta start tidigt i livet. Patienterna är ofta symptomfria mellan attackerna. Autoinflammatoriska sjukdomar kan indelas efter ärftlighet där de monogena är ovanliga. Uppskattningsvis finns ingen känd mutation hos 3/4 av patienter med autoinflammatorisk sjukdom. Av dessa är Periodisk Feber Aftös stomatit, Pharyngit och Adenit (PFAPA) troligen det vanligaste tillståndet.

Doktorand Karin Rydenman är i slutfasen av en studie över epidemiologin för PFAPA och denna är troligen den största befolkningsbaserade studien av PFAPA. Det pågår även en epidemiologisk studie avseende icke-bakteriell osteomyelit i VGR.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *The Journal of experimental medicine*; 2021 Jul 5;218(7):e20210554.
2. Horne A, Greenwood TV, Chiang SCC, Meeths M, et al. Efficacy of Moderately Dosed Etoposide in Macrophage Activation Syndrome-Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Rheumatology* 2021 48;10;1596-1602.
3. Kahn R, Berg S, Berntson L, Berthold E, Brodin P, Bäckström F, et al.

Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. *Acta Paediatrica* Epub 2021 Dec 1.

4. Lemarquis A, Campbell T, Aranda-Guillén M, et al. Severe COVID-19 in an APS1 patient with interferon autoantibodies treated with plasmapheresis.. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):96-98.

Huvudman

Malin Berghammer
malin.berghammer@vgregion.se

Medarbetare

Margaretha Jenholt Nolbris
John Chaplin
Mohamad Hajir
Elisabeth Jangsten
Annika Bay
Åsa Burström
Eva Furenäs
Anette Ekström Bergström
William Jobe
Maria Skyvell-Nilsson
Eva Brink

Finansiärer

Hjärtebarnsfonden
Högskolan Väst South
Africa - Sweden University
Forum
Kraftstaden

Forskningen inryms inom tre områden:

- Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv samt utveckla ett digitalt bildstöd.
- Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet
- Mentorskap för sjuksköterskor

1) Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla ett digitalt bildstöd

Sammanfattning

Forskning visar att barns upplevelser av vård är bristfälligt beskrivna och såväl nationellt som internationellt finns det få enkäter som mäter barns erfarenheter av vård, sk. patient-reported-experience measure (PREM). Oftast är det vårdnadshavaren som besvarar enkäter om sitt barn, men forskning visar att skattningen från barn/ vårdnadshavare skiljer sig åt. Därför är det viktigt att barnet själv får möjlighet att utvärdera och skatta sitt eget mående och sina upplevelser. I aktuellt projekt har barn mellan 5–18 år involveras genom deltagande design. Med hjälp av digitala bilder som t.ex. björnkorten "The Bears" kan barnets perspektiv synliggöras samtidigt som det möjliggör delaktighet där barn/ungdomar blir mer involverade i vården. I projektet ingår två delar:

- Utveckla och validera en PREM enkät. Detta delprojekt syftar till att utveckla en PREM enkät där både barnets och vårdnadshavarens upplevelser av bemötande, information och delaktighet i erhållen vård efterfrågas. De digitala björnkorten är här inkluderade som ett stöd i enkäten. Enkäten är testad i flera steg och en slutlig enkät finns nu tillgänglig, vilken succesivt implementeras inom barnsjukvården.
- Skapa underlag för kommunikation med barn och ungdomar genom digitalt bildstöd

Detta delprojekt är inriktat på att utveckla ytterligare användning av björnkorten, genom olika faser där både friska barn och barn med erfarenhet av sjukvård involveras. De digitala björnkorten förväntas vara en hjälp för att barn/ungdomar lättare skall kunna uttrycka sina känslor och upplevelser och genom att detta synliggörs ges också möjlighet till att förbättra mötet, men också till att anpassa vården utifrån barnets/ ungdomens behov.

2) Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet

Sammanfattning

Gruppen vuxna med medfödda hjärtfel har växt under de senaste decennierna, vilket betyder att allt fler kvinnor med medfödda hjärtfel idag kommer i barnafödande ålder. Ett medfött hjärtfel har visat sig

innebära ökad risk i samband med graviditet både för kvinnan och barnet, t.ex. genom en försämring av hjärtfunktionen eller prematuritet. Det som är problematiskt är att symtom på försämring av hjärtfunktionen kan tolkas som normala besvär från graviditeten. Att gravida kvinnor med medfödda hjärtfel själva får mer kunskap om symtom på försämring av hjärtsjukdomen är därför av största vikt. Att tolka symptom och tecken hos kvinnor med medfödda hjärtfel är många gånger även komplicerat för hälso- och sjukvården eftersom symptom och tecken från hjärtsjukdomen och symptom från graviditeten är svåra att skilja åt. Projektet syftar till att skapa mer kunskap om kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet, samt vilka symtom som upplevs i samband med graviditet och efter förlossning. Projektet är pågående där datainsamling för delstudie 1 och 2 pågår. Projektet involverar fyra GUCH-mottagningar runt om i Sverige, samt en del som involverar friska kontroller som ett jämförelsematerial. Projektet har även ett systerprojekt i Sydafrika, som under 2021 legat på is pga pandemin, men som planeras att återstartas under senare del av 2022.

3) Mentorskap för sjuksköterskor

Sammanfattning

Aktuellt projekt är ett fullfinansierat doktorandprojekt med fokus på mentorskap för sjuksköterskor. Projektets syfte att skapa en fördjupad förståelse för vad som krävs för att mentorskap kan struktureras (formas) i en vårdande kontext där sjuksköterskors lärande för en professionell utveckling möjliggörs. Idag saknas såväl en klar definition över vad mentorskap i en vårdande kontext innefattar, samt kriterier för hur mentorskapet ska utformas och vad mentorskap innebär för att individuellt stöd och en professionell utveckling skall gynnas över tid. Forskning visar t.ex. att nyutbildade sjuksköterskor inte känner sig redo för de utmaningar som väntar dem som sjuksköterskor och att en av de viktigaste faktorerna för att bli trygg i sin yrkesroll, är att få stöd av erfarna sjuksköterskor (mentorer). Det saknas forskning om hur sjuksköterskor med längre erfarenhet upplever de utmaningar de möter och vilken roll en mentor spelar för den professionella utvecklingen över tid. Detta kommer ytterligare fördjupas i projektet och aktuellt projekt kombinerar därför tre perspektiv, vilka studerar mentorskapet både utifrån sjuksköterskors (adeptens) behov över tid, mentorernas förutsättningar och handlande samt hur strukturer för mentorskap i en vårdverksamhet kan skapas och upprätthållas. Projektet är pågående och inrymmer flera olika delstudier där datainsamlingen för delstudie 1 beräknas vara klar under mars 2022. Planerad disputation är 2025.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Pauli Bock E, Nilsson S, Jansson PA, Wijk H, et al. Literature Review: Evidence-Based Health Outcomes and Perceptions of the Built Environment in Pediatric Hospital Facilities. *J Pediatr Nurs*. 2021 Nov-Dec;61:e42-e50.
2. Casteigt B, Samuel M, et al. APPROACH-IS Consortium and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Atrial arrhythmias and patient-reported outcomes in adults with congenital heart disease: An international study. *Heart Rhythm*. 2021 May;18(5):793-800.
3. Callus E, Pagliuca S, Boveri S, Ambrogi F, et al. APPROACH-IS consortium and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Phenotypes of adults with congenital heart disease around the globe: a cluster analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Feb 10;19(1):53.
4. Bay A, Lämås K, Berghammer M, et al. Enablers and barriers for being physically active: experiences from adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2021 Mar 1;20(2):276-284.
5. Moons P, Luyckx K, et al. APPROACH-IS consortium and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Patient-Reported Outcomes in Adults With Congenital Heart Disease Following Hospitalization (from APPROACH-IS). *Am J Cardiol*. 2021 Apr 15;145:135-142.
6. Nilsson S, Mattson J, Berghammer M, Brorsson AL, et al. To be or not to be vaccinated against COVID-19 - The adolescents' perspective - A mixed-methods study in Sweden. *Vaccine X*. 2021 Dec;9:100117.
7. Moons P, Luyckx K, et al; APPROACH-IS Consortium and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Physical Functioning, Mental Health, and Quality of Life in Different Congenital Heart Defects: Comparative Analysis in 3538 Patients From 15 Countries. *Can J*

Cardiol. 2021 Feb;37(2):215-223.

8. Moons P, Apers S, et al. APPROACH-IS consortium and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Sense of coherence in adults with congenital heart disease in 15 countries: Patient characteristics, cultural dimensions and quality of life. Eur J Cardiovasc Nurs. 2021 Feb 11;20(1):48-55.
9. Hummel K, Whittaker S, et al. Development of an international standard set of clinical and patient-reported outcomes for children and adults with congenital heart disease: a report from the International Consortium for Health Outcomes Measurement Congenital Heart Disease Working Group. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021 Jul 21;7(4):354-365.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Pernilla Berndtsson, "Mentorskap för sjuksköterskor". Institutionen för Hälsovetenskap, Högskolan Väst.
Bihandledare: Maria Skyvell-Nilsson & Eva Brink.

Bihandledare

Birgitta Svensson, "Hälsorelaterad livskvalitet hos barn och ungdomar med höger kammars Utflödesanomali". Medicinska Fakulteten, Lunds universitet. Huvudhandledare: Petru Liuba. Planerad disputation 2023.

Huvudman

Per Brandström

Medarbetare

Sverker Hansson

Eira Stokland

Frida Dangardt

Kerstin Lagerstrand

Magnus Lindén, Halmstad

Catharina Svanborg, Lund

Therese Rosenblad, Lund

Finansiärer

Frimurare

Barnhusdirektionen

Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond

Stiftelsen Professor Lars-
Erik Gelins Minnesfond
Stiftelsen för njursjuka

Göteborgs Läkaresällskap
Bertil och Berit Adströms
forskningsstiftelse
FoU Västra Götaland

Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen

Vår forskning kring njurskada hos barn fokuserar på pyelonefrit/urinvägsinfektioner. Vi kombinerar kliniska och epidemiologiska studier avseende mekanismer, bilddiagnostik, behandling och långtidskomplikationer. Genom vår forskning har kliniska riktlinjer för handläggning av barn med UVI kunnat förenklas. De två stora nationella multicenterstudierna om barn med kraftig vesikoureteral reflux där vi varit drivande och delaktiga har starkt bidragit till kunskapen om refluxens betydelse och den kliniska handläggningen av dessa barn. Studierna följs nu upp med långtidsuppföljningar för att kartlägga långtidseffekter hos dessa barn som utgör en riskgrupp för återkommande infektioner och framtida njurskador. I en multicenter-studie med spädbarn med förstagångs-UVI, där vi engagerat Sveriges alla barnkliniker, studeras aktuell epidemiologi och resistents samt följsamheten till nationella vårdriktlinjer. I ett samarbete med Universitetet i Lund studeras också genetiska förutsättningar för UVI-symtom och njurskada i denna population. Flera aspekter på njurtransplantation på barn studeras, såsom långsiktig transplantatfunktion, opportunistiska virusinfektioner samt långtidskomplikationer med fokus på kronisk rejektion och hjärt- kärlpåverkan.

Summary

Our research on renal damage in children is focused on pyelonephritis/UTI combining clinical and epidemiological studies on mechanisms, imaging, treatment and long-term consequences. We have provided scientific evidence for how to simplify guidelines for children with UTI. We have initiated and completed two multi-center studies on severe vesicoureteral reflux which have contributed to our knowledge concerning the significance and management of reflux. In a multicenter study with children 0-1 years of age with first-time UTI, engaging all pediatric departments in Sweden, we explore epidemiology and resistance pattern in UTI and compliance to national guidelines. In collaboration with Lund's University we study the genetic factors involved in UTI and UTI-related renal damage in this population.. Several aspects of renal transplantation in children are studied regarding graft function, opportunistic viral infections and longterm complications with focus on chronic rejection and cardiovascular health.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Brandstrom P, and M. Linden. How Swedish guidelines on urinary tract infections in children compare to Canadian, American and European guidelines. Acta Paediatr 2021 110(6): 1759-1771.

2. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M, Johansson E, Brandstrom P, et al. Bladder/bowel dysfunction in pre-school children following febrile urinary tract infection in infancy. *Pediatr Nephrol* 2021 36(6): 1489-1497.
3. Westphal Ladfors S, Bergdahl E, et al. Longitudinal Follow-Up on Cardiopulmonary Exercise Capacity Related to Cardio-Metabolic Risk Factors in Children With Renal Transplants. *Front Sports Act Living* 2021 3: 688383.
4. Sjostrom S, Pivodic A, Abrahamsson K, Sixt R, Stokland E, Hansson S, et al. A scoring system for predicting downgrading and resolution of high-grade infant vesicoureteral reflux. *Acta Paediatr* 2021 110(1): 347-356.

Huvudman

Jovanna Dahlgren
jovanna.dahlgren@gu.se

Medarbetare

Kerstin Allvin
Carina Ankarberg-
Lindgren
Anna Björk
Katarina Boustedt
Ebba Carbonnier
Maria Dellenmark-Blom
Karin Fast
Hans Fors
Eva Gronowitz
Marita Grönlund
Kajsa Järvholm
Kjersti Kvernebo
Sunnergren
Helena Ly
Staffan Nilsson
Torsten Olbers
Josefine Roswall
Lovisa Sjögren
Elisabet Wentz

Finansiärer

ALF
Drottning Silvias
Jubileumsfond
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkarsällskap
IngaBritt och
Arne Lundbergs
Forskningsstiftelse
Stiftelsen Mary von
Sydows, född Wijk,
donationsfond
Vinnova

I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning

Sammanfattning

Globalt över världen fortsätter barnfetman att öka, inte minst som effekt av livsstilsförändringar under Covid-pandemin, med konsekvenser för hälsan. Fetman i sig ökar risken för sjukdom redan i barndomen med insulinresistens, högt blodtryck och lågt HDL-kolesterol, alla symptom på det sk metabola syndromet. I förlängningen kan detta leda till diabetes typ 2, hjärtkärlsjukdom och för tidig död. Dagens nivå på 14% övervikt och 4% barnfetma är alldeles för höga med stora framtida samhällsekonomiska konsekvenser. Det är viktigt med tidiga förebyggande insatser så att antalet barn som drabbas minskar, samt att tidigt identifiera vilka individer som har ökad risk för snabb viktuppgång för att stimulera till livsstilsförändringar. Flera studier har visat att ju tidigare insatser sätts in desto mer framgångsrika resultat.

Data från våra populationsstudier, där vi följt 500 fullgångna barn respektive 100 prematurfödda, visar på att man redan vid skolstart kan finna symptom på metabola syndromet. Det är inte bara ungdomar med högst BMI som drabbas av metabola syndromet, utan även individer med ökade midjemått och stark ärftlighet för typ-2 diabetes. Genom nära samarbete med barnröntgenologer genomförde vi MR-buk respektive helkropp på femåringar, där vi visualiserade metabolt aktivt visceralt fett och det mer fördelaktiga bruna fettet. Alla överviktiga förskolebarnen med högt midjemått hade redan tecken på metabola syndromet. När brunt fett studerades fann vi en positiv korrelation till muskelmassa samt till det spännande hormonet osteocalcin (producerat i skelett men med bland annat effekter på insulinkänslighet). Ju högre osteocalcin desto lägre BMI och mer aktivt brunt fett. Under 2021 publicerade vi en artikel med data från dessa barn, där osteocalcinnivåerna även korrelerade till kognitiv förmåga.

I samarbete med våra Hallandskollegor fortsätter vi studera den tidiga nutritionens betydelse för tillväxt och fetmautveckling respektive metabola syndromet. Vi har publicerat data om samband mellan essentiella fettsyror, tillväxtfaktorer och tidig tillväxt. Födelsestorlek korrelerade till nivåer av arakidonsyra och linolensyra i navelsträngen. Särskilt påfallande skillnad fanns mellan barn som var ammade och de som fick ersättning. De ammade hade en fördelaktig omega 3/6 kvot med högre omega 3 fettsyror och lägre tillväxtfaktorer. Dessa hade även lägre serumnivåer av aptitreglerand hormonet leptin och högre nivåer av adiponektin samt osteocalcin, vilket minskade risken för övervikt och fetma senare under barndomen. Vår hypotes är att nutritionen under första levnadsåret är viktig för epigenetisk modulering av gener associerade med fetma och insulinkänslighet.

Vi har nyligen publicerat data på att detta medieras via påverkan på bakteriesammansättningen i tarmen, men experimentella studier behövs för att styrka kausalsamband.

II. Prevention barnfetma (PBF)

Baserat på en alltmer tydlig kunskap om den stora betydelsen det förebyggande arbetet för att minska utveckling av barnfetma under förskoleåren har, initierade Swelife en nationell studie med målet att till 2030 minimera fetma vid skolstart. Vår forskargrupp bidrar med kompetens kring tillväxtreferenser och syntetiserad forskningsdata för att tillskapa digitala tvillingar. PBF samlar också merparten av aktörer inom regioner (främst barnhälsovård och mödravård), kommuner (beslutsfattare, företrädare för skola och folkhälsoplanerare), näringsliv och livsmedelsbransch samt patientorganisation. Målet är att samverka kring barnet och dess familj alltifrån graviditet till skolstart. Dessa aktörer erbjuds involvering i framtagande av digitala lösningar och datadelning för att ta fram AI-modeller och innovativa användarvänliga lösningar i befolkningen. Hälsoekonomer bearbetar data för hälsoekonomiska beräkningsmodeller av "cost of illness" respektive "cost-benefit" av olika förebyggande program.

III. Behandling av barnfetma

Idag börjar effektiva behandlingsformer för att bekämpa barnfetma tas fram, men fortfarande talar mycket för att det krävs en individualiserad strategi där bakomliggande patologi styr vilken behandling som bör ges. Data från vår regionala obesitasmottagning visade för flera år sedan att så mycket som 30% av obesa barn har positiv screening för antingen ADHD eller autism. Dessa höga siffror och samband mellan barnfetma och neuropsykiatri har även kunnat konfirmeras med Hallandsdata. Doktoranderna Anna Björk och Karin Fast studerar effekten av vikttnedgång hos barn som behandlats med centralstimulantia och har visat på att obesa har lika god och bestående vikttnedgång. Så många som hälften normaliserade sin vikt. Att diagnosticera barnfetma med samtidig ADHD och behandla med centralstimulantia ledde till samtidig vikttnedgång, troligen via ökning av tidigare låga dopaminnivåer i centrala nervsystemet. En randomiserad studie med centralstimulantiabehandling planeras i samarbete med Elisabet Wentz och amanuens Anella Naluai.

I samarbete med genetiker undersöks sk fenotyper av obesa barn med stark ärftlighet för fetma, kardiovaskulär sjukdom och neuropsykiatriska funktionshinder. Vår förhoppning är att man från flera inblandade vårdgivare ser vinsten av att starta behandling med centralstimulantia tidigare under skollåren hos barn med fetma som ha en co-morbiditet med neuropsykiatri. Vidare har vi funnit att en stor andel föräldrar till barn med fetma har tydliga symptom på ADHD och det är dessa vi i stor utsträckning bör jobba med för framgångsrik behandling. Då behöver vi skraddarsydda behandlingsprogram som tar hänsyn till den specifika problematiken dessa har med följsamhet till behandling, annars är vi kvar i att många barn misslyckas med sedvanliga livsstilsprogram och kräver istället skraddarsydda utbildningsmaterial. Kognitiv status i förhållande till neuropsykiatri och sömnstörningar har också studerats med hjälp av polysomnografi, men man har funnit få med apnéer i dessa unga år.

I de mycket svåra behandlingsresistenta obesitasfallen har vi erbjudit ungdomarna kirurgisk behandling inom Adolescent-Morbid-Obese-Surgery (AMOS) studien under nationell ledning av kirurg och professor Torsten Olbers. Data visar att de dryga 80 ungdomar som opererades för fetma i barnåren fortsätter behålla vikttnedgången mer än tio år efter operation och jämfört med icke-opererade har de en positiv social situation med partnerförhållande, genomgången skola och arbete. En minoritet av patienterna har delvis ökat i vikt och här studerar bland annat doktorand Anna Björk predikterande variabler inkluderat neuropsykiatri och psykosociala effekterna av kirurgin under ledning av docent Kajsa Järvholm.

IV. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn

En majoritet av kända syndrom är associerade med kortvuxenhet utan att barnet är tillväxthormonbristigt, medan man känner till att vissa syndrom har dysreglering i dygnssekretionen av tillväxthormon. I egenskap av nationellt kunskapscentrum för barn med tillväxtrubbningar och förvaltare av det nationella kvalitetsregistret för tillväxthormonbehandling hos barn, har vi solid data från barn behandlade med tillväxthormon. Inom forskargruppen pågår flera studier för att optimera den individuella tillväxthormonbehandlingen, för att varken över- eller underbehandla barn med tillväxthormon. Efter en något hög initial tillväxthormondos för att öka återhämtningstillväxten, har vi övertygade data om att barn vid sk underhållsfasen av tillväxthormonbehandling innan pubertetsstart bör justera ner den initial höga dos baserat på serumnivåer av tillväxtfaktorer. Doktorand Helena Ly utvärderar ett decenniums individualiserad

behandling utifrån sk prediktionsmodeller.

Vidare har vi studerat effekterna av tillväxthormonbehandling, pubertetsutveckling samt hur dessa påverkar uppnådd slutlängd på basen av genetisk potential hos individer med Turner, Noonan, Prader-Willi syndrom (PWS) respektive Silver- Russell syndrom (SRS). Doktoranden Kjersti Kvernebo Sunnergren har under föregående år publicerat data från patienter med SRS, där alla patienterna har en god tillväxtrespons av hormonbehandling fram till pubertet men under puberteten bromsas hastigt tillväxten in med rejält påverkan på slutlängd hos hälften av studerade patienterna. Tack vare validerad masspektrometriteknik in-house, har vi kunnat följa longitudinellt både gonadernas och binjurarnas utveckling samt funktion på ett dussin pojkar med SRS till slutlängd. Här har vi funnit att könshormonet östradiol tidigt under förpubertet produceras i så höga nivåer att skelettåldern accelererar och slutlängd uppnås tidigt. Sommarforskare Miriam Petersson i samarbete med gastroenterolog Robert Saalman har studerat om detta skeende påskyndas av snabb viktsutveckling av modern PEG-behandling. Examensarbetare Nina Johansson har studerat metabola svaret hos barn med PWS som behandlats med tillväxthormon.

Summary in English

This application addresses major medical needs and challenges in the growing child. The well-known increase in child obesity is of main concern as it has health, social and economic implications for the individual and the society. The risk of developing the metabolic syndrome and cardiovascular disease occurs already during adolescence. It is therefore of major importance to find the risk factors for obesity and the metabolic syndrome and identify children at risk contributing to effective prevention. In two large population studies followed prospectively from birth, we study interactions between genetics, nutrition, microbiota perinatal events and life style for the development of metabolic syndrome. Multivariate models have been developed to identify high-risk groups for the metabolic syndrome. Treatment of established obesity in children is an unexplored area. Until now lifestyle changes have been used, but we have ongoing studies evaluating the metabolic effect of new therapeutic tools, such as treatment with psychostimulants in obese children with newly diagnosed ADHD or teenage obese children surgically treated within AMOS studies. Ten years after surgery there was a substantial difference between those that performed surgery and those conventionally treated, with a better outcome based on social adaptation and achieved educational results. However, some few experience low bone mineral density five year post-surgery. This and other aspects are further examined up to ten years after surgery.

Based on data from trials and the Swedish National growth hormone (GH) Registry for Children, the overall goal for several studies is to identify a more individualized optimal GH treatment. This has not been thoroughly studied during pubertal years. Several rare diseases are studied such as SRS, PWS, Noonan and Turner with focus on metabolic and cardio-vascular outcome during prepubertal and pubertal years, respectively.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Berggren S, Andersson O, Hellström-Westas L, Dahlgren J, Roswall J. Serum osteocalcin levels at 4 months of age were associated with neurodevelopment at 4 years of age in term-born children. *Acta Paediatr.* Epub 2021 Nov 11.
2. Ly HJ, Fors H, Nilsson S, Dahlgren J. A prediction model could foresee adequate height response in children eligible for growth hormone treatment. *Acta Paediatr.* Epub 2021 Aug 23.
3. Boustedt K, Dahlgren J, Roswall J, Twetman S. Is the mode of childbirth delivery linked to the prevalence of early childhood caries? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021;22(5):765-72.
4. Björk A, Dahlgren J, Gronowitz E, Henriksson Wessely F, et al. High prevalence of neurodevelopmental problems in adolescents eligible for bariatric surgery for severe obesity. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1534-40.
5. Fast K, Björk A, Strandberg M, Johannesson E, Wentz E, Dahlgren J. Half of the children with overweight or obesity and attention-deficit/hyperactivity disorder reach normal weight with stimulants. *Acta Paediatr.* 2021;110(10):2825-32.
6. Dahlgren J, Albertsson-Wikland K. GH Responsiveness in children with Noonan Syndrome compared to Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:737893.

7. Stevens A, Murray P, De Leonibus C, Garner T, et al. Gene expression signatures predict response to therapy with growth hormone. *Pharmacogenomics J.* 2021;21(5):594-607.
8. Mårild S, Sjöberg A, Albertsson-Wikland K, Chaplin JE, Lissner L, Dahlgren J. Features of childhood growth, lifestyle and environment associated with a cardiometabolic risk score in young adults. *Obes Facts.* Epub 2021 Nov 4.
9. Szakacs A, Dahlgren J, Eklund J, Aronson AS, Hallböök T, Darin N. Endocrine and metabolic aspects of narcolepsy type 1 in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2021;33:68-74.
10. Dimitri P, Fernandez-Luque L, Banerjee I, Bergada I, Calliari LE, Dahlgren J, et al. An eHealth Framework for Managing Pediatric Growth Disorders and Growth Hormone Therapy. *J Med Internet Res.* 2021;23(5):e27446.
11. Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, Nilsson S, Tremaroli V, Simon MC, Kiilerich P, Akrami R, Kramer M, Uhlen M, Gummesson A, Kristiansen K, Dahlgren J, Backhed F. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765-76 e3.
12. Järholm K, Olbers T, Peltonen M, Marcus C, Flodmark CE, Gronowitz E, Dahlgren J, Karlsson J. Depression, anxiety, and suicidal ideation in young adults 5 years after undergoing bariatric surgery as adolescents. *Eat Weight Disord.* 2021;26(4):1211-21.
13. Kvernebo Sunnergren K, Karlsson AK, Allvin K, Nilsson S, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Adrenal androgen trajectories are established during childhood in preterm boys. *Acta Paediatr.* 2021;110(11):3116-23.
14. Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, Birkegård AC, Blair J, Dahlgren J, et al. Long-term effectiveness and safety of childhood growth hormone treatment in Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr.* Epub 2021 Jan 13.

Disputationer

Kjersti Kvernebo Sunnergren 12 november 2021: Intrauterina och perinatale faktorer, könssteroider och tillväxt hos pojkar. Bihandledare: docent Carina Ankarberg-Lindgren, GU och docent Karin Åkesson, Linköpings Universitet.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Anna Björk. Childhood obesity and neurodevelopmental problems. Bihandledare: docent Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, professor Elisabet Wentz, GU. Genomgången halvtid 2021.
2. Karin Fast: Samband mellan fetma och symptom på ADHD respektive autism hos halländska barn. Bihandledare: professor Stefan Bergman, Institutionen för allmänmedicin, och professor Elisabet Wentz, Institutionen för Neurovetenskap och fysiologi. Halvtid mars 2022.
3. Helena Ly: Optimizing GH treatment in clinical settings. Bihandledare: Med Dr Hans Fors, GU. Planerad halvtid hösten 2022.
4. Maria Dellenmark-Blom: Kognitiva förutsättningar hos barn med fetma – Implikationer för skolgång och behandling. Bihandledare: docent Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, och Med Dr Lovisa Sjögren, GU. Planerad halvtid hösten 2022.

Bihandledare

1. Andrew Beamish: Adolescent bariatric surgery. Huvudhandledare professor Torsten Olbers, Linköping universitet. Genomgången halvtid 2021.
2. Alexandra Lind: Måttlig prematuritet, låg vikt och preeklampsi – inverkan på morfologiska, metabola och vaskulära tillstånd. Huvudhandledare professor Marita A Grönlund, Örebro universitet, övriga bihandledare Z Popovic och E Aring, GU. Planerad halvtid december 2022.
3. Karin Dahlin: Vad predisponerar anorexia nervosa? Huvudhandledare professor Elisabet Wentz, GU, bihandledare docent Kajsa Järholm, Lunds universitet.

Huvudman

Olov Ekwall
olov.ekwall@gu.se

Medarbetare

Martin Berglund
Judith Gudmundsdóttir
Viktoria Hennings
Andri Leó Lemarquis
Jenny Lingman-Framme
Susanne Lindgren
Vanja Lundberg
Christina Lundqvist
Esbjörn Telemo
Karolina Thörn

Finansiärer

Vetenskapsrådet
ALF
Barndiabetesfonden
Svenska Sällskapet för
Medicinsk Forskning
Reumatikerförbundet
AnnMari och Per Ahlqvists
Stiftelse
Frimurare
Barnhusdirektionen
Göteborgs Läkaresällskap
Hjärt-Lungfonden
IngaBritt &
Arne Lundbergs
forskningsstiftelse
Marianne och Marcus
Wallenbergs Stiftelse
FoU Västra Götaland

Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling

Sammanfattning

Bristande reglering av immunsystemet blir mer och mer erkänd som en bidragande orsak till sjukdomar. Inte bara som en huvudsaklig orsak till klassiska sjukdomar som involverar immunsystemet som tex autoimmuna sjukdomar utan även som en bidragande orsak till många vanliga folksjukdomar som tex åderförkalkning och cancer. Mekanismerna bakom den bristande immunregleringen är flera och i huvudsak okända. Ett vanligt problem är att immunsystemets tolerans för kroppsegna strukturer är förändrad. Detta kan tex leda till att immunsystemet förstör organ eller förändrar deras funktion. Den immunologiska toleransen utvecklas till stor del i thymus (brässen) där t-cellerna mognar och självreaktiva t-celler sorteras bort eller utvecklas till regulatoriska t-celler. Trots att thymus är ett viktigt organ för upprätthållandet av den immunologiska toleransen saknas behandlingsmetoder som påverkar thymus funktion.

I forskningsgruppen drivs ett tiotal projekt som har som gemensam nämnare att skapa ny kunskap kring utvecklandet av den immunologiska toleransen i thymus vilket i slutänden kan möjliggöra utvecklandet av nya metoder för diagnostik och behandling. I projekten integrerar vi kliniska och experimentella studier av patienter, cellsystem och djurmodeller.

Exempel på några aktuella projekt

- Thymektomi. Vid operationer av vissa medfödda hjärtfel tas thymus bort i samband med operationen. I kliniska, experimentella och epidemiologiska studier av patienter där thymus opererats bort i nyföddhetsperioden undersöker vi förekomsten av sjukdomar relaterade till immunsystemet samt bakomliggande mekanismer.
- 22q11-deletionssyndromet. Patienter med 22q11-deletionssyndromet har i varierande omfattning liten thymus, låga antal T-lymfocyter, infektionskänslighet och autoimmunitet. Genom patientstudier, experimentella studier av human thymusvävnad och studier av transgena möss undersöker vi bakomliggande mekanismer, sjukdomens naturalförlopp och nya diagnostiska markörer.
- Thymosexosomer. Exosomer är små cellbubblor som kan fungera som budbärare mellan olika celler. I projektet används human thymusvävnad, cellodlingar och försöksdjur för att undersöka om thymosexosomer kan användas för att inducera antigenspecifik immunologisk tolerans som möjlig behandling vid autoimmuna sjukdomar.
- B-celler i thymus. Thymus är framför allt ett organ där t-celler utvecklas, men det finns också en relativt stor population b-celler som skiljer sig från b-cellerna i blodet. Vi studerar egenskaper och funktion av b-celler i human thymus.
- Könsskillnader i thymusfunktion. I projektet provas hypotesen

att könsskillnader i den centrala toleransutvecklingen i thymus bidrar till den högre frekvensen autoimmuna sjukdomar hos kvinnor jämfört med män. Två principiellt olika bakomliggande mekanismer för könsskillnaden undersöks genom studier av human thymus och musmodeller; dels effekter av könshormoner på epitelceller i thymus och dels effekter av avvikande X-inaktivering i thymocyter hos kvinnor.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Göngrich C, Ekwall O, Sundin M, Brodzski N, Fasth A, et al. First Year of TREC-Based National SCID Screening in Sweden. *Int J Neonatal Screen*. 2021 Aug 25;7(3):59.
2. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuzo D, et al; COVID Human Genetic Effort; COVID-STORM Clinicians; COVID Clinicians; Imagine COVID Group; French COVID Cohort Study Group; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-; Biobank; NIAID-USUHS COVID Study Group, X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol*. 2021 Aug 19;6(62):eabl4348.
3. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al; HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital; SARS CoV2 Interest group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19; Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement du Sang study group. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021 Aug 19;6(62):eabl4340.
4. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, et al; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr 23:S0091-6749(21)00654-0.
5. Lemarquis A, Campbell T, Aranda-Guillén M, Hennings V, Brodin P, Kämpe O, Blennow K, Zetterberg H, Wennerås C, et al. Severe COVID-19 in an APS1 patient with interferon autoantibodies treated with plasmapheresis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):96-98.
6. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, A, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med*. 2021 Jul 5;218(7):e20210554.
7. Albinsson S, Lingblom C, Lundqvist C, Telemo E, Ekwall O, Wennerås C. Eosinophils interact with thymocytes and proliferate in the human thymus. *Eur J Immunol*. 2021 Jun;51(6):1539-1541.
8. Eriksson D, Røyrvik EC, Aranda-Guillén M, Berger AH, et al. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. *Nat Commun*. 2021 Feb 11;12(1):959.

Pågående doktorandprojekt

1. Jenny Lingman-Framme. Thymusdysfunktion vid 22q11-deletionssyndromet. Huvudhandledare: Olov Ekwall. Biträdande handledare: Anders Fasth och Sólveig Óskarsdóttir.
2. Vanja Lundberg. Funktionella studier av tymusexosomer. Huvudhandledare: Olov Ekwall. Biträdande handledare: Esbjörn Telemo, Susanne Lindgren och Martin Berglund.
3. Viktoria Hennings. Translationella studier av könsskillnader i central toleransutveckling i thymus och dess betydelse för utvecklandet av autoimmuna sjukdomar. Huvudhandledare: Olov Ekwall. Biträdande handledare: Åsa Tivesten, Esbjörn Telemo och Mattias Svensson.

Huvudman

Anders Fasth
anders.fasth@gu.se

Medarbetare

Boel Anderson-Gäre
Stefan Berg
Lillemor Berntsson
Olov Ekwall
Vanda Friman
Anna Karlsson
Andri Lemarquis
Jenny Lingman-Framme
Sólveig Óskarsdóttir
Karin Rydenman
Johan Richter
Elke Schubert
Carina Sparud Lundin
Per Wekell
Medlemmar i NoSPeR
(Nordic Study Group of
Pediatric Rheumatology)

Barns immunologiska sjukdomar med särskilt fokus på autoinflammation, primära immundefekter och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet

Sammanfattning

Gruppen bedriver klinisk forskning inom pediatrik immunologi – medfödda immunbrister, autoinflammatoriska sjukdomar och reumatiska sjukdomar. Dessa sjukdomar är sällsynta, kroniska och kan ge stora funktionsnedsättningar. De medför stora sociala konsekvenser och är i vissa fall dödliga samt har sin etiologi i ett defekt fungerande immunsystem. Syftet med vår forskning är att bidra till förbättrad överlevnad och förhindra skada, funktionsnedsättning och lidande, samt att ge barnen möjlighet att som vuxna leva ett gott och långt liv, fullt delaktiga i samhället. För de primära immundefekterna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes. Denna forskning har gett/ger oväntad insikt om immunsystemets normala funktion med tillämpningar inom de stora folksjukdomars etiologi och ny farmakologisk terapi. Primära immundefekter inom det medfödda och adaptiva immunsystemet studeras särskilt och representeras av autoinflammatoriska sjukdomar respektive thymusfunktionen vid 22q11-deletionssyndromet. Epidemiologisk forskning ger för juvenil idiopatisk artrit (JIA) kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer och prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. För JIA ger de under lång tid följda populationsbaserade materialet möjlighet till fortsatt forskning kring unga vuxna reumatikers överdödlighet i hjärtkärlsjukdom, diabetes, malignitet och integrering i samhället.

Barnreumatologi (AF, L.B, M.E, NoSPeR)

Epidemiologisk forskning ger för barn med JIA kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer, prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. En nordisk populationsbaserad kohort är följd under mer än 18 år studerar prognos, prognosmarkörer, klassificering, komplikationer som överdödlighet i hjärtkärlsjukdom och diabetes. En svensk populationsbaserad studie har 20-årsuppföljningen visat att cirka 50% var i remission och personerna hade lägre livskvalitet än genomsnittet. Den nordiska kohorten har under åren resulterat i flera publikationer och avhandlingar. Under det gångna året har Veronika Ripdal disputerat med data från 18-årsuppföljningen med prediktionsmodeller för remission och prognosen för irit vid JIA. Denna uppföljning visar att ungefär hälften av personerna som insjuknat i JIA är i remission efter 18 år, men att detta är inte alltid samma personer som var i remission 8 år efter insjuknandet. Likaså finner vi att en stor andel av de med fortsatt aktiv sjukdom har förlorat kontakten med sjukvården i samband med övergången till vuxenvården. Käkleden är särskilt drabbad där 60% har engagemang av leden i vuxen ålder med t.ex. minskad gapförmåga och skador i leden.

Vidare ingår ytterligare tre doktorandprojekt: ett annat om inflammatorisk ögonsjukdom som komplikation till JIA med planerad disputation 2021 och två finska om bl.a komorbiditet i andra autoimmuna sjukdomar samt transition till vuxenvården.

Autoinflammatoriska sjukdomar (P.W, S.B, A.K, K.R, AF)

Patienter med autoinflammatoriska sjukdomar är en förhållandevis ny grupp som studeras. Förutom basala mekanismer vid inflammation studeras klinik och epidemiologi för familjär medelhavsfeber och PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis), en viktig differentialdiagnos när förskolebarn söker med hög feber och tecken till kraftigt inflammatoriskt påslag. PFAPA studeras särskilt för att söka förstå patogenes, epidemiologi och sociala konsekvenser för familjen. Se också Stefan Bergs rapport om autoinflammatoriska sjukdomar.

Primära immundefekter (A.F, O.E, A.L, J.L-F, S.Ó, V.F, J.R)

För de primära immundefekterna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes, samt resultat och prognos vid allogen hematopoietisk stamcellstransplantation. Genterapi vid osteopetros kombinerar avancerad basal forskning med långsiktig planering för klinisk tillämpning, inte bara för denna lilla grupp, men också för större patientgrupper. Genterapi för osteopetros har under året tagit ett viktigt steg framåt i och med att ett amerikanskt företag gått i projektet och under 2021 har de första kliniska studierna påbörjats. Ett projekt om neutrofilfunktion vid Shwachmanns syndrom pågår. Se också Olov Ekwalls rapport om thymus roll och Sólveig Óskarsdóttirs rapport om 22q11-syndromet.

Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome

Summary

The group does research within pediatric immunology – primary immunodeficiencies, autoinflammatory disorders and rheumatology. All diseases are rare, chronic and can give severe dysfunction. They have import social impact and are sometimes lethal as well as have their etiology in a dysfunctional immune system. The overall aim of the present research is to add to improved survival and prevent disability, loss of function and give the children possibility to grow into adulthood with capacities to take part in society fully. This research has given/gives new insight about the normal function of the immune system; results that have impact on the understanding of the etiology of common disorders and their treatment. Primary immunodeficiencies within the native and the adaptive immune system are specifically studied and are represented by autoinflammatory diseases and the function of thymus in 22q11 deletion syndrome, respectively. Epidemiologic research of JIA gives knowledge about frequency, clinical presentation, outcome, caring needs, and results of therapeutic intervention. The population-based cohorts followed over long time give opportunity to research about the increased frequency of cardiovascular disease, diabetes and malignancies among patients with chronic arthritis.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Dalen Arnstad E, Glerup M, Rypdal V, Peltoniemi, S, Fasth A, et al. Fatigue in young adults with juvenile idiopathic arthritis 18 years after disease onset: data from the prospective Nordic JIA cohort. *Pediatr Rheumatol*, 2021;19:33.
2. Johnson M, Fernell E, Gillberg C, Fasth A, Dinkler L, Blennow K, Zetterberg H. No neurochemical evidence of neuronal injury or glial activation in children with Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome. An explorative pilot study. *World J Biol Psychiatry*, 2021;22:800-804.
3. Fernell E, Sundin M, Fasth A, et al. Paediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome: Exploratory study finds no evidence of HLA class II association but high rate of autoimmunity in first-degree relatives. *Acta Paediatr Epub* 2021 Feb 18.
4. Groß M, Speckmann C, et al. Rubella vaccine-induced granulomas are a novel phenotype with incomplete penetrance of genetic defects in cytotoxicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:388-399.

5. Göngrich, C, Brodski N, Ekwall O, Fasth, Sundin M, Zettertröm R. First year of TREC-based national SCID screening in Sweden. *Int. J. Neonatal Screen.* 2021, 7, 59.
6. Brix N, Glerup M, et al and the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR) group. M-ficolin: a valuable biomarker to identify leukemia from juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2021; Oct 22;archdischild-2021-322114.
7. Lankester AC, Neven B, et al. Advances in clinical and immunological outcome after hematopoietic stem cell transplantation in severe combined immunodeficiency: a report on the SCETIDE 2006-2014 European cohort. *J Allerg Clin Immunol* 2021; Oct 27:S0091-6749(21)01629-8.
8. Kahn R, Berg S, Berntson L, Berthold E, Brodin P, et al. Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. *Acta Paediatr.* Epub 2021 Dec 1.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Karin Rydenman (Bihandledare Per Wekell, Stefan Berg)

Bihandledare

1. Jenny Lingman-Framme (Huvudhandledare Olov Ekwall)
2. Elke Schubert Hjalmarsson (Huvudhandledare Mari Lundgren)

Doktorander i det nordiska projektet

1. Veronika Gjertsen Rypdal, Norges arktiske universitet, Tromsø (disputerad 2021)
2. Suvi Peltoniemi, Helsingfors universitet, Helsingfors.
3. Katriina Mikola, Helsingfors universitet, Helsingfors

Huvudman

Gun Forsander
gun.forsander@vgregion.se

Medarbetare

Annelie Carlsson
Åke Lernmark
Johnny Ludvigsson
Claude Marcus
Andrew Hattersley
Olle Korsgren
Oskar Skog
Johan Wersäll
Sven-Erik Ricksten
Ragnar Hanås
Peter Adolfsson
Frida Dangardt
Ebba Bergdahl
Frida Sundberg
Per Magnusson
Diana Eide Swolin
Auste Pundzuite-Lyckå
Henrik Zetterberg
Daniel Malmödin
Anders Pedersen
Göran Karlsson
Graham Ogle
Mark Atkinson
Ulf Hannelius

Finansiärer

Barndiabetesfonden
Diabetesfonden
Inger Hultman med fleras
fond
Svenska diabetesstiftelsen
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Odd Fellow
ALF
Göteborgs Läkaresällskap
FoU Västra Götaland
Vinnova

Bättre Diabetes Diagnos (BDD)

Nationellt samarbetsprojekt för prospektiv datainsamling och kartläggning av HL-A och andra riskgener, diabetesspecifika antikroppar, C-peptid samt koppling till hereditära riskfaktorer såsom CVD, övervik/fetma och autoimmun sjuklighet.

Med denna studie avser vi att öka förståelsen kring vilka faktorer som bidrar till att barn och ungdomar insjuknar i olika typer av diabetes. Vi använder tillgänglig teknik för att identifiera och klassificera nydebuterad diabetes, såväl primär som sekundär hos barn mellan 0-18 år enligt ADA/WHO's klassificeringssystem. Vi identifierar vilka markörer som bäst diskriminerar mellan olika former av diabetes och därigenom snabbast gör att patienterna får en optimal behandling.

Studien är en pågående, öppen prospektiv incidensstudie som innefattar alla individer i åldrarna 0-18 år i Sverige som insjuknar i diabetes sedan 1 maj 2005. Alla former av diabetes ingår.

Sedan 2011 är det klinisk rutin på nationell nivå tack vare BDD-projektet att testa HLA och vissa antikroppar medan den mer avancerade provanalysen fortfarande görs inom studien. Inom ramen för BDD har vi nu publicerat mer än 30 artiklar i välrenommerade, peer-reviewed granskade internationella tidskrifter. Vi har ett aktivt, pågående samarbete med prof A Hattersley, Exeter, UK för klassificering av ovanliga typer av monogen diabetes samt neonatal diabetes. Idag är mer än

10 000 patienter inkluderade, vi har en stor biobank och en longitudinell uppföljning som ger oss möjlighet att studera heterogeniteten i diabetespopulationen även vad gäller långtids- komplikationer.

BDD is an national study running since 2005, aiming to collect data on all children 0-18 y with diabetes of any kind to improve classification by genetics and biomarkers. A longitudinal follow-up permits us to study the heterogeneity of the disease in the population and the risk factors for associated diseases and complications.

AIDIT

Syftet med studien som vi kallar AIDIT, Azithromycin Insulin Diet Intervention Trial (AIDIT: EUDRA CTNumber 2018-002191-41) är att undersöka om behandling enligt AIDIT-protokollet i tillägg till optimerad insulinbehandling bevarar insulinsekretionsförmågan hos barn som nyligen fått typ 1 diabetes genom att minimera infektion och inflammation i betacellerna samt skapa betacellsvila för att ge möjlighet till uppbromsning av sjukdomsförloppet, Metod: I studien inkluderas upp till 60 barn, (6,00-15,99 år) som fått diagnosen typ 1 diabetes för högst tio dagar sedan. Alla barn som deltar får bästa tillgängliga insulinbehandling enligt internationella och nationella riktlinjer med stöd av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning (CGM) från diagnosen. Hälften av barnen

randomiseras till att få tilläggsbehandling enligt AIDIT-protokollet. Insulinsekretionsförmågan efter 12 månader jämförs med kontrollgruppen, dvs de som fått vanlig insulinbehandling med pump- och CGM stöd. Utvärdering sker med så kallad Mixed Meal Tolerance Test (MMTT) för att mäta kvarvarande egen insulinproduktion samt med flera andra parametrar för att undersöka om behandling enligt AIDIT-protokollets ger skyddande effekt på betacellsfunktionen. Längre tids uppföljning är planerad.

The Aim of this study is to evaluate if treatment of children during the first year after diagnosis of Type 1 diabetes (T1D) with 1) Azithromycin combined with 2) repeated episodes of intensified insulin treatment to induce maximal beta cell rest, and 3) dietician support that minimize the reflux to the pancreatic duct, will lead to preservation of beta cell function.

Overall study objective: Describe the influence of the study protocol on beta cell preservation in children newly diagnosed with T1D. Primary objective: To compare the AIDIT protocol with treatment as usual at 12 months after diagnosis with respect to residual insulin secretion measured by MMTT (mixed meal tolerance test) stimulated C-peptide.

AIDIT-QS

Som komplement till AIDITstudien gör vi också en kvalitativ studie för att genom semistrukturerade intervjuer och validerade formulär ta reda på föräldrars och barns uppfattning, var och en för sig, om hur det är att delta i en krävande RCT-studie. Inklusionsperioden är nu avslutad och data bearbetas för publikation under 2022.

Added to the AIDIT study is a qualitative evaluation of the parental- and child experiences of participating in a complicated RCT-study. The methods are semistructured interviews and validated forms on HRQoL.

Diabetes Ketoacidosis, DKA

Denna nationella och regionala studie som är ett doktorandprojekt syftar till att fånga olika delar av DKA- problematiken. En nationell incidensstudie är genomförd och artikel är publicerad. Ytterligare en publikation publiceras inom kort. Påverkan på hjärnans funktion efter DKA i jämförelse med nydebut i typ 1 diabetes utan ketoacidosis kommer studeras prospektivt genom kort- och långtidsuppföljning av bl a hjärnskademarkörer och kognitiva funktioner.

Studien förväntas kunna vara av stor betydelse för DKA-behandling i framtiden.

This is a PhD-project aiming at describing the Swedish situation regarding DKA both in newly diagnosed children as well as in children with a longer duration of T1D. Biomarkers of the cerebral function in connection to DKA as well as longterm complications to DKA will be elucidated.

SweBoneDiab

Det är väl känt att diabetesjukdomen ger en starkt ökad risk för mikro- och makroangiopati. Mindre känt är den ökade risken för frakturer i vuxen ålder. Ett hittills tämligen outforskat område är hur diabetesjukdomen påverkar bentäthet och skelettutveckling under ungdomsåren.

Vi har undersökt om skelettets mikrostruktur är påverkat och dess relation jämfört med kroppssammansättning, diabetisduration samt metabol kontroll. Projektet genomfördes som en tvärsnittsstudie av 25 unga kvinnor i åldern 19-27 år som haft typ 1 diabetes i minst 10 år och resultaten är publicerade 2020. Vi går nu vidare genom att i studien SweBoneDiab undersöka 15-18 åriga flickor och pojkar med minst 8 års diabetisduration och kompletterar undersökningarna från studie 1 med ytterligare biomarkörer och tillväxtdata mm för att försöka kartlägga patogenesen till de skelettförändringar vi påvisat hos de unga kvinnorna.

The longterm effects of T1D on the skeleton are studied in this project on adolescents 15-18 y with a T1D duration of at least 8 y. Advanced technical investigations as well as collection of biomarkers are performed to study the factors behind the elevated risk for future bone fractures.

CHIC-D, Studie på kärhläsa hos barn med Typ1-diabetes

Cardiovascular Health in Children with Type 1 Diabetes – early detection, cardiovascular prevention and treatment monitoring

Denna studie som är ett doktorandprojekt görs som en tvärsnittsstudie på cirka 60 barn mellan 6-18 års ålder med minst 5 års diabetesduration samt friska kontroller. Målsättning är att med unikt känsliga metoder kartlägga tidiga förändringar i kärlmorfologi, kärlfunktion och autonom funktion hos barn med typ 1 diabetes samt att undersöka riskfaktorer associerade med dessa förändringar. Syftet är att finna unga individer med ökad risk för kärlskador och därigenom tidigt kunna göra en intervention för att förhindra fortsatt skadeutveckling. Undersökningar görs på Barnfysiologen med olika typer av avancerade metoder för bl a endotelfunktion och pulsvågshastighet.

CHIC-D is an ongoing PhD-project that aims to determine the time course of vascular changes in children with T1D and the impact of metabolic control and blood pressure on changes in the arterial wall. Our objective is to establish a novel highly sensitive method of cardiovascular risk evaluation and treatment monitoring for pediatric patients with T1D.

NMR as a method to evaluate the quality of insulin analogues- concentration, variation and content of adding products

Denna studie görs i samarbete med Svenskt NMR-centrum, Göteborgs universitet.

Vi har kunnat visa att 1D ¹H NMR spektroskopi av insulin, kombinerat med minimal pre-analytisk preparation kan användas för snabb koncentrationsbestämning och detektion av variationsavvikelser samt också för att bestämma vilka tillsatser som finns i lösningen. Våra fynd ifrågasätter den gängse kvalitetsmetoden (reverse-phase HPLC) där bara koncentrationen kan mätas.

Vi har nu etablerat internationella kontakter inom området och går vidare med kvalitetssäkringsundersökningar av insulin som förvarats under osäkra förhållanden i länder utan tillgång till kylskåp och tillförlitliga leveransvägar.

NMR (Nuclear Magnetic Resonance Technique) is not the most common way but probably the most efficient to study the quality of insulin. We are performing a study how insulin storage in less economically strong countries, lacking fridges, influence the quality of insulin. The outcome of this partly international study can have a great impact on health economy and access to insulin worldwide.

SWEET Study

Sweet study är en sedan 2008 pågående, internationell studie, ursprungligen ett EU-projekt, med huvudsaklig målsättning att upprätta globala Centres of References och genom benchmarking av olika utfalls- och processmått inom diabetesvården sprida kunskap om förbättringsstrategier. Vår enhet är det enda i Sverige och ett av de första certifierade SWEET Centre of Reference där vi kan bidra med unikt goda data till SWEET.

This study was established 2005 as an EU-project to create Centres of Reference for Pediatric Diabetes to improve the care of children with diabetes by benchmarking of outcome- and process data. SWEET study has now extended worldwide and cooperate with other international societies as ISPAD (International Society for Pediatric Diabetes). Our clinic at The Queen Silvia Childrens' Hospital was one of the first certified Centres of Reference.

ASSET (AI for Sustainable Prevention of Autoimmunity in the Society)

Syftet med denna studie är att studera hur artificiell intelligens (AI) kan användas på existerande data för att identifiera 1) individer som har risk att utveckla typ 1 diabetes, och 2) de individer med nydiagnosticerad typ 1 diabetes som skulle ha mest nytta av prevention eller tidig terapeutisk intervention. Det huvudsakliga syftet är att med hjälp av projektet kunna hitta metoder för en storskalig screening av typ 1 diabetes och kanske kunna expandera screeningsmöjligheter till andra autoimmuna sjukdomar.

The purpose of the project is to study how artificial intelligence (AI) techniques can be applied to learn from existing data to identify (i) individuals at risk of developing T1D, and (ii) individuals with upcoming/newly diagnosed T1D that would benefit the most from precision prevention or early intervention with therapeutic approaches. The ultimate goal of the project is to pave the way for implementation of screening at larger scale, and for expansion to other autoimmune diseases.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Novak D, Chaplin JE, Forsander G. The outpatient clinic visit: Expectations and fulfilment of perceived needs in adolescents with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Mellitus*. 2021;11:52-67.
2. Sarteau AC, Souris KJ, Wang J, Ramadan AA, Addala A, Bowlby D, Corathers S, Forsander G, et al. Changes to care delivery at nine international pediatric diabetes clinics in response to the COVID-19 global pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(3):463-8.
3. Cerqueiro Bybrant M, Uden E, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of tissue transglutaminase antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(3):417-24.
4. Wersäll JH, Adolfsson P, Forsander G, Ricksten SE, Hanås R. Delayed referral is common even when new-onset diabetes is suspected in children. A Swedish prospective observational study of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(6):900-8.
5. Garonzi C, Forsander G, Maffei C. Impact of Fat Intake on Blood Glucose Control and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2021;13(8).
6. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(7):491-9.

Pågående doktorandprojekt

1. Johan Wersäll (DKA-studie)
2. Ebba Bergdahl (CHIC-D)

Huvudman

Margaretha Jenholt Nolbris
margaretha.nolbris@vgregion.se

Medarbetare

Malin Berghammer
Diana Swolin Eide
Stefan Nilsson

Finansiärer

Innovationsfonden VGR

Stödja barn/ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd (LST) med e-hälsa med hjälp av digital plattform.

Sammanfattning

Syftet med projektet var att kartlägga om det fanns behov och önskemål av stöd med e-hälsa för barn och ungdomar, 6-18 år, som lever med ett långvarigt sjukdomstillstånd för en digital plattform.

Teknik har testats om hur barn och ungdomar vill intervjuas digitalt som med Whats app, Face time, Skype och Zoom. Samt att före intervjun få ett foto på den person som kommer att intervjuas, för att barnet och ungdomen ska veta vem de kommer att prata med. Ingen lokal har använts för intervjun och alla har möjlighet att bli intervjuade i sina hem, oavsett geografiskt avstånd. Tidpunkt för intervjun kan väljas när det passar bäst för barnen, som efter skolans slut, kvällstid eller på helgen. Två digital bildstöd erbjuds deltagarna, en APP med 48 kort i form av björnar med olika känslor, samt en länk med tecknade bilder med situationer i sjukvården.

Preliminära resultat

Det som hittills fyra barn har uttryckt är att kunna uttrycka sina känslor, få mer information, möjlighet att då digitalt stöd på kvällstid och en plattform för chatt med barn och ungdomar i samma situation och med information om aktuell sjukdom.

Fortsatt forskning

En etikansökning har godkänts där även syskon i samma ålder som barn och ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd ska få stöd med e-hälsa med hjälp av digital plattform, med barn och ungdomar inom barnmedicins verksamhet. Sammantaget skall 30 barn och ungdomar med LST intervjuas samt 30 syskon till barn och ungdomar med LST. Aktuell plattform är Plattformen Stöd och behandling 1177 Vårdguidens e-tjänster och med hänsyn Barnrättslagen som trädde i kraft 1 januari 2020.

Intervjuerna kommer att ske med deltagarna tre gånger under ca ett år. Intervju ett behov och önskemål av en digital plattform, intervju 2 testa pilotplattformen och intervju tre efter användning av den nya plattformen. Projektet går nu vidare med en godkänd etikansökan att även intervjuas sjuksköterskor som möter barnen och ungdomarna i vården. Samt att en arbetsgrupp har startats upp för att undersöka vilka förutsättningar som krävs för den digitala arenan för barn och ungdomar.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Bray L, Blake J, Protheroe B, Nafria M. A. G, De Avila, C, et al.
Children's pictures of COVID-19 and measures to mitigate its spread:

- An international qualitative study. Health Education Journal. 2021, 80(4):001789692110194.
2. Mårtensson, U, Jenholt Nolbris M, Mellgren K, Wijk, Nilsson N. The five aspect meal model as a conceptual framework for children with a gastrostomy tube in paediatric care. Scandinavian Journal of Caring Sciences. 2021 35:1352-1361.
 3. Rydström L.L, Ångström-Brännström C, Lucy Blake L, et al. How children in Sweden accessed and perceived information during the first phase of the Covid-19 pandemic. Scandinavian Journal of Public Health. 2021 Nov 5.
 4. Nilsson N, Mattson J, Berghammer M, Brorsson A-L, Forsner, et al. To be or not to be vaccinated against COVID-19 - The adolescents' perspective - A mixed-methods study in Sweden. Vaccine X. 2021 Dec;9:100117.
 5. Nilsson S, Eriksson A, Eriksson A, Kreicbergs U, Lövgren M, Jenholt Nolbris M. Childrens and adolescents experiences of living with cancer. Nurs Child Young People. 2021 May 6;33(3):10-16.
 6. Bohlin V, Jenholt Nolbris M, Wigert H. Child health care nurses experiences of language barriers during home visits. Public Health Nursing. 2021 sept 39(2).
 7. Mårtensson U, Cederlund M, Jenholt Nolbris M, Mellgren K, Wijk H, Nilsson S. Experiences before and after nasogastric and gastrostomy tube insertion with emphasis on mealtimes: a case study of an adolescent with cerebral palsy. International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being, 2021 16:1,1942415.

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

Ulrika Mårtensson, barn/ungdomars och vårdnadshavares erfarenheter av att barnet eller ungdomen med neurologisk funktionsnedsättning lever med en gastrostomiport, disputerar i april 2022.

Huvudman

Anders Lindblad
anders.lindblad@vgregion.se

Medarbetare

Per M Gustafsson
Paul D Robinson

Finansiärer

FoU Västra Götaland

N2-utsköljning vid uppföljning av cystisk fibros - genomförbarhet och nytta av förfinad lungfunktionsmätning

Sammanfattning

Cystisk fibros (CF) leder hos 95% till förtida död i lunginsufficiens genom kronisk infektion/inflammation i luftvägarna. Trots ny teknik är det med förbättrade konventionella sjukvårdsinsatser som prognosen har förbättras dramatiskt de senaste decennierna. CF-lungsjukdomen börjar ofta i de små lufttrören redan i spädbarnsåldern. Ytterligare förbättrade behandlingsresultat kräver tidigt insatt behandling under barndomen riktad mot infektion i de små lufttrören. Huvudsökanden har vidareutvecklat en patientvänlig, riskfri och extremt känsligt metod (inertgasutsköljning) att redan från spädbarns-åldern (MBW-metoden) mäta funktionen i de små lufttrören genom normal andning av en gasblandning under några minuter. En metod som kräver ett enda stort andetag (SBW) har också tagits fram. MBW och SBW har sedan 1996 använts på KSS och 2001 vid Barnfysiologen DSBUS för årskontroller av CF. I flera publikationer har vi visat att MBW är känsligare än spirometri och minst lika känslig som datortomografi vid CF.

För att MBW ska bli en värdefull klinisk rutinmetod på CF-mottagningar måste MBW bli billigare och enkel att utföra och sambandet mellan MBW och förloppet av sjukdomen fastställas. Vi har utvecklat en förenklad MBW och SBW, baserad på N2-utsköljning genom andning av ren O₂, till ett pris motsvarande tre spirometrar och med förenklad användarvänlig hårdvara och mjukvara.

Trettio barn med CF 6-18 år gör spirometri (rutin idag), MBW och SBW vid månadskontrollerna på CF-mottagningen DSBUS under 1 års tid. Resultaten relateras till klinik, behandling och symtomformulär och var tredje månads livskvalitetsformulär. Tidsåtgång och praktiska aspekter på MBW och SBW och i vilken mån SBW (snabbare) kan ersätta MBW hos äldre barn utvärderas. Om MBW ger möjlighet att tidigt intervensera i sjukdomsförloppet skapas goda förutsättningar för bättre prognos vid CF. Vår grupp har bra möjligheter att genomföra denna studie genom vår mångåriga kunskap om mätmetoderna samt rutiner för uppföljning av CF.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Hansen CR, Gilljam M, Olesen HV, et al. Maintaining normal lung function in children with cystic fibrosis is possible with aggressive treatment regardless of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Acta Paediatr.* 2021;110(9):2607-9.

Huvudman

Karl Mårild
karlmarild@gmail.com

Finansiärer

ALF
Svenska Läkaresällskapet
Svenska Sällskapet för
Medicinsk Forskning
Vetenskapsrådet

Risikfaktorer och följsjukdomar vid celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom– ny kunskap genom klinisk epidemiologi

Sammanfattning

Celiaki ("glutenintolerans") och inflammatoriska tarmsjukdom (IBD) är två immun-medierade sjukdomar som under de senaste decennierna kraftigt ökat i förekomst. Idag drabbar celiaki cirka 2–3% och IBD cirka 0,5% av Sveriges befolkning. Den ökade förekomsten av dessa sjukdomar tros i huvudsak förklaras av vår förändrade levnadsmiljö och påverkan från idag hittills okända miljöfaktorer. Målsättningen med min forskning är att identifiera riskfaktorer för celiaki och IBD, för att påsikt kunna hitta sätt att förebygga sjukdomarna, Jag studerar också prognosen och risken för följsjukdomar vid celiaki och IBD. Genom regionala, nationella och internationella samarbeten omfattar forskningen registerstudier och födelsekohorter i Sverige, Norge och USA, samt kliniska studier i Göteborg.

Exempel på pågående projekt

PREVENT-IBD: En nordisk födelsekohort

Jag koordinerar ett nordiskt samarbetsprojekt: PREVENT-IBD. Detta är samarbete mellan tre födelsekohorter i Sverige, Norge och Danmark med ett övergripande syfte öka förståelsen för tidiga miljöfaktorerers påverkan på risken att utveckla IBD. Studien analyserar data från cirka 135 000 barn som följts från födelsen (1997–2009) i Sverige ("ABIS studien"), Norge ("MoBa") och Danmark ("DNBC/BSIG") fram till slutet av 2020 för utveckling av IBD. Diagnosen IBD har identifierats genom länkade data från nationella patientregister. Projektet har högkvalitativa data från enkäter och register samt sparad biologiskt material från barn och föräldrar. Projektet avser studera en stor mängd potentiella riskfaktorer för IBD.

Exempel på frågeställningar i projektet är bl.a. följande:

- Påverkar kosten tidigt i livet barns risk att senare utveckla IBD?
- Påverkar hygienfaktorer och levnadsvillkor tidigt i livet barns risk att utveckla IBD?
- Leder antibiotikabehandling under graviditeten till en ökad risk för IBD hos barnet?

Förhoppningen är att ökad kunskap om dessa och andra miljöfaktorer på sikt kan leda till sätt att förebygga IBD ("PREVENT IBD"). Projektet leds av en trans-disciplinär forskargrupp från bland annat Lidköping (Dr Johnny Ludvigsson), Oslo (Dr Ketil Størdal) och Köpenhamn (Dr Tine Jess). Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden (ESPRESSO; PI=Jonas F Ludvigsson).

Denna kohort kombinerar register- och biopsi-data från de cirka 2.1 miljoner svenskar som sedan 60-talet tagit ett vävnadsprov (biopsi) från

mag-tarmkanalen och vars resultat digitalt sparats på Sveriges patologavdelningar. Projektet studerar jag ihop med forskare från i huvudsak Karolinska Institutet, Columbia University och Harvard University riskfaktorer och följsjukdomar för biopsi-verifierad celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).

Serological Identification of Celiac disease in Kids (SICK; PI=Karl Mårild)

Även om 2–3% av svenska barn utvecklar celiaki, kommer de flesta av dem att förbli odiagnostiserade på grund av ospecifika eller få sjukdomstecken. Detta till trots, saknas det evidens för eller emot allmän celiakiscreening. Målet med studien är att införliva serologisk celiakiscreening på utvalda pediatrika öppenvårdsmottagningar i Göteborg och undersöka effekterna av diagnosticering och behandling av screeningupptäkt celiaki. Jag studerar också parallellt den kliniska uppföljningen av barn med celiaki med syftet att ta fram data för en evidensbaserad vård av denna sjukdom, något som idag saknas.

Summary

The aim of my research is to better understand risk factors and associated conditions of celiac disease and inflammatory bowel disease (IBD); these conditions share etiological and epidemiological traits, including a rising prevalence in past decades. I have also successfully studied the clinical consequences of celiac disease and IBD. My research has foremost taken advantage of registers and large-scale cohorts of Nordic countries but also data from clinical cohorts originating from Gothenburg. My research draws heavily on collaborations established through previous fellowships as the Karolinska Institutet, The Norwegian Institute of Public Health and the University of Colorado, USA.

My main research focus is to coordinate the Nordic birth cohort study PREVENT-IBD, which examines early-life environmental risk factors for IBD. There is ample evidence that the early-life environment contributes to IBD, however the nature of such factors is poorly defined. This project aims to advance our knowledge in this field by analyzing birth cohort data on some 135,000 children followed, from birth (1996-2009) throughout 2020, in the ABIS (Sweden), DNBC (Denmark) and MoBa (Norway) cohorts for development of IBD. If successful, knowledge gained from this unique data may be translated into preventive measures against IBD.

I also examine the clinical management of celiac disease in children with the aim to provide evidence-based recommendations for its follow-up, for which data are currently scarce. This research project is based on a regional cohort of celiac patients diagnosed in Gothenburg. Finally, using the vast ESPRESSO cohort (PI=Jonas F Ludvigsson) with its combination of data from national registers and histopathology reports, I study risk factors and associated diseases of celiac disease and IBD with a particular focus on research questions that so far have been restricted by insufficient statistical power.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Lebowitz B, Green PHR, Emilsson L, et al. Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2021 Epub 2021 May 23.
2. Bozorg SR, Soderling J, Everhov AH, et al. Work Loss in Patients With Celiac Disease: A Population-based Longitudinal Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2021 Sep 9:S1542-3565(21)00966-6.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Maria Ulnes, "Risk factors and follow-up practices of pediatric celiac disease". Bihandledare: Olov Ekwall och Jonas F Ludvigsson
2. Annie Guo, "Early-life environmental risk factors for inflammatory bowel disease: A Nordic birth cohort study". Bihandledare: Ketil Størdal och Johnny Ludvigsson

Bihandledare

Soran R Bozorg, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet.
Huvudhandledare: Jonas F Ludvigsson.

Huvudman

Robert Saalman
robert.saalman@vgregion.se

Medarbetare

Timo Käppi
Marianne Malmquist
Vignir Sigurdsson
Niklas Johansson

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland

Sammanfattning

Projektets övergripande mål är att studera immunologiska och mikrobiella mekanismer vid inflammatoriska tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn.

1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade patienter

Barn som levertransplanterats har en ökad risk att utveckla olika immunrelaterade tillstånd så som födoämnesallergi (t.ex. eosinofil esofagit), autoimmun hepatit och inflammatorisk tarmsjukdom. I vilken utsträckning även patienter som transplanterats som barn, men nu uppnått vuxenålder, har sådan samsjuklighet är okänt. I våra kohorter av barn respektive vuxna som levertransplanterats studerar vi förekomsten av immunrelaterade sjukdomar och den associerade felregleringen av immunsystemet. Blodanalys utförs av patienternas immunreaktivitet med FACS, cytokinmönster och kvantifiering av antikroppar mot födoämnen och autoantigen. Den laborativa delen i projektet sker i samarbete med Prof. Agnes Wold och Prof. Christine Wennerås, Instit. för Biomedicin, GU. Barn gastroenterologerna Timo Käppi och Niklas Johansson är doktorander i projektet.

2. Studie av eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn

Barn kan insjukna i flera olika sjukdomstillstånd i mag-tarmkanalen, vilka utmärks av en eosinofil-rik inflammation i slemhinnan, så som eosinofil esofagit och kollagen gastrit. Sjukdomsmekanismerna vid dessa tillstånd är ofullständigt kända. Vi avser att studera de bakomliggande immunologiska karakteristika i relation till den kliniska bilden. Den laborativa delen i projektet genomförs i samarbete med Prof. Christine Wennerås, Prof. Agnes Wold och Överläkare Nicolae Miron, Instit. För Biomedicin, GU.

3. Studier av pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom – aspekter på extraintestinala manifestationer, munflora och immunreaktivitet

a) Bentäthetsutveckling hos unga vuxna med pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Barn och unga vuxna med pediatrik IBD löper en ökad risk för störd benmineralisering. Detta är ett delprojekt i en longitudinell kohortstudie i vilken vi följer patienter som insjuknat med IBD i barn- och ungdomsåren. Vi har nu undersökt denna kohort en tredje gång under tidig vuxenålder med DEXA (Dual-energy X-ray absorptiometry, pQCT (peripheral quantitative computed tomography) och HR-pQCT (High resolution pQCT). Barn gastroenterolog Vignir Sigurdsson disputerade med detta projekt våren 2021.

b) Extraintestinala manifestationer vid pediatrik Inflammatorisk tarmsjukdom med inriktning på orofacial granulomatos och kronisk icke-bakteriell osteomyelit

Orofacial granulomatos (OFG) karakteriseras av en inflammation i munhåleregionen med svullna läppar och lesioner i munslemhinnan, medan kronisk icke-bakteriell osteomyelit (CNO) är en inflammation lokalt i olika delar av skelettet. Vi avser att studera förekomsten av OFG och CNO och det kliniska förloppet hos patienter med IBD som har denna samsjuklighet. Projektet genomförs i samarbete med Prof. Bengt Hasséus forskningsgrupp, Kliniken för oral medicin, Odontologen, Sahlgrenska akademien, barn gastroenterolog Petter Malmberg i Stockholm och överläkare Stefan Berg, immunbristmottagningen, DSBS. Barn gastroenterolog Marianne Malmquist är doktorand i detta projekt.

c) Munfloras sammansättning och dess relation till immunreaktivitet vid pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Bakteriefloras sammansättning i munhålan jämförs mellan barn med nydebuterad IBD och barn med liknande symptom, men utan makroskopiska och mikroskopiska avvikelser vid endoskopi av mag-tarmkanalen. Munfloras sammansättning analyseras med "next generation sequencing-teknik" och blodlymfocyternas subpopulationer och aktiveringsgrad analyseras med FACS. Analys av munflora och immunreaktivitet sker i samarbete med Prof. Agnes Wolds forskargrupp. Barn gastroenterolog Marianne Malmquist är doktorand i detta projektet.

Summary

The overall aim of our research is to study the clinical features and disease mechanisms of gut inflammation disorders.

Specific aims: 1) Organ transplantation: Transplant-acquired food allergy such as eosinophilic esophagitis and the mechanisms behind the development of allergy/ immunological tolerance. 2) Pediatric inflammatory bowel disease (IBD); a) Bone mineralization development from childhood into young adulthood. b) The association between IBD and orofacial granulomatosis / chronic non-bacterial osteomyelitis. c) The role of the bacterial flora in the mouth and its interaction with the immune system in pediatric IBD.

Applications: Increased understanding of the clinical course and disease mechanisms behind the inflammation in the gastrointestinal tract, with focus on organ transplanted pediatric patients and childhood-onset IBD, may contribute to new strategies for prophylaxis and treatment. Improved diagnostic methods may lead to decreased morbidity and better survival.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellström D, Ohlsson C, Karlsson M, Lorentzon M, Saalman R. Physical exercise is associated with beneficial bone mineral density and body composition in young adults with childhood-onset inflammatory bowel disease. *Scand. J Gastroenterol*, 2021. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Jun;56(6):699-707.

Disputation

Vignir Sigurdsson. Benkvalitet och kroppssammansättning hos unga vuxna med pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom: Biträdande handledare: Prof. Mattias Lorentzon.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Timo Käppi. I Immunregleringssjukdomar hos barn med fokus på levertransplanterade patienter och eosinofil inflammation i mag-tarmkanalen. Biträdande handledare Prof. Christine Wennerås, Inst. för Biomedicin, GU. Planerad disputation oktober 2022.
2. Marianne Malmquist. Inflammatorisk tarmsjukdom och extraintestinala manifestationer hos barn – med inriktning på immunreaktivitet och munfloras sammansättning. Biträdande handledare: Prof. Agnes Wold och Med dr Hardis Rabe, Inst. för Biomedicin, GU.
3. Niklas Johansson. Komorbiditet hos patienter som genomgått levertransplantation – med inriktning på

immunregleringssjukdom och bentäthet. Biträdande handledare docent Bill Hesselmar och William Bennet, Inst. för Kliniska Vetenskaper, GU.

Huvudman

Diana Swolin-Eide
diana.swolin-eide@vgregion.se

Medarbetare

Göran Andersson
Jovanna Dahlgren
Anders Elfvin
Gun Forsander
Sverker Hansson
Lena Lehto
Auste Lyckå
Amanda Magnusson
Per Magnusson
Daniel Novak
Carin Skogastierna
Anna Svedlund

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Barndiabetesfonden
IngaBritt och
Arne Lundbergs
forskningsstiftelse

Translationella studier kring skelettutveckling under barn och ungdomsåren

Sammanfattning

Övergripande målet är att studera reglering av bentäthet och tillväxt hos olika pediatrika patientgrupper genom translationella studier för att förhindra tillväxtrubbningar, osteoporos och frakturer. Skelettet byggs upp under barn- och ungdomsåren och påverkas av bl.a. hormoner, muskler, nutrition och mineralmetabolismen via njurarna. Mina forskningsprojekt belyser alla dessa områden och studierna bedrivs som större samarbetsprojekt mellan olika grupper vid Barnmedicin, Drottning Silvias barn-sjukhus, SU samt att ett nära samarbete finns med Klinisk Kemi, Linköping. Eftersträvasvärt är individuella behandlingsstrategier hos växande patienter genom tidig identifiering av olika sjukdomar. En stark och frisk benvävnad hos en växande kommande generation är av största vikt för att kunna förhindra folksjukdomen osteoporos i framtiden. Med ny kunskap kan vi stärka behandlingsarsenalen samt individanpassa behandlingsmetoderna.

I. Studie av benmassans hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling

Ett samarbetsprojekt på DSBUS mellan Barnmedicin/BUP/Dietistenheten samt Klin Kemi Linköping. AN patienterna följs prospektivt under 3 år efter en 12 veckors intensiv viktuppgångsbehandling. Frågeformulär avseende tidigare frakturer, mediciner mm. Blodprover (leptin, adiponektin, β CTX, OC, 25(OH)D, ALP, S- TRACP5b, FTO-gen) togs och bentäthetsmätningar med DXA, pQCT och häl-DXL gjordes vecka 1 och vecka 12. Doktorandprojekt för Anna Svedlund.

II. Tvärsnittsstudie av ungdomar med typ-1 diabetes avseende benmassan och kroppssammansättning

Unga kvinnor med typ 1 diabetes sedan minst 10 år och en ålders och könsmatchad kontrollgrupp har undersökts avseende bentäthet med DXA och med pQCT som ger mer information kring corticalt och trabeculärt ben. Alla patienter har inkluderats. Data har presenterats på internationella kongresser. Data visar att patienter med typ 1 diabetes har ett påverkat skelett redan tidigt i livet. Ny studie har startat med ungdomar i åldern 15.0-17.9 år med motsvarande upplägg och där även benmarkörer och dess isoformer samt micro-RNA kommer att studeras i ett internationellt samarbete. Vi har snart inkluderat alla individerna.

III. Longitudinell uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt, rakit, frakturer och bentäthet

Vi önskar undersöka om det finns en minskad bentäthet, sämre tillväxt

och ökad frakturbenägenhet hos barn som har haft medicinskt och/eller kirurgiskt behandlad NEC. Ökad kunskap om växande barns benvävnad kan på sikt ge möjlighet att förhindra tillväxtrubbningar och identifiera riskindivider för benskörhet och därmed finns möjligheten till intervention på ett tidigt stadium. Uppföljning av bentäthet vid 4-5 års ålder hos prematurfödda barn med och utan NEC ger information om en eventuell osteopeni under neonatalperioden är kvarstående eller övergående. Doktorandprojekt för Amanda Magnusson.

IV. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar

Vi har undersökt prematurfödda barn som nu nått ungdomsåren med njurfunktionsmätning, urinprov, blodtryck mm för att kunna hitta individer som har en tyst oidentifierad njursvikt då nya internationella preliminära data tyder på att prematurfödda barn riskerar att gå oupptäckta i livet men risk för allvarliga kardiovaskulära events i framtiden.

English Summary

Bone tissue of children in health and disease will be studied from many aspects. Much of the focus of bone tissue has been devoted to adults. It is of great importance to carry out research in the field of pediatrics where one is able to intervene earlier or increase quality of life for many more years. An increased knowledge of children's bone health, both in health and disease, can in the future prevent growth problems and minimize the side effects of anorexia nervosa, diabetes and prematurity. It is of great importance to find new non-invasive clinical markers for bone diseases. Strong and healthy bone tissue in a growing generation of children will help to avoid osteoporosis.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Pettersson C, Svedlund A, Wallengren O, Swolin-Eide D, Paulson Karlsson G, Ellegard L. Dietary intake and nutritional status in adolescents and young adults with anorexia nervosa: A 3-year follow-up study. Clin Nutr. 2021;40(10):5391-8.
2. Svedlund A, Tubic B, Elfvin A, Magnusson P, Swolin-Eide D. The Significance of the FTO Gene for Weight and Body Composition in Swedish Women With Severe Anorexia Nervosa During Intensive Nutrition Therapy. J Am Coll Nutr. 2021:1-6.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Anna Svedlund: Longitudinell uppföljning av ungdomar med dietbehandling för anorexia nervosa och epilepsi.
2. Carin Skogastierna: Studier av tillväxt med fokus på tidig barndom.

Bihandledare

Amanda Magnusson. Huvudhandledare Doc Anders Elfvin.

Huvudman

Göran Wennergren
goran.wennergren@pediat.gu.se

Medarbetare

Bernt Alm
Emma Goksör
Freda Lennartsson
Per Möllborg
Rolf Pettersson
Frida Strömberg Celind
Styliana Vasileiadou
Nils Åberg

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Stiftelsen Astma- &
Allergiförbundets
Forskningsfond
Hjärt-Lungfonden

Påverkbara riskfaktorer för astma och allergi hos Västra Götalands Barn födda 2003 och 2018

Astma och allergi är de vanligaste kroniska sjukdomarna hos barn, och har negativ påverkan på livskvalitet och skolarbete. Påvisande av påverkbara riskfaktorer gör att förebyggande åtgärder kan utvecklas. Resultat i vår tidigare forskning är att:

- Tidig introduktion av fisk i spädbarnens kost minskar risken för astma och eksem.
- Risken för astma ökar om barnet har behandlats med antibiotika första levnadsveckan. En möjlig förklaring är att tidig antibiotika-behandling stör spädbarnets tarmflora och immunsvarets utveckling.
- Amning 4 månader eller mer minskar risken för icke-allergisk astma, medan risken för allergisk astma inte påverkas.

År 2018 startade vi en ny studie, "Västra Götalands Barn, 15 år senare", VGB 2018. Från ett slumpmässigt urval av barn som föddes i regionen år 2018 har 4.576 barn rekryterats. Data har samlats in med strukturerade frågeformulär. Fokus är på astma, eksem, allergisk rinokonjunktivit och födoämnesallergi. Enkäter har besvarats vid 6 och 12 månader samt planeras vid 4, 8 och 12 år. Kliniska undersökningar planeras som komplement till enkätundersökningarna.

Frågeställningar

Har prevalensen av astma och allergi förändrats under de senaste 15 åren? Kan vi verifiera vår tidigare observation av ökad risk för astma efter antibiotikabehandling första levnadsveckan?

Tidig introduktion av kompletterande födoämnen tycks minska utveckling av allergi. De allmänna råden om spädbarnsuppfödning har ändrats den senaste tjugoårsperioden. Har tidpunkten för introduktion av födoämnen förändrats mellan 2003 och 2018? Påverkas risken för allergisk sjukdom av när olika födoämnen introduceras? Spelar det roll hur många olika födoämnen som introduceras?

Astma består av olika sjukdomstyper. Karaktärisering av olika typer av astma baserat på olika sjukdomsmönster kan nu kompletteras med matematisk analys av kliniska data. Kan vi på så sätt kan utvinna ny information om olika typer av astma?

Det övergripande syftet är att förbättra vården för barn med astma och allergi och att optimera vården för enskilda patienter.

Samarbeten

Vi samarbetar med två andra VGR-baserade studier av astma och allergi: West Sweden Asthma Study, som leds av Hannu Kankaanranta och Bright Nwaru vid Krefling Research Centre, och Bill Hesselmar's Mölndal och Kiruna-studie. Viktiga resultat i dessa studier är att prevalensen av

allergisk rinokonjunktivit har fortsatt att öka, att pälsdjur hemma tidigt i livet minskar risken för allergi på ett dosberoende sätt samt att sen introduktion av olika födoämnen i spädbarnets kost verkar öka risken för födoämnesallergi.

Göran Wennergren och Emma Goksör är med i STELLAR-projektet (ReSpiraTory EpidemioLogy Research PLATfoRm) som är en del av Vetenskapsrådets nätverk för registerbaserad forskning, samt i Nordforsk-projektet Epilung som stöds av Nordiska ministerrådet.

Modifiable risk factors for asthma and allergy in Children of Western Sweden born 2003 and 2018

Summary

Asthma and allergy are the most common chronic diseases in childhood. They have a negative impact on quality of life. Understanding of modifiable risk factors are a prerequisite for prevention. In the prospective, longitudinal birth cohort study "Children of Western Sweden", we have found that:

Early introduction of fish reduces the risk of asthma and eczema.

Risk of asthma is increased by treatment with antibiotics during the first week of life, possibly due to a negative effect on the gut microbiota.

Breastfeeding for 4 months or more, reduces the risk of non-allergic asthma, but not the risk of allergic asthma.

In 2018 we started a new birth cohort study, "Children of Western Sweden, 15 years later", and 4,576 infants entered the study. The study focuses on asthma, eczema, allergic rhinoconjunctivitis and food allergy.

Questionnaires have been answered at 6 and 12 months of age. Further questionnaires are planned at 4, 8 and 12 years. In addition to the questionnaires, clinical investigations are planned.

Questions to be answered

Has the prevalence of asthma and allergy changed during the past 15 years?

Can the increased risk of asthma following treatment with antibiotics in the first week of life be verified?

Early introduction of complementary food seems to reduce development of allergy. Official guidelines for infant feeding have been modified in the last two decades. Has time for introduction of various food items changed between 2003 and 2018? Does time for food introduction affect the risk of allergic disease? Is the risk of allergy influenced by a diversity of foods introduced?

Asthma is a heterogenous disease. Can mathematical analysis of our large data sets add information to the previous clinical characterization of types of asthma?

The overall aim is to improve care of asthma and allergy in children.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Wennergren G, Strömberg Celind F, Goksör E, Alm B. Swedish survey of infant sleep practices showed increased bed-sharing and positive associations with breastfeeding. *Acta Paediatr.* 2021; 110 (6): 1835-1841.
2. Ilmarinen P, Stridsman C, Bashir M, Tuomisto LE, Vähätalo I, Goksör E, Kankaanranta H, Backman H, Langhammer A, Piirilä P, Rönmark E, Lundbäck B, Nwaru BI, Wennergren G. Level of education and asthma control in adult-onset asthma. *J Asthma.* 2021 Mar 10: 1-20.
3. Wennergren G, Lagercrantz H. Isak Jundell: *Acta Paediatrica's* founder and first editor-in-chief. *Acta Paediatr* 2021; 110 Suppl 472: 7-8.
4. Wennergren G, Lagercrantz H. Adolf Lichtenstein: Drove big improvements within both children's and epidemic health care. *Acta Paediatr* 2021; 110 Suppl 472: 9-11.
5. Wennergren G, Lagercrantz H. Arvid Wallgren: Made important progress in the field of tuberculosis. *Acta Paediatr* 2021; 110 Suppl 472: 12-13.
6. Wennergren G. Lung function from birth until puberty. *Acta Paediatr* 2021; 110 Suppl 472): 22-24.
7. Wennergren G, Lagercrantz H. State-of-the-art conference on sudden infant death syndrome in 1992. *Acta Paediatr* 2021; 110 Suppl 472: 31-32.
8. Strömberg Celind F, Vasileiadou S, Goksör E. Parental questionnaires provided reliable data on childhood asthma compared with national registers. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 917-924.

9. Vasileiadou S, Ekerljung L, Bjerg A, Goksör E. Asthma increased in young adults from 2008-2016 despite stable allergic rhinitis and reduced smoking. PLoS One. 2021; 16 (6): e0253322.
10. Lisik D, Ioannidou A, Milani G, Nyassi S, Özüygür Ermis SS, Spolidoro GCI, Goksör E, Wennergren G, Nwaru BI. Sibship size, birth order and risk of asthma and allergy: protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021 Aug 23; 11 (8): e045795.

Disputation

Anna Hicke-Roberts, 8 oktober 2021. Changes in prevalence of asthma and allergy in Swedish school children over almost three decades and factors reducing risk of allergy. Huvudhandledare: Bill Hesselmar. Biträdande handledare: Göran Wennergren.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Frida Strömberg Celind. Astma hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Biträdande handledare: Emma Goksör, Bernt Alm.

Biträdande handledare

1. Styliana Vasileiadou. Allergisk rinit hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Huvudhandledare: Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Anders Bjerg, Barnsjukhuset Martina, Stockholm, Linda Ekerljung, Krefling Research Centre, Göteborgs universitet.
2. Louise Steinhoff, Karolinska Institutet. Sudden Infant Death Syndrome and death scene investigation. Huvudhandledare: Eric Herlenius, Karolinska Institutet. Biträdande handledare: Petra Råsten Almqvist, Rättsmedicinalverket, Stockholm, Göran Wennergren, Bernt Alm, Per Möllborg

Huvudman

Eva Billstedt
eva.billstedt@vgregion.se

Medarbetare

Elisabeth Fernell
Carina Gillberg
Christopher Gillberg
Lena Wallin

Finansiärer

ALF
AnnMari och Per Ahlqvists
Stiftelse
Kurt och Ingrid Dahréns
stiftelse

Psykisk hälsa vid 22q11-deletionssyndromet från barndom till vuxenålder: en prospektiv longitudinell studie

Mental Health in 22q11.2 Deletion Syndrome from Childhood to Adult age: A Prospective Longitudinal Study of 90 Individuals

22q11.2 deletion syndrome (22Q11.2DS), also known as DiGeorge's syndrome, Velocardiofacial syndrome and CATCH22, is a genetic syndrome that involves microdeletions resulting in a heterogeneous clinical presentation. The effects on the brain include cognitive impairment, behavioural problems and a high rate of neuropsychiatric as well as psychiatric disorders for example autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder, anxiety syndromes (including "specific" phobias), affective disorders and schizophrenia along with other psychotic syndromes. Despite many reports on mental health of persons with 22q11.2DS there have been few following the development of symptoms over a longer period from childhood to adult age. Furthermore, despite many studies focusing on specific psychiatric or neuropsychiatric syndromes, studies evaluating the whole range of cognitive, behavioral, neuropsychiatric and psychiatric disorders the individual might suffer from are missing. There also is a lack of studies that attempt to describe how the symptoms have developed over time as well as the quality of life of the affected individuals.

This current study is a unique prospective longitudinal study following a relatively large cohort of individuals with 22q11.2DS from childhood or adolescence into adult age. It will also attempt to evaluate their mental health by investigating the whole range of psychiatric, neuropsychiatric, cognitive, behavioral and personality disorders present at the same time, and furthermore, the quality of life of the subjects.

The study group consists of the 100 first consecutive cases with 22Q11.2DS who were referred for neuropsychiatric evaluation at the Child Neuropsychiatric Clinic, DSBUS, and who was included in Lena Niklasson thesis in 2007. They have all reached the age of 18 years.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Masulli P, Galazka M, Eberhard D, et al. Data-driven analysis of gaze patterns in face perception: Methodological and clinical contributions. *Cortex*. 2021 Dec 17;147:9-23.
2. Åsberg J, Yngvesson P, Billstedt E, Gillberg C, et al. The relationship between intelligence and global adaptive functioning in young people with or without neurodevelopmental disorders. *Psychiatry Res*. 2021 Sep;303:114076.

PhD student in the project

Lena Wallin

Huvudman

Margret Buchholz
margret.buchholz@vgregion.se

Dart

Dart är ett kommunikations- och dataresurscenter för personer med funktionsnedsättning inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset som arbetar med alternativ och kompletterande kommunikation (AKK), kommunikativa rättigheter och tillgänglighet för barn, ungdomar och vuxna. Dart genomför specialistutredningar, driver en utbildningsverksamhet och undervisar vid GU samt bedriver forskning och utveckling kring kommunikationsstöd. Samverkande part är Linköpings Universitet.

IN LIFE

Projektets syften var att stödja socialisering och kommunikation, adressera problem som uppstår genom kulturell och språklig mångfald samt att stödja interaktionella strategier.

Bakgrund

IN LIFE var ett treårigt forsknings- och utvecklingsprojekt som gjordes inom ramen för EU-satsningen Innovations Actions, Horizon 2020. Projektet avslutades januari 2018. Sex europeiska länder deltog i projektet som avsåg att förbättra möjligheterna till en självständig och välfungerande vardag för äldre. Den del som gjordes i Sverige fokuserade huvudsakligen på kommunikationsstödande hjälpmedel för äldre personer med kognitiva och/eller kommunikativa funktionsnedsättningar och minnesproblem.

Metod

Projektet inleddes med fokusgruppsintervjuer och diskussioner med personal inom äldre- och demensomsorgen, äldre personer samt beslutsfattare. I fokusgrupperna diskuterades behov och önskningar kring utformning av kommunikationsstöd för samtal. Utifrån denna kartläggning av kommunikativa behov utvecklades låg- och högteknologiska hjälpmedel som provades av personer med kognitiva och/eller kommunikativa funktionsnedsättningar i samspel med anhöriga och personal. Då personer med kognitiva och/eller kommunikativa svårigheter kan ha svårt att självständigt hantera ett hjälpmedel, inriktades interventionen i projektet även på att utbilda, informera och träna samtalspartners i hur de kan skapa möjligheter till meningsfulla samtal med personer med kognitiva och/eller kommunikativa svårigheter.

Resultat

Projektet genererade vinster i form av ökad kunskap om kommunikativa behov för äldre personer med kognitiva funktionsnedsättningar, kunskap om hur man kan använda ny teknik för att underlätta deras kommunikationssituation samt kunskap om hur denna kunskap bäst implementeras.

Här finns projektresultaten på EU:s webbplats: <https://cordis.europa.eu/project/id/643442/results>

Produkter

Inom projektet utvecklades två appar för kommunikation som användes tillsammans med testpersonerna på surfplattor. Linköpings Universitet har mer information på sin hemsida: <https://liu.se/forskning/ceder>

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Astell, A.J., Panou, M., Toulou, K. et al. Developing a pragmatic evaluation of ICTs for older adults with cognitive impairment at scale: the IN LIFE experience. Univ Access Inf Soc (2021). <https://doi.org/10.1007/s10209-021-00849-5>
2. Derbring, S., Barbos Nordström, M., Svenningsson, J., Laakso, K., Ekström, A., Ingebrand, E., Samuelsson, C. & Buchholz, M. Effects of a digital reminiscing intervention on people with dementia and their care-givers and relatives. Ageing and Society. 2021; 1-18. doi:10.1017/S0144686X21001446

Huvudman

Niklas Darin
niklas.darin@vgregion.se

Medarbetare

Mår Tulinius
Kalliopi Sofou
Kristoffer Björkman
Andri Savvidou
Elizabeth Jennions
Tove Hallböök
Colin Reilly
Attila Szakacs
Eva Michael
Emil Westerlund

Finansiärer

ALF
AnnMari och Per Ahlqvists
stiftelse
Svenska folkfonden
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond

Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar

Sammanfattning

Neurodegenerativa sjukdomar hos barn karaktäriseras av fortskridande försämring av mental, motorisk och perceptuell förmåga och inbegriper hundratala sjukdomar där orsaken ofta är genetisk och beror på rubbningar i cellens ämnesomsättning, ss. mitokondriella, lysosomala eller peroxisomala sjukdomar. Många barn med dessa sjukdomar saknar diagnos och för många sjukdomar är den genetiska orsaken och de bakomliggande sjukdomsmekanismerna fortfarande okända. Dessutom är kunskapen om naturalförlopp och prognostiska markörer ofullständig. De senaste åren har det skett en stor utveckling inom genetisk metodologi som gjort det möjligt att undersöka samtliga gener i den mänskliga arvsmassan i samma analys (helgenomsekvensering). Detta förbättrar möjligheten att finna orsaken och har också lett till att nya sjukdomsmekanismer kan upptäckas, vilket lett till accelererad utveckling av ny behandling såsom enzymbehandling och genterapi. Eftersom de individuella sjukdomarna i sig är väldigt sällsynta behövs nationellt och internationellt forskningssamarbete. Vi är ett nationellt och europeiskt center för diagnostik, uppföljning och behandling av dessa sjukdomar och bedriver translationellt forskningssamarbete inom Sahlgrenska akademien och inom Europeiska nätverk.

Våra aktuella forskningsprojekt gäller:

1. Kartläggning av den genetiska orsaken och sjukdomsmekanismerna bakom neurodegenerativa sjukdomar hos barn.
2. Kartläggning av det diagnostiska och prognostiska värdet av biomarkörer i CSF och blod vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn.
3. Kartläggning av genotyp-fenotyp, naturalförlopp och prognostiska markörer vid mitokondriella sjukdomar.
 - Europeisk multicenterstudie av Leigh syndrom med MR hjärna-fenotyp-genotypkorrelationer.
 - Europeisk multicenterstudie av storskalig mtDNA deletionssyndrom. Beskrivning av förekomst, symtombild, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp, och prognostiska markörer.
 - Nationell multicenterstudie av patienter med pyruvatdehydrogenasbrist. Beskrivning av förekomst, symtombild, MR-fynd, förlopp, livskvalitet och effekt av ketogen diet.
4. Nordisk multicenterstudie av vitsubstanssjukdomar hos barn för att beskriva förekomst, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp och hitta nya sjukdomsorsaker.
5. Post H1N1 Influensavaccinationsutlöst narkolepsi. Kartläggning av samsjuklighet och långtidseffekter.
6. Kongenital myopati. Beskrivning av förekomst, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp och behandlingseffekt av

salbutamol

7. Livskvalitetstudier kopplade till övriga projekt för att med strukturerade intervjuer med patienter, föräldrar och syskon i fokusgrupper samt med specifika validerade formulär kartlägga omvårdnad och behandling i sjukdomarnas olika faser i samarbete med patienten och dess familj med fokus på hälso-relaterad livskvalitet, coping-mekanismer i familjen och föräldrastress.

Summary

Childhood-onset neurodegenerative diseases comprise hundreds of rare disorders that together affects at least 1/780 individuals. Most of these diseases are caused by inborn errors of metabolism, i.e. mitochondrial, lyso- somal and peroxisomal disorders. Many children with these disorders lack a proper diagnosis and for many diseases, the genetic background and the underlying pathophysiological mechanisms remain unknown. This has vast implications for diagnosis, prognosis and treatment. We constitute a unique clinical unit that together with specialized laboratories at the Sahlgrenska University Hospital forms a leading Scandinavian research center for these disorders. We also collaborate with European networks within MCRN (Mitochondrial Clinical and Research Network) and Metab-ERN.

Our research aims includes:

- To discover new genetic causes and disease mechanisms in children with neurodegenerative diseases.
- To improve diagnostic and prognostic value of neuronal biomarkers, measured in blood and CSF, in childhood-onset neurodegenerative diseases.
- In mitochondrial diseases to identify genotype-phenotype and neuroimaging correlations, to describe incidences and prevalence, clinical characteristics manifestations, prognostic factors and long-term disease outcomes; to determine efficacy, safety and compliance of the ketogenic diet and to correlate this to disease outcome.
- In childhood-onset white matter diseases to describe the epidemiology, genotype-phenotype correlations, natural history and to identify new diseases.
- In post H1N1 influenza vaccination related narcolepsy to describe associated features and long-term outcome.
- To characterize the different phases of care and to develop a health-related quality of life instrument for children with neurometabolic diseases in order to optimize internal processes and identify individuals and disease groups with extra needs, with the utmost goal to improve the care and support for these patients and their families.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Savvidou A, Ivarsson L, Naess K, Eklund EA, Lundgren J, Dahlin M, Frithiof D, Sofou K, Darin N. Novel imaging findings in pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency-Results from a nationwide population-based study. *J Inherit Metab Dis*. 2021 Dec 6.
2. Björkman K, Vissing J, Østergaard E, Bindoff LA, de Coo IFM, et al. Phenotypic spectrum and clinical course of single large-scale mitochondrial DNA deletion disease in the paediatric population: a multicentre study. *J Med Genet*. 2021 Dec 6;jmedgenet-2021-108006.
3. Roos S, Hedberg-Oldfors C, Visuttijai K, Stein M, Kollberg G, et al. Expression pattern of mitochondrial respiratory chain enzymes in skeletal muscle of patients with mitochondrial myopathy associated with the homoplasmic m.14674T>C variant. *Brain Pathol*. 2021 Nov 21:e13038.
4. Hikmat O, Isohanni P, Keshavan N, Ferla MP, Fassone E, Abbott MA, et al. Expanding the phenotypic spectrum of BCS1L-related mitochondrial disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Nov;8(11):2155-2165.
5. Szakács A, Dahlgren J, Eklund J, Aronson AS, Hallböök T, Darin N. Endocrine and metabolic aspects of narcolepsy type 1 in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Jul;33:68-74.
6. Sofou K, Meier K, Sanderson LE, Kaminski D, Montoliu-Gaya L, Samuelsson E, et al. Bi-allelic VPS16 variants limit HOPS/CORVET levels and cause a mucopolysaccharidosis-like disease. *EMBO Mol Med*. 2021 May 7;13(5):e13376.
7. Sofou K, Kollberg G, Hedberg-Oldfors C, Oldfors A. The phenotypic variability and natural history of NARS2 associated disease. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Mar;31:31-37.

8. Darin N, Siibak T, Peter B, Hedberg-Oldfors C, Kollberg G, e. Functional analysis of a novel POL γ A mutation associated with a severe perinatal mitochondrial encephalomyopathy. *Neuromuscul Disord*. 2021 Apr;31(4):348-358.
9. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021 Jan;44(1):164-177.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Eva Michael - Nemalin myopathies in Sweden.
2. Kristoffer Björkman - Kearns Sayre syndrome and other large-scale mtDNA deletion disorders.
3. Andri Savvidou - Pyruvate dehydrogenase complex deficiency in Sweden; Epidemiology, genotype-phenotype correlations, neuroimaging findings and QoL.
4. Elizabeth Jennions - The genetic background of neurodegenerative disorders with childhood onset.
5. Jonathan Blomqvist - The diagnostic and prognostic value of biomarkers in childhood-onset neurodegenerative disorders.

Bihandledare

Emil Westerlund. The role of blood respirometry in the diagnosis of mitochondrial diseases. Lunds Universitet.

Huvudman

Christopher Gillberg
christopher.gillberg@gnc.gu.se

Autism, och annan ESSENCE-problematik - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos

Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics, neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome

Summary

This is a further continuation and extension of the cutting-edge longitudinal Gothenburg Autism Project (GAP) examining the prevalence, comorbidity (ESSENCE, viz Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations) pathogenesis, intervention and outcome of autism. GAP consists of several parts and substudies.

There is an epidemiological part: a prevalence monitoring study testing the hypothesis that autism is increasingly more common, and the extended analysis of data from follow-up studies into adult age of population samples of autism identified 30 – 40 years ago, including studies of epilepsy in this sample.

A clinical part looks at early markers of autism by following infant siblings of children with autism and by following school-age children with autism into adult age. A follow-up study of birth cohort of children born at term and prematurely (in the Faroe Islands and Gothenburg) has also started in 2020. A genetic part looks at linkage and candidate genes in multiply and singly affected families with autism.

The genetic part includes in-depth collaboration with several international centres, in particular with the Pasteur Institute in Paris, France, and a unique total population genetic study performed by the Gothenburg group in the Faroe Islands. There is a particular focus on early neurodevelopmental genes, including the neuroligins, neurexin, SHANK-3 glutamate and melatonin genes which the Gothenburg group was first to publish (five papers in Nature) are sometimes mutated in autism. A pathogenic part deals with a variety of aspects of autism microanatomy, neurochemistry, physiology and radiology in representative groups with autism and controls. A neuropsychological part examines the role of metarepresentation, interhemispheric transfer, central coherence and attention in autism.

Finally, there is an intervention part, including effects of new medications and Vitamin D on the core symptoms on autism. There is a strong focus on comorbidity, and on girls with autism in all the substudies. This unique study is at the forefront of international autism research. During 2020-2021 the project has also looked at the relationship between PANS (Pediatric Acute-onset Psychiatric Syndrome) and ESSENCE with one recent publication in The Lancet. Forty-seven other peer-reviewed papers have been published from the project in 2020-2021.

1. Brimo K, et al., The co-occurrence of neurodevelopmental problems in dyslexia. *Dyslexia*, 2021; 27: 277-293.
2. Cavinus-Rintahaka D, et al., Dialogical Family Guidance (dfg)-Development and implementation of an intervention for families with a child with neurodevelopmental disorders. *Nurs Open*, 2021; 8: 17-28.
3. Dinkler L, et al., Anorexia nervosa and autism: a prospective twin cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2021; 62: 316-326.
4. Dinkler L, et al., Association of etiological factors across the extreme end and continuous variation in disordered eating in female Swedish twins. *Psychol Med*, 2021; 51: 750-760.
5. Dinkler L, et al., Development of a parent-reported screening tool for avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID): Initial validation and prevalence in 4-7-year-old Japanese children. *Appetite*, Epub 2021 Oct 6.
6. Doering S, et al., Internalizing and neurodevelopmental problems in young people: Educational outcomes in a large population-based cohort of twins. *Psychiatry Res*, 2021; 298: 113794.
7. Fernell E, Gustafsson P, and C Gillberg, Bumetanide for autism: Open-label trial in six children. *Acta Paediatr*, 2021; 110: 1548-53.
8. Fernell E, et al., Paediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome: Exploratory study finds no evidence of HLA class II association but high rate of autoimmunity in first-degree relatives. *Acta Paediatr*, Epub 2021 Feb 18.
9. Gajwani R, et al., Mania symptoms in a Swedish longitudinal population study: The roles of childhood trauma and neurodevelopmental disorders. *J Affect Disord*, 2021; 280(Pt A): 450-456.
10. Gillberg C, Response to Mottron. *Autism Res*, 2021; 14: 2228-2229.
11. Hirvikoski T, et al., Using the five to fifteen-collateral informant questionnaire for retrospective assessment of childhood symptoms in adults with and without autism or ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2021; 30:1367-81.
12. Häger, L.A., et al., Biomarker support for ADHD diagnosis based on Event Related Potentials and scores from an attention test. *Psychiatry Res*, 2021; 300:113879.
13. Johnson M, et al., No neurochemical evidence of neuronal injury or glial activation in children with Paediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome. An explorative pilot study. *World J Biol Psychiatry*, 2021; 22: 800-04.
14. Johnson M, et al., A randomized controlled trial of a new intervention in early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations: PR-ESSENCE. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2021 Jul 3.
15. Kaltenegger HC, et al., Low prevalence of risk drinking in adolescents and young adults with autism spectrum problems. *Addict Behav*, 2021; 113: 106671.
16. Klefsjö U, et al., The road to diagnosis and treatment in girls and boys with ADHD - gender differences in the diagnostic process. *Nord J Psychiatry*, 2021; 75: 301-305.
17. Landgren V, et al., Attention-deficit/hyperactivity disorder with developmental coordination disorder: 24-year follow-up of a population-based sample. *BMC Psychiatry*, 2021; 21: 161.
18. Linnsand P, et al., A High Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preschool Children in an Immigrant, Multiethnic Population in Sweden: Challenges for Health Care. *J Autism Dev Disord*, 2021; 51: 538-549.
19. Lundström S, et al., Perceived child impairment and the 'autism epidemic'. *J Child Psychol Psychiatry*, Epub 2021 Aug 7.
20. Marshall JJ, et al., Interpersonal trauma and its relation to childhood psychopathic traits: what does ADHD and ODD add to the equation? *BMC Psychiatry*, 2021; 21: 630.
21. Masulli P, et al., Data-driven analysis of gaze patterns in face perception: Methodological and clinical contributions. *Cortex*, Epub 2021 Dec 17.
22. Nilsson G, et al., Neurodevelopmental problems in children with febrile seizures followed to young school age: A prospective longitudinal community-based study in Sweden. *Acta Paediatr*, Epub 2021 Nov 23.
23. Nygren G, et al., Feeding Problems Including Avoidant Restrictive Food Intake Disorder in Young Children With Autism Spectrum Disorder in a Multiethnic Population. *Front Pediatr*, 2021; 9: 780680.
24. Ottosson S, et al., Neurodevelopmental problems and quality of life in 6-year-olds with a history of

- developmental language disorder. *Acta Paediatr*, Epub 2021 Sep 17.
25. Pålman M, Gillberg C, K. Himmelmann, Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with cerebral palsy: high prevalence rates in a population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 2021; 63:320-27.
 26. Pålman M, Gillberg C, K. Himmelmann, Neuroimaging findings in children with cerebral palsy with autism and/or attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*, Epub 2021 Aug 9.
 27. Rensfeldt Flink A, et al., Exploring co-occurrence of sensory, motor and neurodevelopmental problems and epilepsy in children with severe-profound intellectual disability. *Res Dev Disabil*, 2021; 119: 104114.
 28. Wentz E, et al., Thirty years after anorexia nervosa onset, serum neurofilament light chain protein concentration indicates neuronal injury. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2021; 30: 1907-1915.
 29. Yasumitsu-Lovell K, et al., Birth month and infant gross motor development: Results from the Japan Environment and Children's Study (JECS). *PLoS One*, 2021; 16: e0251581.
 30. Åsberg Johnels J, et al., Language/cognitive predictors of literacy skills in 12-year-old children on the autism spectrum. *Logoped Phoniatr Vocol*, 2021; 1-5.
 31. Åsberg Johnels, J., et al., The relationship between intelligence and global adaptive functioning in young people with or without neurodevelopmental disorders. *Psychiatry Res*, 2021; 303: 114076.

Pågående doktorandprojekt

1. David Eberhard
2. Sara Landberg
3. Valdemar Landgren
4. Petra Linnsand
5. Darko Sarovic
6. Ulrika Schachinger-Lorentzon
7. Charlotte Stübner
8. Max Thorsso

Huvudman

Nouchine Hadjikhani
nouchine.hadjikhani@gnc.gu.se

Medarbetare

Jakob Åsberg-Johnels
Martyna Galazka

Finansiärer

ALF
Vetenskapsrådet

Utvärdering av en molekylärpatologisk teori av autismspektrumstörningar

Testing a unifying molecular pathology theory for autism spectrum disorder

Summary

There are currently no treatments addressing the core symptoms of autism spectrum disorder (ASD), a behaviorally defined disorder, whose underlying pathophysiology is largely unknown. Recent pre-clinical and clinical studies, including neurophysiological, neuroimaging, behavioral and pharmacological studies, have pointed to the presence of an abnormal excitatory/inhibitory (E/I) balance in ASD. We hypothesize that this imbalance, favoring excitation, is at the basis of ASD difficulties in processing socialcommunicative cues, such as facial expressions and eye contact.

In the current project, we are testing the E/I imbalance hypothesis from several perspectives, in a systematic fashion. This includes a detailed behavioral and neurophysiological characterization of emotional face perception and eye contact, in which a general hypersensitivity is expected in those with ASD, as well as a double blind placebo-controlled randomized trial of a substance, bumetanide, that has been shown in recent research to directly restore E/I balance through the reduction of intracellular chloride.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Zürcher NR, Loggia ML, Mullett JE, et al. [11C]PBR28 MR-PET imaging reveals lower regional brain expression of translocator protein (TSPO) in young adult males with autism. *Molecular Psychiatry*, 2021, May;26(5):1659-1669.
2. Dinkler L, Taylor MJ, Råstam M, Hadjikhani N, et al. Anorexia nervosa and autism: A prospective twin cohort study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2021, Mar; 62(3):316-326.
3. Xie Y, Ksander J, Gutchess A, Hadjikhani N, et al. Age differences in neural activation to face trustworthiness: Voxel pattern and activation level assessments. *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*, 2021, Cogn Affect Behav Neurosci. 2021 Apr;21(2):278-291.
4. Terrier LM, Hadjikhani N, et al. The trigeminal system: the meningovascular complex. A review. *Journal of Anatomy*, 2021 Jul;239(1):1-11.
5. Hadjikhani N, Vincent M. Can you have a migraine aura without knowing it? *Current Opinions in Neurology*, 2021, Jun 1;34(3):350-355.
6. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, de Boer I, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021 Apr 17;397(10583):1496-1504.

7. Caly H, Rabiei H, Coste-Mazeau P, Hantz S, Alain S, et al. Machine learning analysis of pregnancy data enables early identification of a subpopulation of newborns with ASD. *Sci Rep.* 2021 Mar 25;11(1):6877.
8. Hadjikhani N, Vincent M. Visual perception in migraine: a narrative review. *Vision.* 2021 April 28;5(2)20. PMID 33924855.
9. Galazka M, Hadjikhani N, Sundqvist M, Åsberg Johnels J. Facial processing speech in children with and without dyslexia. *Annals of Dyslexia.* 2021, Jun 11.
10. Fisch-Gomez E, Bonnier G, Ward N, Granziera C, Hadjikhani N. Ultra-high field in vivo characterization of microstructural abnormalities in the orbitofrontal cortex and amygdala in autism. *European Journal of Neurosciences*, 2021 54(6):6229-6236.
11. Masulli P, Galazka M, Eberhard D, Åsberg Johnels J, et al. Data-driven analysis of gaze patterns in face perception: Methodological and clinical contributions. *Cortex* 2021 147:9-23.

Pågående doktorandprojekt

1. Sara Landberg
2. Darko Sarovic
3. Max Thorsson
4. Magnus Wårhang

Huvudman

Maria Hafström
maria.hafstrom@gu.se

Medarbetare

Ingemar Kjellmer
Eva Rehn
Karin Källén
Fredrik Serenius
Karel Maršál
Bo Strömberg
Kerstin Hellgren
Norvald Heggstad
Colin Reilly
Ingrid Olsson
Annelie Ozanne
Johan Zelano
Jonas Hermansson
Henry Ascher

Finansiärer

FoU Västra Götaland
FoU Angereds närsjukhus
Sjukhusen i Väster
AnnMari och Per Ahlqvists
Stiftelse
Märtha och Gustaf Ågrens
Stiftelse

Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)

Gravt underburna barn har en ökad mortalitet och morbiditet jämfört med barn födda i fullgången tid. Det är i flera internationella och nationella studier visat ökad risk för påverkan på barnets motorik (bl.a. cerebral pares) och kognitiva utveckling. Barnens samlade funktionsnivå är mindre väl studerat. Neonatologin genomgår en ständig utveckling och förändring vilket innebär att resultaten från uppföljningsstudier gjorda för 10 - 15 år sedan skall tolkas med försiktighet.

I den svenska nationella uppföljningsstudien av alla barn som föddes extremt för tidigt (före graviditetsvecka 27), 2004-2007, pågår sammanställning av resultat efter bedömningarna vid 6.5 årsålder. Denna studie har på nationell nivå inkluderat 1011 födda barn, varav 494 överlevde till 1 årsålder. Knappt 1/5 av den nationella kohorten tillhör Västra Götalandsregionen och där har majoriteten undersökts av neuropsykolog Eva Rehn och barnneurolog Maria Hafström vid 2.5- och 6.5-års ålder. Det är genomfört barnneurologiska, neuropsykologiska och motoriska undersökningar. I tillägg är det genomfört screening för neuropsykiatriska svårigheter och symtom.

Neurologisk morbiditet hos extremt för tidigt födda barn ur ett övergripande perspektiv där både utvecklingsneurologiska svårigheter och diagnoser samt neurologisk sjuklighet saknas. En sammanställning av eventuella funktionsnedsättningar inklusive svårighetsgrad och neurologiska sjukdomar ur ett helhetligt perspektiv pågår. Här ingår kognitiva, motoriska och neuropsykiatriska svårigheter och diagnoser som intellektuell funktionsnedsättning, cerebral pares, autism och ADHD samt även syn- och hörselnedsättning, epilepsi och hydrocephalus. Målet är att detta skall kunna ge kunskaper som kan optimera eventuella sjukvårdsinsatser, inklusive uppföljningsrutiner samt insatser i skola och omsorg för dessa barn, dels och fram för allt ge det enskilda barnet bättre förutsättningar för utveckling och hälsa. Sammanställningar av perinatale riskfaktorer för icke-motoriska svårigheter och CP pågår.

Epilepsi hos barn och ungdomar i en population med hög förekomst av socioekonomiskt utsatthet och transkulturell bakgrund - prevalens, samsjuklighet och livskvalitet. Epilepsi förekommer hos ungefär 1 av 200 barn och ungdomar. Epileptiska anfall kan yttra sig på olika sätt och ha många olika orsaker. Ungefär en tredjedel blir inte anfallsfria trots läkemedelsbehandling, och framför allt hos dessa är det vanligt med utvecklingsneurologisk samsjuklighet i form av intellektuell funktionsnedsättning, cerebral pares, autism och ADHD. Men även de med till synes lättbehandlad epilepsi har ofta svårigheter med inlärning, uppmärksamhet och beteende, som ofta påverkar deras livskvalitet mer än epilepsin i sig. Hos vuxna i Sverige är det visat att låg socioekonomisk status är av betydelse för de negativa konsekvenserna av epilepsi medan motsvarande studier saknas på barn.

Vi önskar studera förekomsten av epilepsi och samsjuklighet i en population med hög förekomst av socioekonomiskt utsatthet samt transkulturell bakgrund i Göteborg. Via sökningar i olika register vill vi identifiera alla barn och ungdomar boende i området med epilepsidiagnos under en tvåårsperiod. De som identifieras kommer att bjudas in till en omfattande klinisk undersökning som även innefattar kognitiva test och screeningformulär till föräldrar och lärare vad gäller beteende och uppmärksamhet samt livskvalitet hos både barnen/ungdomarna och deras föräldrar.

Vi planerar också att bjuda in till individuella intervjuer där barnen/ungdomarnas och deras föräldrars upplevelser av att leva med epilepsi/ha ett barn med epilepsi kommer att belysas. Frågor om familjernas syn på epilepsin inklusive eventuellt stigma, vilket stöd de upplever sig få och önskar från sjukvården, från skolan och andra sociala insatser samt barnens situation i skolan kommer att ingå. Fokusgruppsintervjuer med förskole- och skolpersonalen kommer att belysa hur det upplevs att undervisa barn/ungdomar med epilepsi.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Jelte Helfferich, Joyce Roodbol, Marie-Claire de Wit, et al. Acute flaccid myelitis and Guillain-Barré syndrome in children: A comparative study with evaluation of diagnostic criteria. Eur J Neurol. Epub 2021 Nov 24.
2. Heggstad N, Hafström M. Seizure-like events leading to hospital referrals in infants: A retrospective population-based study. Acta Paediatr. 2021 Feb;110(2):584-593.

Huvudman

Tove Hallböök
tove.hallbook@vgregion.se

Medarbetare

Paul Uvebrant
Kristina Malmgren
Bertil Rydenhag
Daniel Nilsson
Ingrid Olsson
Magnus Thordstein
Gunilla Rejnö-Habte
Selassie
Diana Swolin-Eide
Jovanna Dahlgren
Niklas Darin
Björn Bjurulf
Kalliopi Sofou
Colin Reilly
Gerd Viggedal
Jesper Reinholdson

Finansiärer

Linnéa och Josef Carlssons
stiftelse
Föreningen
Margarethahemmet
ALF
AnnMari och Per Ahlqvists
stiftelse
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond

Epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall

Sammanfattning

Epilepsi föreligger hos 5 per 1000 barn och minst 1/3 av dessa utvecklar en svårbehandlad epilepsi som inte svarar på behandling med två olika epilepsimedikationer. Detta kan medföra svåra konsekvenser i form av utvecklingspåverkan, risk för olyckor och plötslig död för individen. Hur svårbehandlad epilepsin blir beror på bakomliggande orsak. De senaste åren har en explosionsartad utveckling skett avseende diagnostiska möjligheter. Med hjälp av ny teknik inom genetik, neuroradiologi, neurofysiologi och klinisk kemi kan nya diagnoser ställas. Dessa leder i sin tur till nya och bättre behandlingsmetoder som dock kräver utvärdering även på lång sikt. Barn med svårbehandlad epilepsi utgör en mycket heterogen grupp där varje sjukdom för sig är ovanlig. Det innebär att powerberäkning är svårt. För att kunna utvärdera diagnostiska metoder, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall behövs istället populationsbaserade patientmaterial och full täckning av de barn som behandlas och kartläggs. Detta leder till att samarbete nationellt och med övriga nordiska länder är viktigt. Dessutom krävs noggrant utformade observationella studier med väl definierad baseline och strukturella longitudinella uppföljningar med gemensamma och validerade skalor, enkäter och undersökningar.

Vi är tillsammans med vuxensidan det enda svenska europeiska referenscentret för diagnostik, uppföljning och behandling av ovanliga epilepsitillstånd. Inom epilepsicentrum bedriver vi tillsammans med vuxenneurologen ett translationellt forskningssamarbete inom Sahlgrenska akademien, nationellt och inom Europeiska nätverk.

Våra forskningsprojekt omfattar två viktiga områden: Utvärdering av diagnostiska metoder vid epilepsi för att förbättra val av behandling, individuell rådgivning och information om prognos till patienterna samt identifiering av patientrelaterade konsekvenser och effekter vid behandling av svårbehandlad epilepsi i syfte att minska risker och förbättra patientspecifika preventiva åtgärder.

Våra forskningsprojekt syftar till att:

Kartlägga värdet av TMS, en ny metod att mäta retbarhet i hjärnan
Populationsbaserat kartlägga ett nytt epilepsisyndrom i Sverige, Dravets syndrom; Förekomst, psykosociala aspekter och livskvalitet (QoL). I ett nordiskt samarbetsprojekt utvärdera, även på lång sikt, utfall av: epilepsikirurgisk operation av barn < 4år, operation med hemisfärotomi, callosotomi och operation med diskonnektion av hypothalamus- hamartom
Kartlägga utfall och eventuella konsekvenser av behandling med ketogen diet (KD).

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Szakács A, Dahlgren J, Eklund J, Aronson AS, Hallböök T, Darin N. Endocrine and metabolic aspects of narcolepsy type 1 in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Jul;33:68-74
2. Krýsl D, Nilsson J, Rydenhag B, Edelvik Tranberg A, Hallböök T, et al. Stereoelectroencephalography - a safe and effective procedure for epilepsy surgery evaluation. *Lakartidningen*. 2021 Oct 7;118:21106
3. Baumgartner T, Carreño M, Rocamora R, Bisulli F, Boni A, et al. A survey of the European Reference Network EpiCARE on clinical practice for selected rare epilepsies. *Epilepsia Open*. 2021 Jan 13;6(1):160-170.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Björn Bjurulf. Psychosocial Aspects of Dravet Syndrome in Sweden Göteborgs Universitet.

Huvudman

Kate Himmelmann
kate.himmelmann@vgregion.se

Medarbetare

Berit Askljung
Lena Bergqvist
Eva Holmqvist
Ulrica Jonsson
Meta Nyström-Eek
Magnus Pålman
Christopher Gillberg
Katharina Stibrant
Sunnerhagen
Paul Uvebrant

Finansiärer

FoU Västra Götaland
Linnéa & Josef Carlssons
Stiftelse
Norrbacka-
Eugeniastiftelsen
Stiftelsen Sunnerdahls
Handikappfond
RBU:s forskningsstiftelse
Föreningen
Margarethahemmet
ALF

Den västsvenska CP-panoramastudien

Förekomsten av cerebral pares har följts i Västsverige sedan 1954, vilket gör studien, startad av Bengt och Gudrun Hagberg, till en av de äldsta i världen. Mer än 2500 personer ingår i materialet. Cirka 50 barn i regionen får varje år diagnosen CP, motsvarande cirka två per 1000 levande födda. Utöver förekomst av CP, totalt, hos för tidigt födda respektive fullgångna, fördelningen av olika typer av CP, olika grovmotoriska funktionsgrupper, förekomst av intellektuell funktionsnedsättning, epilepsi, syn- och hörselskada och hydrocefalus, autism, ADHD, förmåga att kommunicera, tillväxt, i förhållande till fynd på magnetkameraundersökning i de olika undergrupperna av CP, liksom förändringar över tid i CP-panoramat. Alla barn med CP födda i Sverige och boende i Västra Götaland, Halland och Jönköpings län ingår i studien. Studier i samarbete med Gillbergcentrum av funktionsnedsättningar hos barn födda 1999-2006 när de uppnått skolålder, visar att autism och ADHD är vanligare än tidigare känt. CP-prevalens och bakgrund till CP för årskullarna 2007-2010 har publicerats. I kommande årskullar är det intressant att undersöka effekter av kylning efter asfyxi, den ökande andelen extremt för tidigt födda barn och effekten av andra åtgärder, såsom induktion av förlossning före 42 veckor t.ex. Årskullarna 2011-2014 analyseras nu. Överlevnad, dödsorsaker och bakgrundsfaktorer associerade med överlevnad och död studeras i årskullarna 1959-2002.

Övriga projekt

- Effekter på sittande, muskelspänning, smärta och ofrivilliga rörelser av intratekal baklofenbehandling undersöks. Effekter på kommunikationsförmåga undersöks också.
- Epidemiologiska studier i det europeiska nätverket Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) av dyskinetisk CP.
- En internationell studie om global prevalens av CP pågår i samarbete med ett stort antal CP-register över världen.
- En klassifikation av MR-fynd vid CP har publicerats, och ligger till grund för europeiska studier av funktionsprofiler vid olika typer av hjärnskador.
- I ett samarbete mellan europeiska CP-register och CP Alliance i Australien kartläggs missbildningar vid CP.
- Longitudinell och tvärsnittsstudie av livskvalitet och delaktighet hos unga vuxna med CP i Europa, SPARCLE3. Dessa personer har tidigare deltagit som barn och ungdomar i SPARCLE 1 (som barn) och SPARCLE 2 (som ungdomar).
- I studien Att leva som vuxen med cerebral pares i Västsverige kartläggs hälsa, delaktighet, livskvalitet och social integration kartläggs hos cirka 1500 vuxna med CP i Västsverige.

Summary

The CP Register of Western Sweden has monitored prevalence and origin of CP, as well as associated impairments, since 1954. Analysis of the birth-year cohorts 2007-2010 has been published, and data collection regarding 2011-2014 are analysed. Neuroimaging, neuropsychiatric disorders and epilepsy are currently in focus. Survival studies including risk factors, and a follow-up study of adults with CP born 1959-1998 are ongoing. Collaborations with European registers in the Surveillance of Cerebral Palsy include prevalence studies, MRI studies and dyskinetic CP. The SPARCLE study investigates participation and quality of life in children, adolescents and young adults with CP. International collaborations include studies of congenital anomalies in CP, and global prevalence of CP.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Goldsmith S, McIntyre S, Andersen GL, Gibson C, Himmelmann K, et al; Comprehensive CA-CP Study Group*. Congenital anomalies in children with pre- or perinatally acquired cerebral palsy: an international data linkage study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Apr;63(4):413-420.
2. Pålman M, Gillberg C, Himmelmann K. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with cerebral palsy: high prevalence rates in a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Mar;63(3):320-327.
3. Goldsmith S, McIntyre S, Scott H, Himmelmann K, et al; Comprehensive CA-CP Study Group. Congenital anomalies in children with postneonatally acquired cerebral palsy: an international data linkage study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Apr;63(4):421-428.
4. Karlsson P, Griffiths T, Clarke MT, Monbaliu E, Himmelmann K, et al. Stakeholder consensus for decision making in eye-gaze control technology for children, adolescents and adults with cerebral palsy service provision: findings from a Delphi study. *BMC Neurol*. 2021 Feb 10;21(1):63.
5. Himmelmann K, Horber V, Sellier E, De la Cruz J, Papavasiliou A, Krägeloh-Mann I; Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) Collaboration. Neuroimaging Patterns and Function in Cerebral Palsy- Application of an MRI Classification. *Front Neurol*. 2021 Feb 3;11:617740.
6. Horber V, Grasshoff U, Sellier E, Arnaud C, Krägeloh-Mann I, Himmelmann K. The Role of Neuroimaging and Genetic Analysis in the Diagnosis of Children With Cerebral Palsy. *Front Neurol*. 2021 Feb 9;11:628075.
7. Martinsson C, Himmelmann K. Abducted Standing in Children With Cerebral Palsy: Effects on Hip Development After 7 Years. *Pediatr Phys Ther*. 2021 Apr 1;33(2):101-107.
8. Jonsson U, Eek MN, Sunnerhagen KS, Himmelmann K. Changes in walking ability, intellectual disability, and epilepsy in adults with cerebral palsy over 50 years: a population-based follow-up study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Jul;63(7):839-845.
9. Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AA, Forman J, et al. Cerebral palsy in ART children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2021 Jul 19;36(8):2358-2370.
10. Arnaud C, Ehlinger V, Delobel-Ayoub M, Klapouszczak D, et al. Trends in Prevalence and Severity of Pre/Perinatal Cerebral Palsy Among Children Born Preterm From 2004 to 2010: A SCPE Collaboration Study. *Front Neurol*. 2021 May 20;12:624884.
11. Arnaud C, Duffaut C, Fauconnier J, Schmidt S, Himmelmann K, et al Determinants of participation and quality of life of young adults with cerebral palsy: longitudinal approach and comparison with the general population - SPARCLE 3 study protocol. *BMC Neurol*. 2021 Jun 30;21(1):254.
12. Himmelmann K. The cerebral palsy panorama study in western Sweden: More associated impairments in cerebral palsy observed. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110 Suppl 472:25-26.
13. Himmelmann K. Measuring the impact of dyskinesia on function in children with dyskinetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Dec;63(12):1370.
14. Pålman M, Gillberg C, Himmelmann K. Neuroimaging findings in children with cerebral palsy with autism and/or attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. Epub 2021 Aug 9.
15. Jonsson U, Eek MN, Sunnerhagen KS, Himmelmann K. Health Conditions in Adults With Cerebral Palsy: The Association With CP Subtype and Severity of Impairments. *Front Neurol*. 2021 Oct

28;12:732939.

16. Vidart d'Egurbide Bagazgoitia N, Ehlinger V, et al. Quality of Life in Young Adults With Cerebral Palsy: A Longitudinal Analysis of the SPARCLE Study. *Front Neurol.* 2021 Nov 1;12:733978.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Ulrica Jonsson: Health and social integration in adults with cerebral palsy in western Sweden.

Biträdande handledare professor Katharina Stibrant-Sunnerhagen, docent Meta N Eek, båda vid Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.

Bihandledare

Christina Enander: Fall och fallrädsla hos personer med cerebral pares, samt interventioner för att förbättra balansen. Huvudhandledare docent Meta N Eek, Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.

Huvudman

Ole Hultmann
ole.hultmann@vgregion.se

Medarbetare

Anders Broberg
Ulf Axberg

Finansiärer

Stiftelsen Allmänna
Barnhuset
Brottsoffermyndigheten
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Forte
Majblommans
forskningsbidrag

Våld i nära relationer

För att uppskatta förekomsten av familjevåld bland patienter inom BUP tillfrågades patienter rutinemässigt under en tre-årsperiod om de hade bevittnat våld (indirekt utsatta) eller varit direkt utsatta för våld av sina föräldrar (barnmisshandel). Självskattningsformulär om våld i familjen (LITE; PVS) och psykisk ohälsa (SDQ) administrerades av behandlare med 9- till 17-åriga patienter och deras föräldrar vid nybesöket. Bakgrundsuppgifter och diagnos inhämtades från journaler. Samstämmigheten mellan barn och förälder om förekomsten av våld mellan vuxna var god (77 %). Hälften av de 578 tillfrågade barnen rapporterade att de varit utsatt för våld i hemmet (våld mellan föräldrar 14 %, direkt utsatt för våld 14 %, dubbelt utsatta 22 %). En majoritet av patienterna hade utsatts för våld vid upprepade tillfällen. Jämfört med patienterna som inte utsatts för familjevåld hade de utsatta patienterna också oftare utsatts för våld utanför familjen (40 % vs. 55 %).

Patienter som utsatts för endast en typ av våld skiljde sig inte från patienter som inte rapporterade erfarenheter av våld i familjen vad gällde diagnoser eller självskattade symtom på psykisk ohälsa. Patienterna som var utsatta för både direkt och indirekt familjevåld (dubbelt utsatta) hade däremot fler självskattade symtom generellt, fler beteendeproblem och oftare PTSD-diagnos än både de icke våldsutsatta och de som enbart utsatts en typ av familjevåld. Dubbelt utsatta skattade också våldsupplevelserna mera negativt. En strukturerad risk-/skyddsintervju utvecklades inom projektet för att underlätta bedömningen av patientens utsatthet och om hen var tillräckligt skyddad för att erhålla psykoterapi. Intervjun har vidareutvecklats för användning i barnavårdsärenden i socialtjänstens myndighetsutövning. Projektet, Insatser och risk-/skyddsbedömningar för våldsutsatta barn (iRiSk) stöds av Socialstyrelsen.

Patienter eller föräldrar som rapporterade utsatthet för minst två våldshändelser (CTS-2) och där barnet hade allvarliga traumasymtom (enligt DSM IV-kriterierna för PTSD) erbjöds delta i behandlingsstudien. Patienter i åldern fem till 17 år slumpades till traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (TF-KBT) eller sedvanlig behandling (SeB). TF-KBT utfördes av behandlare som lärts upp och godkänts av metodens grundare. Utfall av behandlingen bedömdes av oberoende bedömare före behandlingsstart (N = 93), efter sex månader (N = 78) och ett år efter behandlingsstart (N = 63). Primära utfallsmått var traumasymtom och andra psykiatriska symtom. Såväl TF-KBT som SeB hade goda effekter på traumasymtom och det förelåg inga statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna över tid. Patienterna hade också höga nivåer av annan psykiatrisk problematik som depression, beteendeproblem och andra ångestsymtom, och även på dessa symtom hade behandlingarna effekt. Betydelsen av att studien är gjord på en mottagning där personalen har hög kompetens och stor erfarenhet av traumabehandling

diskuteras. Två artiklar kommer att rapporteras i vetenskapliga tidskrifter under 2020. Behandlingsstudien är registrerad i International Standard Randomised Controlled Trials Number (www.isrctn.com) och har registreringsnummer ISRCTN5802725

Slutsatser

- Patienter inom BUP som varit utsatta både för barnmisshandel och bevittnat våld mellan de vuxna är en stark riskgrupp som ofta också varit utsatta för våld utanför familjen. Dessa patienter skiljer sig från övriga patienter genom att ha flera självskattade symtom och oftare uppfylla diagnoskriterierna för PTSD, trots att våldet ofta ligger några år tillbaka i tiden.
- Studien visar på vikten av att rutinmässigt fråga om familjevåld vid nybesöket inom BUP. Upptäckt av våldsutsatthet är en förutsättning för att kunna skydda barn mot fortsatt våld och väga in betydelsen av dessa livshändelser i den differentialdiagnostiska bedömningen.
- TF-KBT är en effektiv metod som kan användas för barn inom BUP med traumasymtom. Rapporten Förekomst, bedömning och behandling inom barn- och ungdomspsykiatri (BUP) av patienter som utsatts för våld i familjen (ISBN: 978-91-983338-0-0) kan beställas från ulf.axberg@psy.gu.se

Huvudman

Gunilla Rejnö-Habte Selassie
gunilla.rejno-habte-selassie@
vgregion.se

Medarbetare

Tove Hallböök
Gerd Viggedal
Göran Pegenius
Magnus Thordstein
Mikael Elam

Finansiärer

Föreningen
Margarethahemmet

Bedömning av cerebral lokalisation av språkfunktioner hos barn

Sammanfattning

Navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS) är en metod som används för att lokalisera olika funktioner cerebralt, såsom motoriska och kognitiva funktioner, inklusive språk. Vid undersökningen ges en magnetisk stimulering till utvalda hjärnområden under en aktivitet för att störa ut funktionen momentant. Undersökningen av expressivt språk sker då en bild av ett föremål visas och patienten benämner föremålet. Den lokala stimuleringen syns på en MR-bild av hjärnan, och vid benämningssvårigheter kan man ringa in lokaliseringen av de språkliga funktionerna. Metoden är relativt ny, och ännu finns data endast tillgängliga på expressiv språkbedömning, men saknas för att undersöka receptivt språk. nTMS förväntas vara en enklare undersökning än fMRI, och förhoppningsvis kan den också användas på patienter som inte kan undersökas med fMRI. Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus har nu tillgång till denna undersökning. Det befintliga paradigmet för bedömning av expressivt språk är tidigare utvecklat för vuxna. Det krävs en utveckling av ett språkligt paradigm för barn med olika svårighetsgrad i uppgifterna för olika åldrar, då barn från låg ålder upp till 18 år kommer att undersökas med denna metod. Dessutom behövs ett paradigm för bedömning av språkförståelse med nTMS.

Syftet med studien är att utveckla och säkerställa lämpliga undersökningsmetoder för språkbedömning i samband med nTMS-registrering för barn i olika åldrar. Metoder: De språkliga uppgifter som på ett tillförlitligt sätt ringar in aktivitet i viktiga språkområden i hjärnan har studerats. Befintlig metod för att undersöka expressivt språk hos vuxna har anpassats för olika åldrar och utprovats kliniskt. Detta arbete har avslutats och har resulterat i en publicerad artikel i en vetenskaplig tidskrift år 2018. Utveckling av en metod för att undersöka receptivt språk har också slutförts, liksom tekniken för genomförandet, och har provats kliniskt på barn som ska genomgå epilepsikirurgi.

Denna studie har nu också slutförts och resulterat i en publicerad artikel. Resultaten förväntas få stor klinisk betydelse för utvecklingen av mer lättillgängliga metoder vid bedömning av cerebral lokalisation och lateralitet för språkfunktioner hos barn. Dessa är av betydelse för olika tillstånd, såsom epilepsi, cerebral pares, hydrocefalus och hjärntumörer inför neurokirurgiska ingrepp, men även för att utreda orsak till grav språklig dysfunktion hos barn. På sikt ser man möjligheter att jämföra denna metod med fMRI, och invasiv kortikal registrering, som idag används inför neurokirurgiska ingrepp och nyare förfinade EEG metoder. Detta forskningsprojekt ingår i en större forskningssatsning kring kartläggning av hjärnfunktioner hos barn.

Huvudman

Colin Reilly
colin.reilly@vgregion.se

Medarbetare

Tove Hallböök
Niklas Darin
Ingrid Olsson
Rianne Goselink
Kristina Malmgren
Björn Bjurulf
Julia Rezanova
Kalliopi Sofou
Antri Savvidou
Maria Parasyri
Petra Boström

Finansiärer

Linnéa och Josef Carlssons
stiftelse
Föreningen
Margarethahemmet
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond

Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar

Sammanfattning

Våra forskningsprojekt syftar till att kartlägga inlärningssvårigheter och beteendessvårigheter kopplat till neurologiska sjukdomar i barndomen. Dessutom, har vi en fokus på barnens och deras föräldrars livskvalitet och transitionen till vuxenvården för ungdomar med epilepsi.

1. Utveckling av ett psykosocialt behandlingsprogram för barn med epilepsi och svårigheter med uppmärksamhet.

ADHD är det vanligaste samsjukligheten bland barn med epilepsi. Även barn som inte uppfyller kriterierna för ADHD har ofta svårigheter inom ADHD-området. Svårigheter med uppmärksamhet är vanligare bland barn med epilepsi än bland barn med ADHD utan epilepsi. Både Internationella och svenska riktlinjer betonar att behandling bör bestå av en kombination av psykosociala och pedagogiska stödinsatser och vid behov även läkemedelsbehandling. Studien syftar till att undersöka om ett nytt behandlingsprogram kan ha en positiv effekt på de svårigheter med uppmärksamhet som barn med epilepsi ofta har. Vi avser att använda data från denna pilotstudie för att besluta om det är användbart att gå vidare med en större omfattande studie. Behandlingen kommer att ske i små grupper (fyra grupper på 5 barn). Hypotesen är att barnens livskvalitet förbättras och svårigheterna med uppmärksamhet minskar vid 3 månaders uppföljning.

2. Föräldrars upplevelse av att ha ett barn med Spielmeyer-Vogt och dess koppling till familjeresiliens

Syftet med studien var att undersöka föräldrars upplevelse av att ha ett barn med Spielmeyer-Vogt och hur upplevelserna kan relateras till familjeresiliens. Semi-strukturerade intervjuer genomfördes med föräldrar. En tematisk analys med abduktiv ansats resulterade i fyra teman och sex underteman. Föräldrarna upplevde stora belastningar i form av minskad tid för sig själva och andra i familjen med anledning av barnets ökade omsorgsbehov. Upprepade förluster och tidskrävande arbete i kontakt med vård och myndigheter var påfrestande. Resiliens skapades genom nya meningsskapande insikter samt att ta tillvara på den tid som finns.

3. Förbättra övergången från barn till vuxenvården för ungdomar med epilepsi.

Vi vill undersöka hur den nuvarande övergången från barn- till vuxensjukvården fungerar för ungdomar med epilepsi, vilket kan leda till förbättringsmöjligheter. Vi planerar en kvalitativ studie och en

registerstudie. I den kvalitativa studien intervjuas ungdomar med epilepsi och deras föräldrar i små grupper (4-5 personer) både före och efter transitionen. Syftet är att systematiskt samla och analysera förväntningar på och upplevelser av övergången till vuxenvården och den viktiga adolescensperioden i livet. I den registerstudien samlar vi data från olika nationella register om ungdomar i Sverige före och efter transitionen angående vårdkonsumtion, läkemedelsanvändning och socioekonomisk status. Utifrån dessa resultatet får vi en bättre bild hur nuvarande transitionsvården fungerar och kan vi planera för förbättringar inom transitionsvården för ungdomar med epilepsi.

Summary

Children with neurological conditions such as epilepsy often have additional learning and behavioural issues. These additional difficulties need to be identified and supported in order to ensure optimal quality of life for these children and their families. Our research aims to characterise the nature and prevalence of these additional needs, the experiences of families and in where possible develop novel supports and interventions for affected children and their families. Additionally, we want to develop a better understanding of the process of transition from child to adult health care for these affected children and their families.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Reilly C, Muggeridge A, & Cross J H. (2021). The perceived impact of COVID-19 and associated restrictions on young people with epilepsy in the UK: Young people and caregiver survey. *Seizure*, 85, 111-114.
2. Johnson EC, et al. (2021). Epilepsy in schools: Views on educational and therapeutic provision, understanding of epilepsy and seizure management. *Epilepsy & Behavior*, 122, 108179.
3. Bennett SD, Cross JH, Coughtrey AE, et al (2021). MICE—Mental Health Intervention for Children with Epilepsy: a randomised controlled, multi-centre clinical trial evaluating the clinical and cost-effectiveness of MATCH-ADTC in addition to usual care compared to usual care alone for children and young people with common mental health disorders and epilepsy—study protocol. *Trials*, 22(1), 1-16.
4. Bennett SD, Au C, Byford S, et al. (2021). Feasibility of telephone-delivered therapy for common mental health difficulties embedded in pediatric epilepsy clinics. *Epilepsy & Behavior*, 116, 107743.
5. Johnson E, Atkinson, P, Muggeridge A, Cross JH, & Reilly C. (2021). Inclusion and participation of children with epilepsy in schools: Views of young people, school staff and parents. *Seizure*, 93, 34-43.

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

Björn Bjurulf. Psychosocial Aspects of Dravet Syndrome in Sweden Göteborgs Universitet.

Huvudman

Kalliopi Sofou
kalliopi.sofou@vgregion.se

Medarbetare

Mår Tulinius
Lars Alberg
Lisa Wahlgren
Sara Nordström
Christopher Lindberg
Anna-Karin Kroksmark

Finansiärer

ALF
Muskelfonden
AnnMari och Per Ahlqvists
stiftelse

Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudier (Muskel-LIV)

Muskeldystrofier utgör den största gruppen av ärftliga muskelsjukdomar. De kännetecknas av progressiv muskelsvaghet och muskelförtvinning på grund av primär defekt i muskelcellen. Duchennes muskeldystrofi (DMD) är den vanligaste muskeldystrofi med prevalens 5 per 100,000 pojkar/män. Becker muskeldystrofi är mindre vanlig med prevalens 2 per 100,000, medan andra vanliga muskeldystrofier är facioscapulohumeral dystrofi, limb-girdle muskeldystrofi och Emery-Dreyfuss muskeldystrofi. Dessa icke-kongenitala muskeldystrofier har varierande naturalförlopp, där samsjuklighet spelar stor roll i överlevnad och livskvalitet. Det finns flera sjukdomsassocierade faktorer som kan påverka sjukdomsförlopp, sjukdomsbörda och livskvalitet, som till exempel funktionsnivå, fatigue, smärta, skelettdeformiteter, extramuskulära manifestationer, operativa åtgärder mm. Mer än 150 patienter med muskeldystrofier har diagnostiserats och följts på Sahlgrenska Universitetssjukhuset under de senaste åren.

Syftet med denna forskning är att studera muskeldystrofiers naturalförlopp och progress över tid, hur olika sjukdomsassocierade faktorer påverkar sjukdomsbörda och livskvalitet på kort- och långsikt, samt dess hälsoekonomiska aspekter. Studiepopulationen är samtliga kända individer med icke kongenitala muskeldystrofier bosatt i Västra Götalandsregionen. Studien är prospektiv och inkluderar, utöver neurologisk och fysioterapeutisk bedömning, användning av standardiserade frågeformulär, aktivitetsmätare och dataregister. Longitudinella data kommer att samlas genom uppföljning varje eller vartannat år, beroende på det kliniska förloppet, fram till studiens slut. Studien kommer att pågå till vår 2028. Studien är kopplad till doktorandprojekt för Sara Nordström.

Duchennes muskeldystrofi är den svårare formen av icke-kongenitala muskeldystrofier. Utan behandling förlorar patienterna gångförmågan före 12 års ålder, livslängden förkortas och tidigare dog de flesta patienter innan 20 års ålder. Ett förbättrat omhändertagande med corticosteroidbehandling, skolioskirurgi, andningsvård samt prevention och tidig behandling av kardiomyopati, har haft en positiv inverkan på sjukdomens förlopp och överlevnad.

Syftet med denna forskning är att studera överlevnad, dödsorsak och samsjuklighet hos patienter med Duchennes muskeldystrofi i Sverige som föddes sedan 1970. Vidare vill vi studera eventuella effekter av de olika insatta åtgärder, som t.ex. behandlingar, andningsvård, fysioterapeutiska insatser mm, i sjukdomsförlopp och överlevnad, samt hur de skiljer sig genom åren. Studien är retrospektiv. Data inhämtas från patientjournal och dataregister. Studien är kopplad till doktorandprojekt för Lisa Wahlgren.

Summary

Muscular dystrophies: Natural history and quality of life studies (Muskel-LIV)

Non-congenital muscular dystrophies are a group of inherited myopathies caused by a malfunction within the muscle cell, causing progressive skeletal muscle wasting and weakness. The most common and severe form is Duchenne muscular dystrophy while other muscular dystrophies include Becker, facioscapulohumeral, limb-girdle and Emery-Dreyfuss muscular dystrophies. The overall aim of this research is to prospectively study the natural history of muscular dystrophies, the disease progress over time and identify disease-associated factors with an impact on disease progression, survival, quality of life and health economics.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Lehtonen JM, Auranen M, Darin N, Sofou K, et al. Diagnostic value of serum biomarkers FGF21 and GDF15 compared to muscle sample in mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(2):469-480.
2. Michael E, Sofou K, Wahlgren L, Kroksmark AK, Tulinius M. Long term treatment with ataluren-the Swedish experience. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):837.
3. Parasyri M, Brandström P, Uusima J, Ostergaard E, Hikmat O, Isohanni P, Naess K, de Coo I, Nascimento Osorio A, Nuutinen M, Lindberg C, Bindoff L, Tulinius M, Darin N, Sofou K. Renal phenotype in mitochondrial disease: A multicentre study. *Kidney diseases* 2021;7.
4. Novel imaging findings in pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency- results from a nationwide population-based study. *Journal of inherited metabolic disease*. Epub 2021 Dec 17.
5. Sofou K, Meier K, Sanderson LE, Kaminski D, et al. Bi-allelic VPS16 variants limit HOPS/CORVET levels and cause a mucopolysaccharidosis-like disease.. *EMBO Mol Med* 2021:e13376.
6. Sofou K, Kollberg G, Hedberg-Oldfors C, Oldfors A. The phenotypic variability and natural history of NARS2 associated disease. *Eur J Paediatr Neurol* 2021;31:31-37.
7. Wahlgren L, Kroksmark AK, Tulinius M, Sofou K. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *Eur J Epidemiol* Epub 2021 Nov 21.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Sara Nordström - Muscular dystrophies in adulthood: A prospective study of disease progression and quality of life. Biträdande handledare: Christopher Lindberg och Már Tulinius.
2. Lisa Wahlgren - Att leva med Duchennes muskeldystrofi i Sverige. Biträdande handledare: Már Tulinius, Anna-Karin Kroksmark.

Bihandledare

Antri Savvidou - Pyruvate dehydrogenase complex deficiency in Sweden; Epidemiology, genotype-phenotype correlations, neuroimaging findings and QoL. Huvudhandledare: Niklas Darin.

Huvudman

Gunilla Thunberg
gunilla.thunberg@vgregion.se

Medarbetare

Mikael Heimann
Jenny Samuelsson
Emil Holmer
Monica Reichenberg
Mats Lundälv
Stefan R Nilsson

Finansiärer

Vetenskapsrådet
Stiftelsen Marcus och
Amalia Wallenbergs
minnesfond

KomLoss – Läsinlärning med digitala medier för elever i särskola och gymnasiesärskola som använder alternativ och kompletterande kommunikation (AKK)

Sammanfattning

KomLoss (KOMmunikationsstödd Läs- Och Skrivundervisning i Särskolan) är ett forskningsprojekt där målet är att undersöka hur anpassade digitala hjälpmedel kan hjälpa elever med kommunikativa och kognitiva svårigheter att utveckla sin läsförmåga. 132 elever i grundsärskola eller gymnasiesärskola som använder alternativ och kompletterande kommunikation (AKK) för att kunna förstå och/eller uttrycka sig har deltagit i en av studiens fyra olika grupper. Datainsamlingen är nu färdig och analyser av både kvalitativ och kvantitativ data pågår. I studien har två olika digitala verktyg (appar) använts. 136 barn inskrivna i grundsärskola/ gymnasiesärskola har deltagit. Barnen fördelades till tre interventionsgrupper: Grupp 1 tränades med ALL, grupp 2 med Animega-is och grupp 3 med bägge programmen. Den fjärde gruppen var en jämförelsegrupp där barnen fick sin vanliga undervisning. Läsutvecklingen har undersökts via observation, test, och intervjuer med lärare/föräldrar såväl före, under som efter interventionen.

Projekt KomLoss påbörjades 2019 då etikansökan skrevs och skolor rekryterades. Insamlingen av data kunde avslutas i juni 2021 som planerat. Situationen i skolorna under Covid-19 har inneburit stora utmaningar, men med justeringar har vi ändå lyckats bra. Hittills har jämförelsegruppens läsförmåga undersökts i en deskriptiv studie inom ramen för ett magisterarbete i logopedi. Ytterligare två magisterarbeten har genomförts där intervjudata från medverkande lärare har analyseras kvalitativt. Analysarbetet i huvudstudien är pausat i samband med PostDocs föräldraledighet. Arbetet pågår i doktorandprojekt med fokus på talutveckling respektive i delprojekt med inriktning på Self Efficacy hos lärare.

Vetenskaplig rapport

Doktorand Jenny Samuelsson kommer att lägga fram sin halvtidsrapport 2 juni 2022.

Huvudman

Már Tulinius
mar.tulinius@gu.se

Medarbetare

Niklas Darin
Anne-Berit Ekström
Eva Kimber
Eva Michael
Kalliopi Sofou
Lars Alberg
Kristoffer Björkman
Anna-Karin Kroksmark
Lisa Wahlgren
Johanna Weichbrodt

Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar

Sammanfattning

Neuromuskulära sjukdomar angriper någon del av den motoriska enheten: motoriska nervceller i ryggmärgen, perifera nerver, neuromuskulära transmissionen eller muskelfibrerna. Dessa sjukdomar drabbar knappt 1/1000 barn och flera är dödliga under barnåren. De flesta är ärftliga och för flertalet är orsaken okänd. Syftet med våra studier är att med kliniska, molekylär- genetiska, muskelformologiska, samt biokemiska metoder korrelera genotyp till fenotyp vid olika neuromuskulära sjukdomar hos barn samt att studera naturalförlopp och riktade behandlingsinsatser vid olika väldefinierade former.

Studiedesign: Barn med neuromuskulära sjukdomar från olika delar av landet utgör underlaget för studierna. Projektet delas upp i sex olika delprojekt:

- A. Duchennes muskeldystrofi
- B. Dystrofia myotonika
- C. Spinal muskelatrofi
- D. Ärftliga medfödda myopati
- E. Arthrogryposis multiplex congenita
- F. Mitokondriella sjukdomar

Samtliga projekt pågår och inom varje projekt genomförs korrelation av genotyp till fenotyp. Delprojekt A och C innefattar även behandlingsstudier där vi samarbetar med flera läkemedelsbolag i fas II och III studier. Vad gäller Duchennes muskeldystrofi prövar vi både antisense oligonukleotider samt Ataluren som läser genom prematura stop kodon mutationer vars syfte är att återställa dystrofin som saknas i pojkaras muskelfibrer. Ataluren är ett godkänt läkemedel i Sverige. Vid spinal muskelatrofi utvärderar vi behandlingseffekt av antisense oligonukleotiden nusinersen som är RNA-modulerande och som återställer SMN proteinet intratekalt. Nusinersen är numera ett godkänt läkemedel i Sverige.

Vi följer inom neuromuskulära centralt vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus mer än 300 barn och ungdomar med olika former av neuromuskulär sjukdom. Kunskap om den genetiska förändringen och förhållandet genotyp/ fenotyp samt naturalförlopp är av stor betydelse för prognos, för genetisk vägledning, inklusive anlagsbärardiagnostik, för att förstå sjukdomsmekanismerna och för utveckling av kausal terapi.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D; SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy

- worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord*. 2021 Jun;31(6):574-582.
2. Finkel RS, McDonald CM, Lee Sweeney H, Finanger E, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase 3 Study of Edasalonexent in Pediatric Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: Results of the PolarisDMD Trial. *J Neuromuscul Dis*. 2021;8(5):769-784.
 3. Michael E, Sofou K, Wahlgren L, Kroksmark AK, Tulinius M. Long term treatment with ataluren-the Swedish experience. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Sep 30;22(1):837.
 4. Landfeldt E, Iff J, Henricson E; Cooperative International Neuromuscular Research Group Investigators. Rasch Analysis of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales Administered to Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. *Value Health*. 2021 Oct;24(10):1490-1498.
 5. Shieh PB, Elfring G, Trifillis P, Santos C, Peltz SW, et al. Meta-analyses of deflazacort versus prednisone/prednisolone in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res*. 2021 Dec;10(18):1337-1347.
 6. McDonald CM, Muntoni F, Penematsa V, Jiang J, Kristensen A, et al; Study 019 investigators. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Comp Eff Res*. Epub 2021 Nov 18.
 7. Wahlgren L, Kroksmark AK, Tulinius M, Sofou K. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *Eur J Epidemiol*. Epub 2021 Nov 21.
 8. Björkman K, Vissing J, Østergaard E, Bindoff LA, de Coo IFM, et al Phenotypic spectrum and clinical course of single large-scale mitochondrial DNA deletion disease in the paediatric population: a multicentre study. *J Med Genet*. 2021 Dec 6;jmedgenet-2021-108006.

Huvudman

Christina Bergh
christina.bergh@vgregion.se

Medarbetare

Ulla-Britt Wennerholm
Ann Thurin-Kjellberg
Annika Strandell
Ann-Louise Gejervall
Herborg Holter
Karin Källén
Kersti Lundin
Snorri Einarsson
Erica Ginström Ernstad
Johan Fistouris
Åsa Magnusson
Emma Norrman
Hannah Park
Linda Kluge
Zoha Saket
Nona Sargisian
Caroline Stadelmann

Finansiärer

ALF
NordForsk
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond

Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet

Sammanfattning

Detta projekt handlar om in-vitro fertilisering och fokuserar på kvalitets- och säkerhetsaspekter gällande denna teknik. Projektet är uppdelat i fem delar:

1. Ett-embryo återförande (SET)
2. Barnuppföljning
3. Övervikt och IVF
4. Patienttillfredsställelse
5. Embryoselektion

De nationella SET-studierna har undersökt frågan om barn födda i enkelbörd efter SET har ett bättre obstetriskt utfall jämfört med barn födda efter återförande av två embryon (DET) och om SET-barnens utfall är jämförbart med barn födda efter spontan konception. Projektet CoNARTaS innebär tillskapande av en av världens största data- baser för IVF-barn och mödrar och är ett nordiskt samarbetsprojekt.

Avsikten är att jämföra IVF-barn med barn födda efter spontan konception genom samkörning med populations- och kvalitetsregister och på så sätt klargöra om IVF-barnen löper ökade obstetriska och neonatala risker samt ökade risker på längre sikt. Projektet har sedan några år gått in i sitt andra skede och inkluderar nu samtliga barn födda efter IVF och spontan konception mellan 1985 och 2015 i de fyra nordiska länderna Sverige, Danmark, Norge och Finland. Ytterligare en uppdatering planeras 2022-23. Sammantaget innehåller kohorten nu ca 180 000 IVF barn och drygt 7 miljoner kontroller. Projektet har under året undersökt förekomst av långtidskomplikationer, t.ex. diabetes och kardiovaskulära sjukdomar, skolprestationer, psykiska sjukdomar, pubertetsavvikelse och cancer i barndomen. Även mamma utfall undersöks. Projektet avseende fetma och infertilitet visade att en kontrollerad viktökgång på ca 9 kg för kvinnor med BMI >30 inte påverkade födelsefrekvensen efter IVF, undersökt i ett randomiserat förfarande. Inte heller kunde man påvisa några positiva konsekvenser avseende barn eller mamma utfall.

En 2-årsuppföljning är nyligen publicerad av de kvinnor som deltog i den primära studien. Studien avseende patienttillfredsställelse har utvecklat ett webbaserat, kortfattat frågeformulär för att mäta patienttillfredsställelse vid IVF- behandling. Enkäten används nu nationellt och resultaten ingår i det Nationella kvalitetsregistret för IVF. En kvalitativ studie har nyligen publicerats där vi intervjuat kvinnor som ej fått något embryo återförande pga dålig embryoutveckling.

En randomiserad studie har avslutats och publicerats i BMJ där man jämförde färsk embryo transfer med att samtliga embryon fryses på blastocyststadiet och återförande sker efter frysning/tining. Ingen skillnad i graviditets- eller födelsefrekvens noterades mellan grupperna. Ytterligare

en randomiserad, multicenter studie är nyligen avslutad där avsikten var att testa om selektion av embryon via en time-lapse utvecklad algoritm leder till bättre selektion av embryon för transfer och därmed en högre födelsefrekvens. Patienterna randomiseras till selektion av embryon för transfer på sedvanlig morfologisk bas eller med hjälp av en algoritm utvecklad i ett time-lapse system. Analys av studienresultaten är gjord och studien är inskickad för publikation.

Summary in English

Over the last decades, assisted reproduction technology (ART) has become more and more common, due to the combination of increasing availability and high success rates but also due to societal changes with postponing of parenthood to age ranges with lower natural fertility. Worldwide more than 9 million children have been born after ART. In Sweden more than 80 000 children are born after in vitro fertilization (IVF) and IVF children constituted 2018 4.3% of all newborn children. ART includes standard IVF and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), which is a more advanced method used for poor sperm quality. Freezing and thawing is also part of ART and constitutes an increasing section, now almost 50%, of all treatments. New methods and more advanced techniques are continuously developed and safety and quality aspects are highly important.

In a Nordic collaborative project and by cross linking Nordic Health and quality registries with ART registries we have created the largest database in the world for ART children and their mothers and including controls from spontaneous conception. This gives us the possibility to investigate obstetric and neonatal outcomes and child morbidity as well as outcomes for the mothers, both on a short and longer term.

We perform large, randomized controlled trials (RCT) on clinical important research questions. We have recently initiated a multicenter RCT concerning luteal support in freezing/thawing natural cycles in IVF in order to improve live birth rate. Freezing cycles are increasing rapidly in Sweden and worldwide, due to improved culture conditions and more effective freezing methods but also due to increasing use of single embryo transfer, leaving several surplus embryos available for freezing.

Further we use the National Quality Registry for assisted reproduction, population- and health registries to investigate the association between obesity and neonatal and obstetric/maternal outcomes. Lastly, this research project focus on Patient-centered quality of care.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Holter H, Bergh C, Gejervall AL. Lost and lonely: a qualitative study of women's experiences of no embryo transfer owing to non-fertilization or poor embryo quality. *Hum Reprod Open*. 2021 Jan 19;2021(1):hoaa062.
2. Fredriksson A, Rosenberg E, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. Gonadotrophin stimulation and risk of relapse in breast cancer. *Hum Reprod Open*. 2021 Jan 16;2021(1):hoaa061.
3. Nilver H, Wessberg A, Dencker A, Hagberg H, Wennerholm UB, et al. Women's childbirth experience in the Swedish Post-term Induction Study (SWEPIIS): a multicentre, randomised, controlled trial *BMJ Open* 2021;11:e042340.
4. Alexopoulou E, Stormlund S, Løssl K, Prætorius L, et al. Embryo Morphokinetics and Blastocyst Development After GnRH Agonist versus hCG Triggering in Normo-ovulatory Women: a Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Reprod Sci*. 2021 Oct;28(10):2972-2981.
5. Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AK, Forman J, Opdahl S, et al. Cerebral palsy in IVF children over two decades. *Hum Reprod*. 2021 May 29;deab122.
6. Saket Z, Lundin, K, Magnuson Å, Källen K, Bergh C. Cumulative live birth rate after IVF- trend over time and the impact of blastocyst culture and vitrification. *Hum Reprod Open*, 2021 Vol.00, No.0, pp. 1–9.
7. Westvik-Johari K, Gissler M, Tiitinen A, Henningsen AK, Pinborg A, Wennerholm UB, Bergh C, Romundstad LB, Opdah SI. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: A cohort study with within-sibship analysis. *PLoS Med*. 2021 Jun 25;18(6):e1003683.
8. Norrman E, Petzold M, Gissler M, et al. Cardiovascular disease, obesity, and type 2 diabetes in children born after assisted reproductive technology: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021 Sep 7;18(9):e1003723.

9. Fagbamigbe AF, Norrman E, Bergh C, Wennerholm UB, Petzold M. Comparison of the performances of survival analysis regression models for analysis of conception modes and risk of type-1 diabetes among 1985-2015 Swedish birth cohort. PLoS One. 2021 Jun 25;16(6):e0253389.
10. Alkmark M, Wennerholm UB, Saltvedt S, et al. Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: a cost-effectiveness analysis. BJOG. 2021 Sep 17.

Disputerade 2021

Biträdande handledare

Snorri Einarsson. Weight management interventions for obese women and the outcome of IVF – a randomized controlled trial. Huvudhandledare: Ann Thurin-Kjellberg, GU.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

1. Johan Fistouris. Extrauterina graviditeter. Huvudhandledare: Annika Strandell, SU.
2. Linda Kluge. Obesity in IVF. Huvudhandledare: Ann Thurin Kjellberg, SU
3. Caroline Stadelmann, The Endometrium in IVF treatment – possible methods to improve implantation. Huvudhandledare Åsa Magnusson, SU

Huvudman

Mats Brännström
mats.brannstrom@obgyn.gu.se

Medarbetare

Pernilla Dahm-Kähler
Anders Enskog
Klaus Groth
Mats Hellström
Johan Mölne
Randa Akouri
Niclas Kvarnström
Mats Hellström

Finansiärer

ALF
Göteborgs Läkaresällskap
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond
Jane och Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga
ändamål
Vetenskapsrådet
Knut och Alice
Wallenbergs Stiftelse

Livmodertransplantation och bioengineered livmoder

Projektet syftar till att utveckla livmodertransplantation till en klinisk behandling samt få fram teknik att kunna skapa en livmoder från stamceller genom "bioengineering" teknik.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Karlsson CC, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Mölne J, Broecker V, Brännström M. Hysterectomy after uterus transplantation and detailed analyses of graft failures. Acta Obstet Gynecol 2021 Epub Dec 14.
2. Choi Y, Jeon H, Brännström M, Akin WA, Curry Jr TE, Jo M. Ovulatory upregulation of angiotensin-converting enzyme 2, a receptor for SARS-CoV-2, in dominant follicles of the human ovary. Fertil Steril 2021;116:1631-1640.
3. Hu M, Zhang Y, Ma S, Li J, Wang X, et al. Suppression of uterine and placental ferroptosis by N-acetylcysteine in a rat model of polycystic ovary syndrome. Mol Hum Reprod 2021;27: gaab067.
4. Leonhardt H, Thilander-Klang A, Båth J, Johannesson M, et al. Imaging evaluation of uterine arteries in potential living donors for uterus transplantation: a comparative study of MRA, CTA and DSA. Europ Radiol 2021 Epub Nov 12.
5. Zhang Y, Hu M, Yang F, Zhang Y, Ma S, Zhang D, et al. Increased uterine androgen receptor protein abundance results in implantation and mitochondrial defects in pregnant rats with hyperandrogenism and insulin resistance. J Mol Med 2021; 99:1427-1446.
6. Oonk HM, Slomovitz B, Baldwin P, et al. Radiotherapy versus inguinofemoral lymphadenectomy as treatment for vulvar cancer patients with micrometastases in the sentinel node: results of GROINSS-V II. J Clin Oncol 2021; 39:3623-3632.
7. Padma AM, Alshaikh AB, Song MJ, Akouri R, Akyürek LM, Brännström M, et al. Immune response after allogeneic transplantation of decellularized uterine scaffolds in the rat. Biomed Mater 2021;16:4.
8. Padma AM, Carrière L, et al. Towards a bioengineered uterus: bioactive sheep uterus scaffolds are effectively recellularized by enzymatic preconditioning. NPJ Regenerative Medicine 2021;6:26.
9. Padma AM, Alshaikh AB, Song MJ, Akouri R, et al. Decellularization protocol-dependent damage-associated molecular patterns in rat uterus scaffolds differentially affect the immune response after transplantation. J Tissue Eng Regen Med 2021;15:674-685.
10. Zakerkish F, et al. Differential effects of the immunosuppressive calcineurin inhibitors cyclosporine-A and tacrolimus on ovulation in a murine model. Hum Reprod Open 2021; 2: eCollection 2021.
11. Hu M, Zhang Y, Li X, Cui P, et al. TLR4-associated IRF-7 and NFκB

- signaling acts as a molecular link between androgen and metformin activities and cytokine synthesis in the PCOS endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:1022-1040.
12. Bister J, Crona Guterstam Y, Strunz B, Dumitrescu B, et al. Human endometrial MAIT cells are transiently tissue resident and respond to *Neisseria gonorrhoeae*. *Mucosal Immunol.* 2021;14:357-365.
 13. Al-Alem L, Puttabyatappa M, Shrestha K, et al. Neurotensin: a neurotransmitter induced by hCG in the human and rat ovary during the periovulatory period. *Biol Reprod* 2021;104:1337-1346.
 14. Strunz K, Bister J, Jönsson H, Filipovic I, et al. Continuous human uterine NK cell differentiation in response to endometrial regeneration and pregnancy. *Science Immunol* 2021;6:56.
 15. Forslund M, Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive hormones and anthropometry: a follow-up of PCOS and controls from perimenopause to above 80 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:421-430.
 16. Broecker V, Brännström M, Ekberg J, Dahm-Kähler P, Mölne J. Uterus transplantation: histological findings at elective hysterectomy. *Am J Transplant* 2021;21:798-808.
 17. Davidson T, Sandman L, Ekberg J, Brännström M. The costs of human uterus transplantation: a study based on the nine cases of the initial Swedish live donor trial. *Hum Reprod* 2021;36:358-366.
 18. Brännström M, Belfort MA, Ayobi JM. Uterus transplantation worldwide: clinical activities and outcomes. *Curr Opin Organ Transplant* 2021;26:616-626.
 19. Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Brännström M. Robotic live donor hysterectomy. *Curr Opin Organ Transplant* 2021;26:640-645.
 20. Brännström M, Acharya G, Bergh C. Lars Hamberger: in memory of a Nordic pioneer in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100:1541-1542.
 21. Brännström M. Uterus transplantation in a Nordic perspective: a proposition for clinical introduction with centralization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100:1361-1363.
 22. Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Alfonzo Rodriguez E, et al. Uterus transplantation for fertility preservation in patients with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:371-378.
 23. Geirsson RT, Acharya G, Brännström M. Per Olof Janson: In memory of a remarkable man. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;110:182.

Huvudman

Pernilla Dahm-Kähler
pernilla.dahm-kähler@vgregion.se

Medarbetare

Anna Lindfors
Charlotte Palmqvist
Cecilia Malmsten
Åsa Åkesson
Emilia Alfonzo
Magnus Palmer
Maria Lycke
Katja Stenström-Bohlin
Claudia Mateuoi
Mia Johansson
Per Albertsson

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
Stiftelsen Cancera
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond
Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond

Utveckling och Utvärdering av Gynekologisk Tumörkirurgi

Forskningsfrågeställningar kring gynekologisk tumörkirurgi: Studier med exploration av nya prognostiska faktorer och associationer i relation till överlevnad och tid till återfall och evaluering av resultat för kvinnor i fertil ålder som genomgår fertilitetsbevarande kirurgi avseende onkologiskt och fertilitetsutfall samt kan förväntat försämrad livskvalitet efter primärkirurgi förutses. Därutöver utveckling av nya diagnostiska metoder för lymfkörtelspridning.

Bakgrund

Gynekologisk cancer innefattar äggstockscancer (ovarialcancer), livmodercancer (corpuscancer), livmoderhalscancer (cervixcancer) och vulvacancer, vilka tillsammans utgör cirka 12% av all kvinnlig cancer i Sverige. Den primära behandlingen av de gynekologiska cancersjukdomarna är i majoriteten kirurgi med eller utan adjuvant onkologisk behandling i form av kemo- och radioterapi. All behandling utvecklas gentemot en mer och mer individualiserad behandling med patientens prognos, morbiditet och livskvalitet i fokus.

Äggstockscancer har högst mortalitet bland de gynekologiska cancerdiagnoserna och majoriteten diagnostiseras i ett avancerat stadium där recidiv är vanligt förekommande. Primär behandling består i synnerhet av kirurgi, med syfte att ta bort all synlig tumör, i kombination med systemisk kemoterapi och olika målinriktade behandlingar såsom angiogeneshämmare och PARP-hämmare. Äggstockscancer är en heterogen cancersjukdom på flera sätt och individualiserad behandling förespråkas men är hittills oklar hur den specifikt skall genomföras. Kirurgin är under utveckling, både den extensiva komplicerade kirurgin vid avancerade stadier men också den stadieindelade kirurgin vid tidiga stadier och den fertilitetsbevarande kirurgin.

Livmodercancer är den vanligaste gynekologiska cancerformen där incidensen ökar på grund utav ökad förekomst av övervikt och en åldrande befolkning. Primär kirurgi med olika kirurgiska omfattningar är den rekommenderade behandlingen och kirurgin kan vara utmanande beroende på patient klientelet. Prognosen är generellt god men där en selektion av de patienter som har en hög risk för återfall bör identifieras och kunna rekommenderas adjuvant onkologisk behandling. Idag utförs en stadieindelade lymfkörtelutrymning, som en diagnostisk utrymning, för att identifiera lymfkörtlar med mikroskopisk cancerväxt där nya metoder för denna diagnostik är under utveckling. Vidare är livskvalitetforskning av betydelse för denna patientgrupp som har god prognos med förväntad lång överlevnad.

Incidensen av livmodercancer har stadigt minskat under de senaste årtiondena men har under de senaste åren ökat och nationella analyser pågår för att evaluera orsaken. Betydelsefullt är att cirka 25% av de drabbade

får sin diagnos före 40 års ålder. Primärbehandlingen är vanligtvis kirurgi som omöjliggör framtida reproduktion. Det finns fertilitetsbevarande behandlingar som behöver fortsatt studeras och analyseras. Vidare finns det olika kirurgiska tekniker att erbjuda såsom robotassisterad laparoskopi och öppen kirurgi samt omfattningen av kirurgin som är i behov av utvärderas och utvecklas för att optimera för den enskilda patienten. Vulvacancer bedrivs som nationell högspecialiserad vård med fyra nationella centra däribland Sahlgrenska Universitetssjukhuset och där utvecklingen av kirurgi och diagnostik fortgår. Forskningssyfte övergripande; Forskningsprojektet innefattar flera olika projekt inom klinisk gynekologisk cancerforskning med ändamål att studera, utveckla och utvärdera den gynekologiska tumörkirurgiska behandlingen för att optimera för den enskilda kvinnan med hänsyn till prognos, morbiditet och livskvalitet.

Vidare

- Att i en komplett populationskohort studera specifika tumörkaraktistika och associera med överlevnad och tid till återfall med ändamål identifiera prognostiska faktorer som i en framtid skulle kunna ge mer individualiserad behandling.
- Att utveckla nya diagnostiska metoder för lymfkörtelspridning.
- Att utvärdera livskvalitet före och efter kirurgisk behandling och studera socioekonomiska associationer för att identifiera patientgrupper som kan behöva extra stöd och sjukvård.

Specifika syften

Äggstockscancer

- Att utvärdera komplikationer vid avancerad äggstockscancerkirurgi och dess associationer med ändamål att minimera komplikationer.
- Att utvärdera överlevnad och tid till återfall i en populationskohort vid avancerad äggstockscancer med avseende på utförd kirurgi med ändamål att förbättra prognosen och identifiera prognostiska faktorer.
- Att utföra kostnadsanalys av vården av äggstockscancer med ändamål att öka kunskapen kring kostnader associerade med äggstockscancer vården.

Livmodercancer

- Att i en populationskohort utvärdera den kirurgiska behandling där man infört avancerad lymfkörtelutrymning som stadieländande åtgärd med ändamål att utveckla lymfkörtelutrymningskirurgin.
- Att utvärdera överlevnad och tid till återfall i en populationskohort med avseende på utförd kirurgi och adjuvant onkologisk behandling med ändamål att förbättra prognosen och identifiera prognostiska faktorer.
- Att utveckla diagnostiken kring lymfkörtelspridning med avseende att kunna förbättra lymfkörteldiagnostiken och minimera patientriskerna.
- Att studera onkologiskt och fertilitetsutfall hos kvinnor under 50 år som drabbats av livmodercancer med avseende att utveckla och säkra fertilitetsbevarande åtgärder.

Livmoderhalscancer

- Att vidare utvärdera fertilitetsbevarande kirurgi med avseende på onkologiskt och fertilitetsutfall med ändamål att ge säker behandling och adekvat patientinformation.
- Att utvärdera robotassisterad kirurgi gentemot öppen kirurgi med avseende att säkra den rekommenderade kirurgin.

Vulvacancer

- Att utvärdera den kirurgiska behandlingen och dess associationer med överlevnad
- Att utveckla diagnostiken kring lymfkörtelspridning med avseende att kunna förbättra lymfkörteldiagnostiken och minimera patientriskerna.

Metoder

Att utföra retrospektiva populationskohortstudier på gynekologisk cancer och utföra uni-variabla logistiska

regressionsanalyser med olika utfall som överlevnad och tid till återfall för att kunna identifiera oberoende signifikanta riskfaktorer. Att utföra prospektiva studier på nya diagnostiska metoder och jämföra med konventionella diagnostiska metoder. Att utföra longitudinella prospektiva livskvalitetsundersökningar i samband med kirurgisk primärbehandling av gynekologisk cancer

Klinisk betydelse

Att studera prognostiska faktorer vid primär kirurgisk behandling av gynekologisk behandling skulle kunna medföra individualiserad kirurgisk primärbehandling med optimalt utfall på överlevnad och sjukdomsfri överlevnad med minskad morbiditet och ökad livskvalitet.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Leonhardt H, Thilander-Klang A, Båth J, Johannesson M, Kvarnström N, Dahm-Kähler P, Brännström M. Imaging evaluation of uterine arteries in potential living donors for uterus transplantation: a comparative study of MRA, CTA, and DSA. *Eur Radiol.* 2021 Nov 12.
2. Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Brännström M. Robotic live donor hysterectomy. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021 Dec 1;26(6):640-645.
3. Jónsdóttir B, Marcickiewicz J, Borgfeldt C, Bjurberg M, Dahm-Kähler P, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer – a Swedish Gynecologic cancer Group (SweGCG) study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021 Aug;100(8):1526-1533.
4. Darelius A, Kristjansdóttir B, Dahm-Kähler P, Strandell A. Risk of epithelial ovarian cancer Type I and II after hysterectomy, salpingectomy and tubal ligation – A nationwide case-control study. *Int J Cancer.* 2021 Oct 15;149(8):1544-1552.
5. Åkesson Å, Wolmesjö N, Adok C, et al. Lymphadenectomy, obesity and open surgery are associated with surgical complications in endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jul 1:S0748-7983(21)00599-0.
6. Borgfeldt C, Holmberg E, et al. Survival in endometrial cancer in relation to minimally invasive surgery or open surgery – a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *BMC Cancer.* 2021 Jun 2;21(1):658.
7. Dahm-Kähler P, Holmberg E, et al. Implementation of National Guidelines increased survival in advanced ovarian cancer – A population-based nationwide SweGCG study. *Gynecol Oncol* 2021 Apr;161(1):244-250.
8. Johansen G, Dahm-Kähler P, et al. Reproductive and obstetrical outcomes with the overall survival of fertile-age women treated with fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors in Sweden: a prospective nationwide population-based study. *Fertil Steril.* 2021 Jan;115(1):157-163.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Charlotte Palmqvist (Planerad disputation maj 2022)
2. Åsa Åkesson (Godkänd halvtidskontroll november 2021)
3. Cecilia Malmsten

Bihandledare

1. Elisabeth Werner Rönnerman
2. Magnus Palmer
3. Verena Bröcker
4. Jonas Zimmerman
5. Edina Sehic
6. Hugo Swenson
7. Chrysanthos Ioannou, Uppsala University
8. Guillermo Forfait, Linköping University

Huvudman

Ian Milsom
ian.milsom@gu.se

Medarbetare

Maud Ankardal
Maria Gyhagen
Helena Hognert
Tagrid Jar-Allah
Jennie Larsudd-Kåverud
Ingela Lindh
Ulf GH Malmsten
Ulla Molander
Mattias Molin
Ida Nilsson
Jwan Othman
Corinne Pedroletti
Mathias Pålsson
Johanna Rydelius
Emilia Rodriguez Alfonzo
Kajsa Sandberg
Katja Stenström-Bohlin
Björn Strander
Åsa Åkesson
Sigvard Åkervall

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Handlanden Hjalmar
Svenssons Forskningsfond
Cancerfonden
National Institute of
Diabetes and Digestive
and Kidney Diseases
(NIDDK)
National Institutes of
Health (NIH)
Svenska Läkaresällskapet

Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa

Sammanfattning

Urininkontinens (UI) och andra typer av bäckenbottendysfunktion (prolaps och fekalinkontinens) utgör ett allvarligt medicinskt och socialt handikapp för den drabbade och förorsakar samhället stora kostnader. Önskade graviditeter och sexuellt överförda infektioner (STI), t.ex. humant papillomvirus (HPV), som kan ge upphov till cervixcancer drabbar årligen tusentals kvinnor enbart i Sverige och utgör ett stort globalt hälsoproblem. Vi har genomfört kliniska, epidemiologiska och genetiska studier i syfte att undersöka faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa.

Resultaten ifrån projektet har identifierat ett flertal riskfaktorer för UI (t. ex. vaginal förlossning, hög fostervikt, paritet, obesitas, hysterektomi, ärftliga faktorer mm) och kunnat avfärda andra faktorer (t. ex. menopaus) som tidigare har uppfattats som riskfaktor för uppkomsten av UI och andra urinvägssymtom. Våra studier avseende betydelsen av BMI under graviditeten och fostervikt för förekomsten av bäckenbottenbesvär har visat att dessa faktorer inverkar på den framtida risken av att få UI eller framfall. Kejsarsnitt visade sig vara skyddande mot framtida UI, POP och FI på lång sikt. Vi därför undersöker om dessa kunskaper avseende riskfaktorerna för uppkomsten av bäckenbottenbesvär kan användas för att ge kvinnor råd avseende det lämpligaste förlossningssätt för att undvika framtida bäckenbottenbesvär. Målet är att kunna identifiera vilka kvinnor som skulle dra fördel av att födda med planerat kejsarsnitt för att undvika framtida besvär med UI, prolaps och FI.

Vi har kartlagt riskfaktorer för uppkomsten av bäckenbottenbesvär (UI, POP, FI) som har möjliggjort införandet av förebyggande insatser att förhindra uppkomsten av dessa vanliga tillstånd. Vi har kunnat visa att genetiska faktorer är viktiga för uppkomsten av ansträngningsläckage (förklarar 51%) och nokturi (förklarar 34%) men inte för symtom tydande på överaktivblåsa (förklarar bara 4%) där förvärvade faktorer tycks ha större betydelse. Dessa fynd öppnar möjligheter att möjligen kunna förebygga symtom tydande på överaktivblåsa genom en profylaktisk förändring av livsstilsfaktorer. Våra studier i kollaboration med våra internationella samarbetspartner har visade den globala omfattningen av bäckenbottenbesvär, där en halv miljard människor lider av enbart urininkontinens.

Våra studier på preventivmedel har resulterat i tillgång till nya preventivmedel och vår forskargrupp har medverkat i framtagningen av hormonspiralen, Mirena som har varit ett värdefullt tillskott till världens preventivmedelsarsenal. Resultaten från projektet har visat att primär

dysmenorré som förorsakar skol- eller arbetsfrånvaro drabbar 15% av unga kvinnor i åldersgrupp 15-29 år och att peroral kombinerad antikonception lindrar smärtan i 70% av fallen. Våra studier på behandlingen av dysmenorré har resulterat i nya och enklare behandlingsalternativ. Vår forskargrupp bidrog med de bakomliggande studier som ledde till framtagning av receptfria läkemedel för behandling av dysmenorré. De prospektiva longitudinella studierna av kvinnor i Göteborg som har följts sedan 80-talet har tillfört värdefull information avseende hälsoutveckling bland kvinnor på lång sikt. Kvinnorna hade ökat i kroppsvikt/BMI med i genomsnitt 10.6kg/3.7 från 19 års ålder till 44 års ålder. Rökning minskade över tiden och hade i de yngre kohorterna minskat radikalt medan kroppsvikten/BMI var högre i de yngre kohorterna. Medelkroppsvikten/BMI var högre bland kvinnor från lägre socio-ekonomiska områden. Kombinerad hormonell antikonception var den vanligast p-metod hos kvinnor upp till 29-års ålder varefter intrauterina metoder var vanligare. Många kvinnor och läkare har den uppfattningen att kombinerade p-piller kan ge upphov till viktuppgång vilket i sin tur medför att kvinnan slutar med sina p-piller och löper risken av en oönskad graviditet. Att kombinerade p-piller inte ökar kroppsvikten på sikt är viktig information att förmedla till kvinnor i samband med preventivmedelsrådgivning.

Studierna över förekomsten HPV i cervix har haft betydelse för en bättre förståelse av utvecklingen av cellatypier i cervix och cervixcancer. I studier har vi uppmärksammat att kvinnor som inte delta i screeningsprogram har en fyrfaldigt ökat risk att insjukna i höggradig cellförändringar. Våra resultat har lett till både nya nationella rekommendationer och ändringar i de regionala vårdprogrammen som nyligen har införts.

Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health

Summary

Urinary incontinence (UI) and other types of pelvic floor dysfunction (PFD = Pelvic Organ Prolapse, POP, Fecal Incontinence, FI and UI) are common conditions which negatively influence women's health, reduce quality of life and working capacity and incur an enormous economic burden on society. Unplanned pregnancies and sexually transmitted infections (STI), eg. human papilloma virus (HPV), which can cause cervix cancer afflict many thousands of women annually in Sweden and are also a huge global health problem. We have performed clinical, epidemiological and genetic studies to evaluate the importance of factors influencing these different aspects of female reproductive health in order to improve future management.

We have performed studies on (a) the etiology, prevalence and treatment of UI, POP and FI (b) the prevention of cervix atypier and cervix cancer and (c) evaluated new methods of contraception and their effects on female reproductive health. Our studies have provided valuable information to clinicians regarding the management and prevention of cervix dysplasier and cervix cancer and about new, more effective methods of contraception which also reduce menstrual bleeding and dysmenorrhea.

Our studies on UI and overactive bladder, POP and FI have provided valuable information regarding risk factors (e.g. vaginal delivery, BMI, fetal weight, maternal age, hysterectomy, hereditary factors, etc). A major barrier to effective prevention of PFD is the inability to identify "at risk" women to target prevention programs. We are at present constructing and validating prediction models capable of predicting the development of PFD 12 - 20 years after delivery based on data from our population-based, cohort studies. These models are intended to provide the obstetrician, midwife and the pregnant woman herself the possibility of evaluating the future risk of PFD prior to delivery and can be used to initiate preventive strategies and thus reduce future morbidity in PFD.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Al Mukhtar Othman J, Åkervall S, Molin M, Gyhagen M. Childhood nocturnal enuresis-a marker for pelvic floor disorders and urinary tract symptoms in women? Int Urogynecol J. 2021 Feb;32(2):359-365.
2. Lindh I, Othman J, Hansson M, Ekelund AC, Svanberg T, Strandell A. New types of diaphragms and cervical caps versus older types of diaphragms and different gels for contraception: a systematic review.

BMJ Sex Reprod Health. 2021 Jul;47(3):e12. 32868337 Review.

3. Nilsson IEK, Åkervall S, Molin M, et al. Symptoms of fecal incontinence two decades after no, one, or two obstetrical anal sphincter injuries. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Mar;224(3):276.e1-276.e23.
4. Milsom I, Wagg A, Oelke M, Chapple C. Which drugs are best for overactive bladder? From patients' expectations to physicians' decisions. *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13870. Review.
5. Åkesson Å, Wolmesjö N, Adok C, et al. Lymphadenectomy, obesity and open surgery are associated with surgical complications in endometrial cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Nov;47(11):2907-2914.
6. Gyhagen M, Ellström Engh M, Husslein H, Koelbl H, Nilsson IEK, Schulz J, Wagg A, Milsom I. Temporal trends in obstetric anal sphincter injury from the first vaginal delivery in Austria, Canada, Norway, and Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Nov;100(11):1969-1976.
7. Al Mukhtar Othman J, Åkervall S, Nilsson IEK, Molin M, Milsom I, Gyhagen M. Fecal incontinence in nonpregnant nulliparous women aged 25 to 64 years-a randomly selected national cohort prevalence study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov 11:S0002-9378(21)01229-1.
8. Alfonzo E, Holmberg E, Milsom I, Strander B. Colposcopic assessment by Swedescore, evaluation of effectiveness in the Swedish screening programme: a cross-sectional study. *BJOG*. 2021 Dec 11.

Pågående doktorandprojekt

1. Ulf GH Malmsten. Epidemiologiska och kliniska studier över urininkontinens och urogenitala problem hos män
2. Jwan Al Mukhtar Othman. Bäckebottenbesvär hos kvinnor som inte fött barn – förekomst, naturalförlopp och riskfaktorer
3. Emilia Alfonzo Rodriguez. Cervical and vaginal cancer, influence of possible risk markers and protective factors
4. Matthias Pålsson. Hysterektomi och inkontinens
5. Ida Nilsson. Prediktorer för obstetriska sfinkterrupturer och dess konsekvenser på lång sikt för bäckenbottenfunktion hos 2 para kvinnor
6. Jennie Larsudd-Kåverud. The influence of mode of delivery and parity on the short- and long-term health of the mother and child
7. Åsa Åkesson. Livmodercancer; Betydelse av olika tumörkaraktistika, lymfkörtelstatus och givna behandlingar för komplikationer, tid till återfall och överlevnad
8. Johanna Rydelius. Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective
9. Tagrid Jar-Allah. Unintended pregnancy and early medical abortion
10. Kajsa Sandberg. Contraception and contraceptive use after delivery

Huvudman

Verena Sengpiel
verena.sengpiel@obgyn.gu.se

Medarbetare

Johanna Wiik
Linnéa Lindroos
Patricia Nyeboe
Linda Englund-Ögge
Lilja Þórunn
Þorgeirsdóttir
Heléne Sangskär
Ylva Carlsson
Anna Sand
Anna-Karin Wikström
Magnus Domellöf
Malin Veje
Marie Blomberg
Mehreen Zaigham
Ola Andersson
Sophia Brismar Wendel
Ulrika Ådén
Lina Bergman
Mahsa Nordqvist
Bo Jacobsson
Staffan Nilsson
Helen Elden
Elin Naurin
Karolina Lindén
Helena Fadl

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Stiftelsen Sigurd och Elsa
Goljes Minne
Stiftelsen Mary von
Sydows, född Wijk,
donationsfond
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond
Regents of the University
of Michigan

Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall

1) OPTION– att påbörja igångsättning av förlossningen hemma – är det ett säkert alternativ för mor och barn?

(www.optionstudien.se)

OPTION studien är en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie av igångsättning av lågriskkvinnors förlossning (induktion) på sjukhus (rutin idag) eller i hemmet där nästan alla Sveriges förlossningsenheter deltar. Studien ska ta reda på om det är lika säkert för mor och barn att starta upp förlossningen hemma som på sjukhus och att kvinnorna föder vaginalt i samma utsträckning som vid igångsättning på sjukhus. För att kunna visa att det inte är någon skillnad avseende barnens säkerhet behöver 8890 kvinnor randomiseras.

2) COPE – Covid-19 under graviditet och tidig barndom (www.copestudien.se)

Syfte: I ett nationellt projekt vill vi studera hur SARS-CoV-2 påverkar graviditetsutfall samt kvinnans, barnets och partners hälsa genom att 1) bygga upp en databas med koppling till en biobank och 2) följa upp barnens hälsa samt hur föräldrar upplever förlossningen, föräldraskapet, sjukvården och samhället under Coronapandemin.

Metod: COPE-studien är en nationell multicenterstudie som inkluderar både friska och sjuka kvinnor, deras barn och partners. Kvinnor och deras barn lämnar biologiska prover under graviditeten och vid förlossningen. COVID-19-gruppen följs med provtagning även på BB-mottagning och 2 månader efter förlossningen. Proverna analyseras avseende förekomst av virus och antikroppar, men även avseende påverkan på t ex leverns funktion och koagulationssystemet. Barnen följs upp med hjälp av webbaserade enkäter fram till ett års-åldern. Med hjälp av enkäter och djupintervjuer följer vi hur kvinnor och deras partner påverkas i sin upplevelse av att vara gravid och föda barn under pandemin. Data kopplas till svenska hälso- och kvalitetsregister.

3) GOTS – Gothenburg triage system

I ett doktorandprojekt kommer Göteborgs obstetrisk triage system (GOTS) som har utvecklats vid kvinnokliniken i Göteborg under ledning av Linnéa Lindroos sedan 2017 testas för reliabilitet, validitet samt påverkan på ledtider på akutmottagning samt hur personalen upplever att få ett strukturerat sätt att bedöma akut sjuka gravida.

4) HPV infektion och graviditetsutfall

Infektion med humant papilloma virus (HPV) kan leda till cellförändringar på livmodertappen och utvecklas hos vissa kvinnor vidare till cervix-

cancer. Allvarliga cellförändringar behandlas därför med konisering. Sambandet mellan konisering och förtidsbörd är känt sedan länge. Fler och fler studier visar dock på att HPV infektionen i sig, benägenheten att inte kunna läka ut infektionen och/eller cellförändringarna utan operativ behandling kan påverka risken att föda för tidigt. I ett doktorandprojekt baserat på två kliniska studier och våra svenska hälsoregister kartlägger vi sambandet mellan HPV infektion/cellförändringar och förtidsbörd.

5) CDC4G studien

(www.cdc4g.se)

CDC4G studien (Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Sweden, www.cdc4g.se) är en randomiserad nationell multicenter studie för utvärdering av Socialstyrels nya rekommenderade diagnoskriterier för graviditetsdiabetes. Det förväntade resultatet är en signifikant minskning av andelen stora barn (LGA) och komplikationer relaterade till detta under förlossning och BB-tiden. Inkluderingen skedde under 2018 och nu pågår sammanställning av datan. Under ledning från Göteborg genomförs två substudier till CDC4G som ska ta reda på hur kvinnan upplever att få diagnosen graviditetsdiabetes samt att få information om graviditetsdiabetes och dess behandling i form av gruppundervisning.

6) PregDem studien

(www.pregdem.se)

I ett tvärvetenskapligt projekt studeras graviditetens effekter på den politiska uppfattningen. Att bli gravid är omvälvande, men det saknas kunskaper om hur denna livsomställning påverkar föräldrarnas politiska uppfattning och relation till samhället. Projektet genomförs med hjälp av en redan etablerad panel, Medborgarpanelen vid SOM-institutet, som består av 60 000 svenska medborgare. Kvinnor och deras partners rekryteras till ”graviditetspanelen” i samband med tidig ultraljudsundersökning på kvinnokliniken Su/ÖS. Skillnader mellan olika länder ska undersökas i samarbete med forskare i Kanada, Irland, Danmark och Finland (www.pregdem.se)

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Wiik J, Nilsson S, Karrberg C, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V: Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med* 2021, 18(5):e1003641.
2. Papadopoulou E, Botton J, Caspersen IH, Alexander J, Eggesbo M, et al: Maternal seafood intake during pregnancy, prenatal mercury exposure and child body mass index trajectories up to 8 years. *Int J Epidemiol* 2021, Aug 30;50(4):1134-1136
3. Norman M, Naver L, Soderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, et al: Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *JAMA* 2021, 325(20):2076-2086.
4. Nilver H, Wessberg A, Dencker A, Hagberg H, et al: Women's childbirth experiences in the Swedish Post-term Induction Study (SWEPIIS): a multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ Open* 2021, 11(4):e042340.
5. Modzelewska D, Sole-Navais P, Brantsaeter AL, et al: Maternal Dietary Selenium Intake during Pregnancy and Neonatal Outcomes in the Norwegian Mother, Father, and Child Cohort Study. *Nutrients* 2021, 13(4).
6. Holmquist E, Brantsaeter AL, Meltzer HM, Jacobsson B, Barman M, Sengpiel V: Maternal selenium intake and selenium status during pregnancy in relation to preeclampsia and pregnancy-induced hypertension in a large Norwegian Pregnancy Cohort Study. *Sci Total Environ* 2021, 798:149271.
7. Carlsson Y, Bergman L, Zaigham M, Linden K, et al: COVID-19 in Pregnancy and Early Childhood (COPE): study protocol for a prospective, multicentre biobank, survey and database cohort study. *BMJ Open* 2021, 11(9):e049376.
8. Alkmark M, Wennerholm UB, Saltvedt S, Bergh C, et al: Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2021, sept.17.

9. Alkmark M, Carlsson Y, Brismar Wendel S, Elden H, et al: Efficacy and safety of oral misoprostol vs transvaginal balloon catheter for labor induction: An observational study within the SWEdish Postterm Induction Study (SWEPIIS). Acta Obstet Gynecol Scand 2021.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Johanna Wiik. HPV infection and Preterm Delivery.
2. Linnéa Lindroos. Obstetric triage.
3. Mahsa Nordqvist. Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
4. Lisa Berglin. SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcomes, immune response and birth experience

Bihandledare

1. Lilja Thorgeirsdóttir. Kognition, upplevelser och självskattad hälsa hos kvinnor med preklampsi under graviditeten, efter förlossningen och upp till ett år efter förlossningen.
2. Heléne Sangskär. Outpatient induction- safety, outcome and experience.
3. Patricia Nyeboe. Pregnancy related infections and future health in mother and child.

Huvudman

Annika Strandell
annika.strandell@vgregion.se

Medarbetare

Margareta Hellgren
Lennart Blomqvist
Christina Bergh
Johan Fistouris
Karin Sundfeldt
Annika Idahl
Anna Darelus
Mathias Pålsson
Caroline Stadelmann
Leonidas Magarakis
Jennifer Campbell
Maria Gyhagen

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
FoU Västra Götaland
Jane och Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga
ändamål
Stiftelsen Assar
Gabrielssons Fond
Bröstcancerföreningen

Pregnancy of unknown location (PUL) – en randomiserad studie för att prediktera högrisk graviditeter

Kvinnor som söker på grund av blödning och/eller buksmärtor i tidig graviditet utgör en stor patientgrupp på en gynekologisk akutmottagning. I varierande omfattning kan man inte bestämma var graviditeten är lokaliserad och då inte heller utesluta att graviditeten är belägen i tuban eller på annan plats utanför uterus- och livmoderkaviteten (ektopisk graviditet). Hos 8-42% av patienter med blödning eller andra besvär i tidig graviditet kan graviditeten inte lokaliseras vid första ultraljudet och benämns ”graviditet med oklar lokalisering” = ”pregnancy of unknown location” PUL. En mindre men viktig andel utgörs av ektopiska graviditeter med hög risk för komplikation där över 90 % genomgår kirurgi. En sannolik diagnos ställs efter två första hCG värden baserat på hur snabbt det stiger eller sjunker, vilket avgör uppföljningen. Man vill minimera feltolkningen för att undvika onödiga patientbesök, felaktig behandling av en normal önskad graviditet eller en fördröjd diagnos av en ektopisk graviditet.

Huvudsyftet med studien är att i en randomiserad multicenterstudie utvärdera två olika modellers förmåga att bland patienter med PUL korrekt klassificera en ektopisk graviditet som högrisk- samt missfall och normala graviditeter som lågrisk-graviditeter, efter två hCG provtagningar. Studien pågår sedan 2018 inom VGR (SU och SkaS) och under 2019 startar studien på två sjukhus utanför regionen. Studien förväntas medföra en förbättrad hCG tolkning och därmed skulle en större andel av lågriskgraviditeter kunna handläggas med en mer begränsad uppföljning än vad som görs i dag. Resurser kan koncentreras till högriskgraviditeter och flertalet patienter behöver inte komma på frekventa återbesök.

Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA)

HOPPSA-studien är en registerbaserad randomiserad studie (R-RCT) som utförs i Nationella kvalitetsregistret inom gynekologisk kirurgi (Gynop-registret). Syftet är att undersöka effekten på ovarialcancer av att göra samtidig salpingektomi vid hysterektomi på benign indikation, givet att salpingektomi inte innebär någon ökad risk för kirurgiska komplikationer eller ger en påverkan på ovarialfunktionen som resulterar i att klimakteriet tidigareläggs.

Bakgrund: Ovarialcancer drabbar årligen ca 700 kvinnor i Sverige. Det är en allvarlig sjukdom som ofta upptäcks först i sena stadier och har därför en hög dödlighet. Nya teorier avseende uppkomsten av ovarialcancer innefattar att den mest aggressiva typen kan starta med förstadiet i tuban och sprida sig sekundärt till ovariet. Opportunistisk salpingektomi börjat förespråkas i samband med elektiv hysterektomi, som förebyggande mot ovarialcancer. Livstidsrisken att drabbas av ovarialcancer är låg (ca 2%), men eftersom canceren är svår att upptäcka och har ett besvärligt förlopp, skulle den möjliga nyttan kunna överväga eventuella nackdelar och kostnader.

med ingreppet. Design: Studien görs inom GynOp-registret och dess befintliga rutiner. Urval, samtycke, randomisering och uppföljning sker i registret. De primära utfallsmåtten på kort sikt är Komplikationer upp till 8 veckor efter operation, samt Klimakteriesymptom ett år efter operation. Hypotesen är att det inte är någon ökad risk för dessa komplikationer vid salpingektomi. Ovarialcancer analyseras som ett långtidsutfall med data från Cancer- registret och Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

En interimanalys är gjord 2021 och studien fortsätter enligt plan. I slutet av 2023 beräknas studien ha rekryterat färdigt för att kunna analysera utfallet Komplikationer.

Betydelse: Studien kommer att ge svar på om salpingektomi i samband med en hysterektomi, inte innebär en ökad risk för komplikationer, både avseende direkta kirurgiska komplikationer och påverkan på ovariet som tidigare lägger klimakteriet. Den informationen är viktig vid pre-operativ rådgivning. På lång sikt kommer studien ge svar på om ovarialcancerincidensen påverkas.

SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)

Med samma bakgrund som till HOPPSA, dvs att potentiellt kunna förebygga framtida epitelial ovarialcancer genom att göra opportunistisk salpingektomi, har SALSTER studien planerats. Det är en R-RCT i GynOp registret. Patienter som ska genomgå en laparoskopisk sterilisering randomiseras till salpingektomi eller traditionell sterilisering med tubar ligering. Primära utfall är komplikationer efter 8 veckor samt ålder vid menopaus. Studien har en non-inferiority design och vill påvisa att det inte är en ökad risk för komplikationer eller påverkan på ovarialfunktionen som skulle kunna orsaka att klimakteriet inträffar tidigare. All uppföljning sker via redan etablerade rutiner med enkäter i GynOp. En interimanalys gjordes 2022 och studien fortsätter enligt plan. Samtliga patienter beräknas vara färdigrekryterade till slutet av 2023. Studien förväntas bidra på samma sätt som HOPPSA, att ge underlag för en pre-operativ rådgivning till kvinnor huruvida det finns ökade risker med opportunistisk salpingektomi.

Kirurgisk behandling av apikal prolaps

Prolaps förekommer hos hälften av alla medelålders kvinnor, och ger besvärande symptom hos 8,3%. Livstidsrisken är 11-20% för kvinnor att genomgå prolapskirurgi och årligen utförs över 8000 prolapsingrepp i Sverige. Hysterektomi, borttagande av livmodern, är en operation som varje år utförs på ca 7000 svenska kvinnor. Efter en sådan operation får mellan 5-8% framfall av vaginaltoppen, vaultprolaps.

Tillämpning av framfallskirurgi varierar mycket världen över, och bristen på väl genomförda studier är konstaterad. Det saknas evidens för vilka metoder som är mest effektiva, särskilt gällande patientrapporterad uppföljning. Det svenska väl validerade rikstäckande registret för gynekologisk kirurgi, Gynop, ger goda förutsättningar för att studera kirurgisk behandling av apikal prolaps med sin höga återrapporteringsfrekvens och kombinerade läkar- och patientrapportering.

Syftet är att utvärdera effekt och resultat av olika operationsmetoder för apikal prolaps avseende ettårsresultat, patientnöjdhet och frekvens allvarliga komplikationer samt belysa samhällsekonomiska effekter av dessa för vården och samhället i stort.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. A Fredriksson, E Rosenberg, Z Einbeigi, C Bergh, A Strandell. Gonadotropin stimulation and risk of relapse in breast cancer. Hum Reprod Open. 2021;Jan 16;2021: hoaa061.
2. Blomqvist LRF, Strandell A, Jeppsson A, Hellgren MSE. Arachidonic acid-induced platelet aggregation and acetylsalicylic acid treatment during pregnancy in women with recurrent miscarriage, a post hoc study. Platelets 2021 Mar 1;1-7.
3. Gull B, Klerelid V, Jormeus A, Strandell A. Potential Risk Factors for Caesarean Scar Pregnancy: A Retrospective Case-control Study. Hum Reprod Open. 2021 May 1.
4. Darelus A, Kristjansdottir B, Dahm-Kähler P, Strandell A. Risk of epithelial ovarian cancer Type I and II after hysterectomy, salpingectomy and tubal ligation - A nationwide case control study. Int J Cancer. 2021 Oct 15;149(8):1544-1552.
5. Magarakis L, Idahl A, Särnqvist C, Strandell A. Efficacy and safety of salpingectomy for sterilisation to

reduce the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2021 Dec 6;1-10.

6. Chong KY, Solangon S, Kemper J, Barnhart K, et al; International Collaboration on Core Outcomes in Ectopic Pregnancy. A protocol for developing a core outcome set for ectopic pregnancy. Trials. 2021 Nov 17;22(1):813.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Johan Fistouris, "Pregnancy of unknown location" (PUL) – prediction models, management and patients' experiences.
2. Anna Darelius, The Fallopian tube – to be or not be removed.
3. Leonidas Magarakis, Salpingectomy for sterilization.
4. Jennifer Campbell, Surgical Management of Apical Pelvic Organ Prolapse.

Bihandledare

1. Johanna Rydelius, Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective.
2. Elin Collins, Opportunistic bilateral salpingectomy at the time of hysterectomy – adoption of the procedure in Sweden, consequences in the short and long term as well as perceptions and experiences among women having hysterectomy.

Huvudman

Karin Sundfeldt
karin.sundfeldt@gu.se

Medarbetare

Elin Bernson
Therese Carlsson
Malhia Chaudry
Pernilla Dahm-Kähler
Anna Darelius
Maria Forslund
Carina Ilosen
Björg Kristjánsdóttir
Jacob Malchau-Lauesgaard
Anna Linder
Niclas Karlsson
Veronika Karlsson
Maria Lycke
Constantina "Claudia" Mateoiu
Peter Micallef
Amanda Olsson Widjaja
Mathias Pålsson
Sara Schumacher
Josefine Stenqvist
Annika Strandell
Benjamin Ulfvenborg
Birgitta Weijdegård

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
Nordic Cancer Union
BioCARE
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Sjöbergsstiftelsen
Stiftelsen Assar
Gabrielssons Fond
Fond WeCanCureCancer
Vår kamp mot cancer

New methods to lower mortality in epithelial ovarian cancer; studies on ovarian tumorbiology and new biological markers for early stage ovarian cancer

Summary

We specialize in the biology of epithelial ovarian cancer (OC) and our goal is to minimize deaths by detecting OC in curable stages. To accomplish this, we search for new biomarkers for screening and early detection of OC. We have performed several studies with discovery of potential single biomarkers and panels of biomarkers. Blood, ovarian cyst-fluid, cervical and endometrial liquid biopsies is used for discovery and validation studies. The human ovarian surface epithelium (OSE) is a single layer of simple flat to cuboidal cells that cover the surface of the cortical stroma. It is widely accepted that ovarian tumorigenesis, as other cancers, is triggered by the accumulation of genetic alterations in epithelial cells. But the hypothesis of OSE as the cell of origin is currently challenged by the findings that the most common subtype high grade serous cancer (HGSC) originate in the fimbria of the fallopian tube.

Transformation of normal cells into cancer cells is influenced by the ovarian microenvironment and inflammation. In particular we are interested in preneoplastic changes in the fallopian tube, in women with the chronic inflammatory disease endometriosis and cervical sampling from the screening program.

Current studies in the group and within several collaborative efforts focus on:

1. exploring new diagnostic tools for early detection or screening for gynecologic cancer.
2. validate promising findings in larger cohorts.
3. define biomarkers for each subtype of OC for better differential diagnostics and treatment decision.
4. NK-cell based immunotherapy for ovarian cancer.
5. define women at risk for OC eligible for prophylactic surgery – large national register randomized clinical trial.

Research tools and resources

- Prospective continuous sampling and meticulous keeping of the Sahlgrenska Gynecology Cancer Biobank.
- Different protein-based approaches, mass spectrometry, proximity extension assay (OLINK-platforms), antibody arrays, glycomics and nanoparticle-aided glycovariant assays.
- RNAseq, exom-seq both from liquid biopsies and whole tissue, macro or micro dissected by laser beam technique.
- Ultra-sensitive analyze of rare mutations, 0,1% (Safe-SeqS or SimSenSeq).

- Cell culture, protein and RNA expression analysis.
- Flow cytometry, immunohistochemistry and tissue micro arrays (TMA).

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

- Smith Knutsson E, Nicklasson M, Björk Y, Stenberg K, Sundfeldt K, Brune M. Late follow-up of genital and ophthalmologic chronic graft-versus-host disease in females after allogenic stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Epub 2021 Dec 28.
- Liljedahl-L, Kilsgård-O, Malmström-J, Kristjansdottir-B, et al. Targeted selected reaction monitoring (SRM) verifies histology specific peptide signatures in epithelial ovarian cancer; *Cancers (Basel)*. 2021;13(22).
- Kang EY, Millstein J, Propovic G, et al. MCM3 is a novel proliferation marker associated with longer survival for patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *Virchows Arch*. Epub 2021 Nov 15.
- Thomsson KA, Vitiazeva V, Mateoiu C, Chunsheng J, Liu J, et al. Sulfatation of O-glycans on mucin-type proteins from serous ovarian tumors. *Mol Cell Proteomics*. 2021;20:100150.
- Mateoiu C, Vitiazeva V, Kristjansdottir B, et al. Analysis of blood group antigens on MUC5AC in mucinous ovarian cancer tissues using in situ proximity ligation assay. *Glycobiology*. 2021;31(11):1464-1471.
- Lycke M, Ulfenborg B, Malchau-Lausgaard J, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. Consideration should be given to smoking, endometriosis, renal function (eGFR) and age when interpreting CA125 and HE4 in ovarian tumour diagnostics. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(12):1954-1962.
- Kang E-Y, Cheasley D, Le Page C, Wakefield M, et al. Refined cut-off for TP53 immuno-histochemistry improves prediction of TP53 mutation status in ovarian mucinous tumors: implications for outcome analyses. *Modern Pathology*. 2021;34(1):194-206.
- Gutke A, Sundfeldt K, De Baets L. Lifestyle and chronic pain in the pelvis: State of the art and future directions. Review. *J Clin Med* 2021;10(22).
- Mukherjee S, Sundfeldt K and Jakobsson ME. Comprehending the Proteomic Landscape of Ovarian Cancer: A Road to Discovery of Disease Biomarkers. Review. *Proteoms*. 2021; 9(2):25.
- Ilosen C, Möller A, Sundfeldt K, Bernhardsson S. Symptoms within somatization after sexual abuse among women: a scoping review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100(4):758-767.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

- Carina Ilosen. Tidig identifiering av somatiska symtom hos kvinnor som del i somatiseringssyndrom sekundärt till tidigare sexuellt trauma. Early identification of somatic symptoms among women as part of somatization disorder secondary to previous sexual trauma. Biträdande handledare Susanne Bernhardsson, Anna Möller.
- Jacob Malchau-Lauesgaard. Tumour specific mutations in gynecological cancer and disease – how and when can we detect them?
- Amanda Olsson Widjaja – Endometriosis and relation to ovarian cancer; mechanisms of origin mutation detection by unique molecular identifiers.
- Mathias Pålsson. Incontinence before and after hysterectomy; cure or risk? Studies on the national register for gynaecologic operations. Biträdande handledare: Maria Gyhagen, Ian Milsom, Jan-Henrik Stjern Dahl, GU.

Bihandledare

Anna Darelius. The Fallopian tube- to be or not to be removed. Huvudhandledare: Annika Strandell.
Övriga biträdande handledare Annika Idahl.

Disputerat 2021

Anna Lindfors. Robotassisterad laparoskopi vid corpuscancer – en studie med inriktning på behandlingsresultat hos överviktiga och äldre kvinnor, livskvalitet och kostnad per patient. Huvudhandledare: Pernilla Dahm Kähler. Övriga biträdande handledare Mats Brännström.

Huvudman

Marie Berg
marie.a.berg@vgregion.se
marie.berg@fhs.gu.se

Medarbetare

Anna Dencker
Elisabeth Jangsten
Åsa Premberg
Karolina Lindén Helena Nilvér
Gunnar Wallin
Ulla-Britt Wennerholm
Ann-Charlotte Selin
Viola Nyman
Hanna Gyllensten
Malin Tistad
Lisa Goldkuhl
Helle Wijk
Christina Nilsson
Göran Lindahl
Anna-Karin Ringqvist
Cecily Begley
Hanna Gyllensten
Malin Tistad
Kerstin Uvnäs Moberg

Finansiärer

Vetenskapsrådet
Diabetesfonden
FoU Västra Götaland
Inger Hultman med flera
fond

Främja normal fysiologiskt barnafödande med en positiv upplevelse, samt vid komplicerade tillstånd främja optimal hälsa

Sammanfattning

Vår forskning syftar till att ge kunskap om hur vård kan främja hälsa hos kvinnor, nyfödda och familjer, med minimering av och då behovs föreligger använda medicinska, farmakologiska och tekniska interventioner på ett optimalt sätt. Vi har studerat användning av syntetiskt oxytocin som värkförstärkning vid långsam förlossningsprogress avseende när använda i förlossningsförloppet samt vilken dos, liksom handläggning av efterbördsskedet. Vi har också studerat och utvecklat kunskap kring professionellas förhållningssätt med fokus vårdrelationen – och särskilt det första mötet och omhändertagandet vid ankomst till förlossningsavdelning. En modell för barnmorskans vård under förlossning har utvecklats. Vidare har vi i forskargruppen utvecklat ett instrument som mäter kvinnors förlossningsupplevelse samt ett instrument som mäter faders förlossningsupplevelse och behov av stöd.

Forskning har också bedrivits, och bedrivs delvis fortfarande vid komplicerade situationer vad gäller vård av gravida och nyblivna mödrar med typ 1 diabetes, vid peripartumkardiomyokardit, sexualitet och reproduktion hos kvinnor med HIV, samt vid fetma r.t. graviditet och barnafödande. Forskning pågår också sedan några år i D. R Kongo, på nationellt nivå avseende barnmorskeprofessionens etablering och funktion, samt implementeringsforskning i en hälsovårdszon i Östra delen av landet med utgångspunkt från Panzisjukhuset.

Room4Birth: om förlossningsrummets fysiska miljö och dess påverkan på förlossningsprocess och utfall – ett pågående forskningsprogram

Idag finns det begränsad kunskap om hur vårdmiljön påverkar förlossningens progress och utfall. Det övergripande syftet med detta forskningsprojekt är öka den evidensbaserade kunskapen om utformning av förlossningsrum och dess påverkan på förlossning, hälsa hos mor och barn och på kvinnornas upplevelser. Projektet är tvärvetenskapligt med samverkan mellan Institutionen för vårdvetenskap och hälsa vid Göteborgs universitet, Centrum för vårdens arkitektur, CVA, vid Chalmers, Högskolan i Borås, Trinity College Dublin Irland, Obstetrikheten vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, SU, samt organisationen Födelsehuset.

Inom projektet genomför vi följande:

- Systematisk litteraturstudie om hur förlossningsrummets design påverkar fysisk och psykisk hälsa hos mor och barn. Publicerad.
- Randomiserad, kontrollerad studie (RCT), där effekter av vård studeras av kvinnor med spontan värkstart i fullgången tid ges i två typer av förlossningsrum har testats: ett nykonstruerat rum utformat för att ge utökade möjligheter till anpassning efter kvinnors personliga

önskemål och behov samt vård i standardförlossningsrum. Primärt utfall är fyra variabler: användning av värkstimulerande syntetiskt oxytocin, förlossningssätt, blödningsmängd samt förlossningsupplevelse. Bland sekundära variabler som studeras finns uppföljande enkäter besvaras av deltagande kvinnor 3 och 12 månader efter förlossning. Datainsamling har avslutats.

- Etnografisk studie med syfte att utforska förlossningsrummets påverkan och betydelse för förstföderskor med spontan förlossningsstart. Data har samlats in igenom observationer, spontana intervjuer och fördjupande intervjuer på förlossningsavdelningen där RCT studien pågår. Manuskript är inskickad till vetenskaplig tidskrift.
- Kvalitativ intervjustudie om barnmorskors erfarenheter av hur den fysiska miljön i förlossningsrummet påverkar deras möjlighet att främja en normalfysiologisk vaginal förlossning. Manuskript är inskickad till vetenskaplig tidskrift.
- Fysiska funktioner i förlossningsrummet: explorativ studie med enkätfrågor rörande de fysiska funktionerna som i rummet besvarade av kvinnor som i RCT beskriven ovan lottades till vård i det nykonstruerade förlossnings-rummet. Kompletterande intervjuer kommer genomföras med strategiskt valda kvinnor. Studien pågår.
- Implementeringsforskning med studie av personals erfarenheter av att arbeta i de två typerna av förlossningsrummen som beskrivs ovan RCT. Studie under uppstart.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Andrén A, Begley C, Dahlberg H, Berg M. The birthing room and its influence on the promotion of a normal physiological childbirth-a qualitative interview study with midwives in Sweden. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*; 2021;16(1):1939937.
2. Bogren M, Mwambali SN, Berg M. Contextual factors influencing a training intervention aimed at improved maternal and newborn healthcare in a health zone of the Democratic Republic of Congo. *PloS one*; 2021 Nov 29;16(11):e0260153.
3. Gyllensten H, Haby K, Berg M, Premberg Å, et al. Cost effectiveness of a controlled lifestyle intervention for pregnant women with obesity. *BMC pregnancy and childbirth*; 2021;21(1):639.
4. Selin L, Berg M, Wennerholm U-B, Dencker A. Dosage of oxytocin for augmentation of labor and women's childbirth experiences: A randomized controlled trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*; 2021;100(5):971-978.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Lisa Goldkuhl. Genomför sina doktorandstudier inom Room4Birth projektet.

Huvudman

Lina Bergman
lina.bergman.2@gu.se

Medarbetare

Henrik Hagberg
Joakim Ek
Verena Sengpiel
Helen Elden
Jonatan Oras
Teresia Svanvik
Anna Karin Wikström
Susanne Hesselman
Karolina Linden
Anna Sandström
Malin Andersson
Lilja Thorgeirsdottir
Niclas Carlberg
Roxanne Hastie
Stephen Tong
Susan Walker
Catherine Cluver
Carlos Escudero
Manu Vatish
Teelkien van Veen
Henrik Zetterberg
Kaj Blennow
Valentina Bucher
Ellen Kupka

Finansiering

Vetenskapsrådet
Hjärnfonden
STINT
Göteborgs Läkaresällskap
Svenska Läkaresällskapet
Svenska sällskapet för medicinsk forskning
Märta Lundqvist Stiftelse
Jeanssons stiftelser
Jane och Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga ändamål
FoU Västra Götaland
ALF

Preeklampsi: En translationell approach

Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är att genom en translationell approach

- förstå och kartlägga olika patofysiologiska mekanismer och potentiella prediktorer kring maternella organkomplikationer vid preeklampsi på kort- och lång sikt med fokus på cerebrala komplikationer
- kartlägga läkemedels inverkan på preeklampsi som prevention och/eller behandling
- utvärdera och skapa prediktionsmodeller av preeklampsi i tidig graviditet samt vid diagnos av preeklampsi för att förutsäga komplikationer

Preeklampsi drabbas 2-8% av gravida kvinnor och är en av de vanligaste orsakerna till direkt mödradödlighet. Preeklampsi är dessutom en stor bidragande faktor till förtidsbörd då boten för preeklampsi är förlossning och kvinnan ofta behöver förlösas före graviditeten har nått fullgången tid. Preeklampsi drabbar inte bara kvinnan och barnet i det akuta skedet utan kvinnor med preeklampsi har även ökade risker för kardiovaskulär sjukdom, epilepsi, njursvikt och demens senare i livet.

Vi saknar utvärderade modeller för att förutsäga vilka kvinnor som kommer drabbas av preeklampsi och vi saknar också objektiva markörer för hotande eller manifest organpåverkan. Därför är preeklampsi idag en resurskrävande sjukdom och innebär för kvinnan ofta mycket tid inneliggande på sjukhus både under graviditet och efter förlossning. Det är oklart vilka mekanismer som ligger bakom den ökade risken för långtidskomplikationer och en större förståelse för organpåverkan vid preeklampsi skulle kunna innebära nya behandlingsmål för att skydda kvinnans organ på kort och lång sikt. Behandlingen idag består av blodtryckskontroll och i vissa mer allvarliga fall magnesiumbehandling för att undvika kramper (eklampsi).

Vår forskargrupp har projekt inom fyra huvudområden: 1) Internationella databaser och biobanker för biomarkörer, kliniska variabler och fysiologiska tester för en ökad förståelse av bakomliggande orsaker till organpåverkan och möjliga prediktorer/diagnostiska test vid manifest preeklampsi 2) Djurmodeller och in vitro studier för att utvärdera läkemedels effekter och studera blod-hjärnbarriären och cerebral cirkulation vid preeklampsi.3) prediktionsmodeller för preeklampsi i tidig graviditet 4) epidemiologiska studier för att bättre förstå långtidseffekter efter preeklampsi och även effekter av medicinering på olika utfall samt 5) randomiserade kontrollerade studier av effekter av läkemedel för att bromsa förloppet vid manifest preeklampsi samt förebygga utveckling av preeklampsi för kvinnor med hög risk.

Forskningen sammanfattas på www.preeclampsiaresearch.com

Summary

The main focus of our research is to (by a translational approach):

- Understand underlying causes to and possible predictors for maternal organ complications in preeclampsia on short- and longterm with focus on cerebral complications
- Evaluate the effects of medications for prevention and treatment of preeclampsia
- Evaluate and create prediction models for preeclampsia in the first trimester and at time of diagnosis of preeclampsia to predict complications to the disease.

Preeclampsia affects 2-8% of the pregnant population. It is one of the most common causes of direct maternal mortality. In addition, preeclampsia is a main contributing factor to preterm birth since the mother often has to be delivered before term. Preeclampsia does not only affect the woman and her child on short-term but the woman and has also an increased risk of cardio- and cerebrovascular disease later in life and in addition, also an increased risk of dementia and epilepsy. There is a lack of evaluated models to predict what women that will be affected by preeclampsia and also diagnostic tests and predictors for organ injury after established diagnosis. There is a gap in knowledge regarding the causality between preeclampsia and longterm complications. A greater understanding about the underlying pathophysiology of acute organ complications could contribute to new targets for treatment and possibly prevention of longterm organ injuries. Current treatment consists of blood pressure control and in more serious cases magnesium sulphate to prevent seizures (eclampsia).

Our research group works with projects in five main areas; 1) International databases and biobanks for biomarkers, clinical features and physiological tests in order to gain a greater understanding for underlying pathophysiological mechanisms and identification of predictors/diagnostic tests for organ injury in preeclampsia. 2) Animal models and in vitro studies in order to evaluate the effects of various treatments and for the investigation of the cerebral circulation and blood-brain barrier integrity. 3) Prediction models for preeclampsia in the first trimester. 4) Epidemiological studies to gain a better understanding of the longterm complications after preeclampsia and in addition, effects of various treatments during and after pregnancy. 5) Randomized controlled trials evaluating the effect of medications to halt progression of established disease and avoid development of preeclampsia in high risk women.

The research activities are reported at www.preeclampsia-research.com

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Bergman L, Hastie R, Zetterberg H, Blennow K, Schell S, et al. Evidence of neuroinflammation and blood-brain barrier disruption in women with preeclampsia and eclampsia. *Cells* 2021;10(11):3045.
2. L Thorgeirsdottir, M Andersson, O Karlsson, et al. Study protocol: establishment of a multicentre preeclampsia database and biobank in Sweden: GO PROVE and UP-MOST, a prospective cohort study, *BMJ Open* 2021 Nov 24;11(11):e049559.
3. Y Carlsson*, L Bergman*, et al. COVID-19 in pregnancy and early childhood (COPE): study protocol for a prospective multicentre biobank, survey and database cohort study, *BMJ Open* 2021 Sep 14;11(9):e049376.
4. J Leon, J Acurio, L Bergman, et al. Disruption of the blood-brain barrier by extracellular vesicles from preeclampsia plasma and hypoxic placenta- attenuation by magnesium sulphate, *Hypertension* 2021;78:00-00.
5. S Hesselman, A Wikman, R Hastie, AK Wikström, L Bergman*, A Sandström. Duration of labor among women with thromboembolic events: A Swedish register study, *EJOG J*, 2021 Jul 22;11:100130.
6. Van Heerden P, Cluver C, Bergman K, Bergman L. Blood pressure as a risk factor for eclampsia and preeclampsia complicated by pulmonary oedema, *Pregnancy Hypertension*, July 2021.
7. T Cruickshank, TM MacDonald, et al. Circulating Growth Differentiation Factor 15 is increased preceding preeclampsia diagnosis: implications as a disease biomarker. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 17;10(16):e020302.
8. Bergman L, Bergman K, Langenegger E, Moodley A, et al. PROVE – Preeclampsia Obstetric Adverse Events: Establishment of a Biobank and Database for Preeclampsia, *Cells*, 2021, Apr 20;10(4):959.

9. Bergman, L, Cluver, C, Carlberg, N, et al. Cerebral perfusion pressure and autoregulation in eclampsia – a case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Mar 17;S0002-9378(21)00169-1
10. Andersson M, Oras J, Thörn S-E, Karlsson O, Kålebo P, Zetterberg H, Blennow K and Bergman L. Signs of neuroaxonal injury in preeclampsia – a case control study. *PLoS ONE* 2021 Feb 8;16(2):e:0246786,
11. Bergman L, Thorgeirsdottir L, Elden H, et al. Cognitive impairment in preeclampsia complicated by eclampsia and pulmonary edema after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Jan 25.
12. Dehaene I, Lortie E, et al, from the International Spontaneous Preterm birth Young investigators (I-SPY) group. Accuracy of the combination of commercially available biomarkers and cervical length measurement to predict preterm birth in symptomatic women: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2021 Mar;258:198-207.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Niclas Carlberg; Dynamic cerebral autoregulation and endothelial dysfunction in preeclampsia (bihandledare Sven Egron Thörn och Tor Damén)
2. Ellen Kupka; Aspirin in preeclampsia and preterm birth (bihandledare Susanne Hesselman och Roxanne Hastie)
3. Valentina Bucher: Preeclampsia and the brain – clinical and pre-clinical studies of cerebral complications in preeclampsia (bihandledare Joakim Ek och Catherine Cluver)

Bihandledare

1. Malin Andersson: Organ failure in preeclampsia (huvudhandledare Jonatan Oras)
2. Lilja Thorgeirsdottir: Preeklampsi under graviditet, förlossning och fram till ett år efter förlossningen – med fokus på kognition, upplevelser och självskattad hälsa (huvudhandledare Helen Elden)
3. Paliz Nordlöf Callbo: Preeclampsia and the cardiovascular system - prediction and long-term outcome (huvudhandledare Anna Karin Wikström).
4. Therese Friis: Eclampsia in Sweden and the importance of the blood-brain barrier in preeclampsia and eclampsia. (huvudhandledare Anna Karin Wikström)
5. Joline Asp: Maternal outcomes and placental alterations after alcohol and drug exposure during pregnancy. (huvudhandledare Susanne Hesselman)
6. Lisa Berglin: SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcome, immune response and birth experience (huvudhandledare Verena Sengpiel)

Huvudman

Helen Elden

helen.elden@vgregion.se

Medarbetare

Monika Fagevik-Olsén

Annelie Gutke

Gunilla Kjellby-Wendt

Hans-Christian Östgaard

Caroline Feldthusen

Hasse Ejnell

Armin Bidarian-Moniri

Verena Sengpiel

Karolina Lindén

Helena Nilvér

Ingela Lundgren

Henrik Hagberg

Ulla-Britt Wennerholm

Anna Wessberg

Michael Ullman

Elin Naurin & Elias

Markstedt

Anna Glantz

Joy Johansson

Ellis Antje Johansmeyer

Rebekka Birgisdottir-

Satejeff

Ann-Charlotte Linnér

Finansiärer

FoU Västra Götaland

Vetenskapsrådet

Knut och Alice

Wallenbergs stiftelse

Reproduktiv och perinatal hälsa

Sammanfattning

Bäckensmärta (BS) drabbar ca 30% av gravida kvinnor och påverkar ofta sömnkvalitet, arbetsförmåga och dagliga aktiviteter och därmed livskvaliteten. Ca 10% har kvarstående BS upp till 11 år efter graviditeten, vilket leder till svårigheter att fungera i vardagen med konsekvenser för familj och ekonomi. Den behandling som erbjuds idag har begränsad effekt på BS, varför det föreligger behov av nya behandlingsalternativ.

Prediktorer och konsekvenser av långvarig graviditetsrelaterad bäckensmärta: en longitudinell uppföljningsstudie

Syftet var att beskriva prevalens och prediktorer för långvarig bäckensmärta, att beskriva dess konsekvenser på kvinnors hälsa och funktion upp till 11 år efter graviditeten, att validera ett specifikt mätinstrument för funktion vid bäckensmärta.

En postenenkät skickades ut till kvinnor som deltagit i en av tre randomiserade kontrollerade studier för BS under graviditet (Elden et. al, BMJ:2005, Elden et. al, BJOG: 2008, Elden et. al, AOGS:2013). Kvinnor som rapporterade smärta i nedre ryggsmärta erbjöds undersökning hos fysioterapeut. Jämförelse av undersökningsresultat och patientrapporterade hälsa gjordes mellan kvinnor med pågående BS och kvinnor utan BS. Resultat: Totalt 371/530 (70 %) kvinnor svarade på enkäten och 37/ 371 (10%) klassificerades med BS. Graviditetsrelaterade prediktorer för långvarig BS var antal positiva smärtprovokationstest (OR = 1.79), tidigare ryggsmärta (OR = 2.28), positivt symphysis pressure test (OR = 2.01), positivt Faber (Patrick's) test (OR = 2.22) och positivt modifierat Trendelenburg test (OR = 2.20). Kvinnor med BS hade signifikant minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter ($p < .001$), liten tilltro till egen förmåga ($p = 0.046$), minskad hälso-relaterad livskvalitet ($p < .001$), högre nivåer av ångest och depression ($p < .001$), de var mer benägna till katastrofkänslor vid smärta och yrkesarbetade signifikant färre timmar/vecka jämfört med kvinnor utan BS. Slutsats: Den här unika långtidsuppföljningen visar på vikten av undersökning av rygg- och bäcken vid BS såväl i tidig graviditet som efter förlossningen för identifiering av kvinnor med risk för långvarig BS. En av 10 kvinnor med BS under graviditeten har BS med svåra konsekvenser upp till 11 år efter förlossningen. Dessa kvinnor kan identifieras via förekomst av många positiva smärtprovokationstest och en historia av tidigare ryggsmärta. Möjlighet till evidensbaserade behandlingar vid BS är viktigt både för kvinnan själv och socioekonomiskt (Elden et al. BMC Muscular and Skeletal disorders: 2016).

Konsekvenser på neonatal mortalitet och morbiditet och hälsoekonomi av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 - en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie.

Se beskrivning av Ulla-Britt Wennerholm

Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 förlossning i graviditetsvecka 41

Kvinnornas självskattade livskvalitet, tilltro till egen förmåga, katastroftankar vid smärta och personlighet betydelse för förlossningsutfall och förlossningsupplevelser. Respektive effekter av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 på förlossningsupplevelse, tilltro på egen förmåga, katastroftankar vid smärta, och livskvalitet. Se beskrivning av Ulla-Britt Wennerholm.

Effekter av nyutvecklad madrass och kudde för nattlig bäckensmärta under graviditeten- en randomiserad kontrollerad cross-over studie

En madrass och kudde har utvecklats för att patienter med snarkning och sömnapné skall undvika att sova på rygg och få en bekväm sovställning i sidoläge. Madrassen och kudden består av viskoelastiskt material vilket formar sig efter kroppen. Kudden är separerad från madrassen vilket ger upphov till unik möjlighet för avlastning av axeln och armen när patienten ligger på sidan. Syftet är att i en randomiserad kontrollerad cross-over studie undersöka om madrassen och kudden (MK) som tillägg till standardbehandling (S) kan lindra symtom och minska sjukskrivning relaterad till bäckensmärta, BS hos gravida kvinnor. Gravida som söker för BS på sin barnmorskemottagning tillfrågas om medverkan i studien. De fyller i bakgrundsinformation och 5-7 dagars basregistrering med obehag av BS, smärtintensitet morgon, kväll och natt (VAS), samt eventuell sjukskrivning. Vidare registreras funktion (SWE-PGQ), skattad hälsorelaterad livskvalitet (EQ-5D, VAS), katastroftankar vid smärta (PCS), sömnhet dagtid (ESS) samt subjektiv sovtid före inklusion och efter 4 och 8 veckor. Efter att diagnosen bekräftats av undersökning, sker randomisering till S (grupp 1, bestående av 30 kvinnor) eller till S + MK (grupp 2, bestående av 30 kvinnor) i 4 veckor. Efter 4 veckor får grupp 1 MK. På en subgrupp av patienter, 10 kvinnor som får enbart S och 10 som får S+MK utförs polysomnografi före och vid avslut av behandlingen.

Graviditet och förlossning som en politisk process studeras i "Vänta barn studien"

Graviditet, förlossning, politik och samhälle kopplas ihop i ett samarbete mellan statsvetare, barnmorskor och obstetriker. Fokus både på den gravida kvinnan och hennes partner. Syftet är att beskriva och förklara hur graviditet och förlossning påverkar människors förhållande till samhället. Frågeställning: Hur förändras individens politiska uppfattningar, politiskt deltagande, tilltro till offentlig verksamhet och förväntningar på vad politiken ska åstadkomma etc? Målet är att: Nå ett brett urval av gravida kvinnor och partners för att förstå skillnader mellan olika gravida kvinnors och partners upplevelser. Följa par för att beskriva hur kvinnan påverkas av sin partner, och tvärtom. Få objektiva mått på hälsa för att undersöka medicinska faktorer betydelse för opinions- och deltagandeförändringar. Datainsamling sker via PregDem Panelen vid Sahlgrenska: (Pregnancy and Democracy). Vi kommer att rekrytera kvinnor som kommer för sitt första ultraljud i v 13-15 (TUL) och deras partner i Ultraljudsväntrummet. Totalurval (nästan). De fyller i samtycke och rekryteringsenkät när de väntar på sin undersökning. Tre surveys under graviditet (v 13-15, 22 och 36) och tre surveys efter förlossningen (2 mån, 1 år, 2 år). Vi har möjlighet att koppla ihop enkäten till Graviditetsregistret, vilket gör studien fullständigt unik. Rekryteringen avslutades då totalt 6941 kvinnor och partners inkluderats och covid-19 pandemin förhindrade att andra än de gravida fick befinna sig i Ultraljudsväntrummet. Eftersom rekryteringen började innan pandemin hade vi möjlighet att studera effekter av pandemin och ett arbete har publicerats som beskriver att både den gravida och partners oro ökat sedan pandemin startade. För närvarande har resultaten från enkäterna vid 2 månader efter förlossningen sammanställts och enkäterna 1 år efter förlossningen har börjat inkomma.

Post pueral septisk symfysit

Akut infektion i blygdbensfogen (infektiös symfysit) efter förlossning är ett ovanligt (1/11000 kvinnor), allvarligt tillstånd, där orsaken är okänd. Den kliniska bilden är vanligen ett snabbt insjuknande med

kraftiga bäckensmärtor, hög feber och stegrade infektionsprover. Diagnosen ställs på den kliniska bilden samt i förekommande fall röntgensvar. Tiden från insjuknande till diagnos kan fördröjas p.g.a. tillståndets ovanlighet. Syftet med studien är att undersöka hur en akut infektion i blygdbensfogen utvecklas över tid och att jämföra kvinnor med kvarstående besvär från blygdbensfogen med kvinnor utan besvär från blygdbensfogen för att kunna identifiera om faktorer under graviditeten, förlossningen och/eller symtom, diagnosticering och behandling av en akut infektion i blygdbensfogen kan ha betydelse för tillfrisknandet. Totalt 19/20 kvinnor som vårdats för akut infektion i blygdbensfogen under åren 1990 t.o.m 2017 i Sahlgrenska Universitetssjukhusets upptagningsområde har inkluderats i studien efter att de svarat på en tidigare validerad enkät innehållande mätinstrument för funktion (Pelvic Girdle Questionnaire), Livskvalitet (EuroQol), Ångest och Depression (HADS), katastroftankar vid smärta (Pain Catastrophizing Scale) och tilltro till egen förmåga (Self-efficacy scale). Kvinnor som uppgett bäckensmärta har undersökts av oberoende bedömare. Uppgifter om ålder vid insjuknande, antal graviditeter och förlossningar, förlossningsdata, förekomst av bäckensmärtor under graviditeten innan insjuknande, debutsymtom, diagnostik och given behandling för PPSS har registrerats från kvinnornas journaler.

GO-PROVE projektet

Se beskrivning Lina Bergman

Ansvarig för patientrapporterade utfall (PROMS) och patientrapporterade upplevelser som också ingår i doktorand Lilja Thorgeirsdottirs avhandlingsarbete, för vilken HE är huvudhandledare.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Nilvér H, Wessberg A, Dencker A, et al. Women's childbirth experiences in the Swedish Post-term Induction Study (SWEPIs): a multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ open* 2021;11(4):e042340.
2. Elden H, Fagevik Olsén M, Hussein NF, Wibeck Axelsson L, Sengpiel V, Ullman M. Postpartum septic symphysitis, a rare condition with possible long-term consequences: a cohort study with long-term follow-up. *BMC Pregnancy and Childbirth*; 2021; 21:1.
3. Alkmark M, Wennerholm U-B, Saltvedt S, et al. Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: a cost-effectiveness analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2021 Sep 17.
4. Alkmark M, Carlsson Y, Wendel SB, Elden H, et al. Efficacy and safety of oral misoprostol versus transvaginal balloon catheter for labor induction: An observational study within the SWedish Postterm Induction Study (SWEPIs). *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*; 2021;100(8):1463-1477.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. RNM Helena Nilvér: Consequences of induction of labour in gestational week 41 versus gestational week 42 with regard to women's and partner's experiences: a randomized controlled multicenter study. Bihandledare: Ingela Lundgren, Anna Dencker (Inst för vårdvetenskap och hälsa) och Henrik Hagberg (Inst för klin vet).
2. RNM Lilja Thorgeirsdottir: Kognition, upplevelser och självskattad hälsa hos kvinnor med preeklampsi under graviditeten, efter förlossningen och upp till ett år efter förlossningen. Bihandledare: Ingela Lundgren, Karolina Lindén (Inst för vårdvetenskap och hälsa), Lina Bergman, och Verena Sengpiel (Inst för klin vet). Halvtidsseminarium VT 2021.

Bihandledare

1. MD Linnea Lindroos: Obstetrisk triage. Huvudhandledare: Verena Sengpiel (Inst för klin vet). Bihandlare: Ove Karlsson (NÄL). Halvtidsseminarium HT 2021.
2. MD Helene Sangskär: OPTION studien (Out patient induction study). Huvudhandledare: Ylva Carlsson (Inst för klin vet). Bihandledare: Verena Sengpiel (Inst för klin vet).

Huvudman

Henrik Hagberg
henrik.hagberg@obgyn.gu.se

Medarbetare

Mårten Alkmark
Ylva Carlsson
Andrea Jonsdotter
Pihla Kuusela
Anna-Lena Leverin
Amin Mottahedin
Syam Nair
Eridan Rocha Ferreira
Mats Sandberg
Pernilla Svedin
Karin Sävman
Hanna Toorell
Xiaoyang Wang
Ulla-Britt Wennerholm
Anna Wessberg
Tove Wikström
Changlian Zhu

Finansiärer

ALF
EU-Horizon 2020
Vetenskapsrådet
Frimurare
Barnhusdirektionen
Göteborgs Läkaresällskap
Hjärnfonden
Juntendo University
School of Medicine
Lilla Barnets Fond
Stiftelsen Mary von
Sydows, född Wijk,
donationsfond
Stiftelsen Sigurd och Elsa
Goljes Minne
Stiftelsen Olle Engkvist
Byggmästare
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond
Åhlén stiftelsen

Perinatale hjärnskador

Sammanfattning

I Sverige drabbas årligen 300 barn av någon form av neurologiskt handikapp relaterat till hjärnskada under perinatalperioden. Målsättningen med projektet är att experimentellt och kliniskt undersöka mitokondriella och immuno-inflammatoriska mekanismer vid perinatal hjärnskada, undersöka nya kliniska biomarkörer och nya metoder för fosterövervakning samt finna strategier för neuroprotektion för nyfödda med hypoxisk-ischemisk encefalopati.

De övergripande hypoteserna är att:

Mitokondriell dysfunktion och inflammatoriska processer inducerar apoptotisk och nekroptotisk celldöd som är kritisk för hjärnskadan efter hypoxi-ischemi. Dessutom är nedbrytning av skadade mitokondrier (mitofagi), tillverkning av nya mitokondrier (biogenes) och mitokondriell fragmentering (fission) kritiska för cellskadan, hjärnans utveckling och förmåga till reparation. Nya neuroprotektiva strategier utvecklas och vi tror att s.k. "glukagon-like peptide -1" receptor analoger (som t.ex. Exendin-4) och MgSO₄ har potential för klinisk implementering. Bakterier inducerar inflammation i fostret som involverar hjärnan och där orsakar skada eller ökar hjärnans känslighet för skada ("sensitise- ring") på kort och lång sikt. Mekanismerna för sensitisering undersöks experimentellt och vår hypotes är att en subpopulation av T-celler är av betydelse. I parallella kliniska studier undersöks det inflammatoriska transkriptomet och proteomet i blodet hos prematurfödda och fullgångna barn med asfyxi och i cervix/vagina samt fostervatten vid hotande förtidsbörd. Nivåerna relateras till förtidsbörd, hjärnskada och det neurologiska utfallet. Vi har nyligen visat att flera hjärnskadeproteiner i navelsträngsblod predikterar graden av neonatal encefalopati och vi undersöker nu om inflammationsmarkörer i kombination med hjärnskadeproteiner diskriminerar mellan de barn som blir neurologiskt friska och de som utvecklar neurologiska problem. Ökad kunskap om hjärnskademekanismer, och en ökad molekylär klinisk förståelse om sambandet mellan mitokondriella och immuno-inflammatoriska processer och hjärnskadesyndrom kan leda fram till förbättrad diagnostik, terapi och prevention och en minskad perinatal neurologisk morbiditet.

Perinatal Brain Injury

Summary

Each year, 300 children suffer from neurological handicaps as a result of perinatal brain injury. The aim of the project is to clinically and experimentally investigate the importance of mitochondria-related and immuno-inflammatory mechanisms of brain injury.

The overarching hypotheses are:

Mitochondrial impairment and immune-inflammatory processes induce necrotic and apoptotic cell death that are critical for development of brain injury after hypoxia-ischemia. Furthermore, inability to degrade dysfunctional mitochondria (mitophagy), insufficient production of new mitochondria (biogenesis) and mitochondrial fragmentation appear critical for cell injury, brain development and the reparative capacity in the long term. Experimental in vivo and in vitro models are combined with molecular approaches. We develop new neuroprotective strategies and we believe that Glucagon-like peptide-1 receptor analogues (such as Exendin-4), Semaglutide and MgSO₄ have potential for clinical translation.

Bacteria induce an inflammatory response systemically which propagates to the CNS and inflict injury or augments the vulnerability to secondary insults ("sensitization") in both the short- and long-term perspective. Mechanisms behind sensitization are explored experimentally and currently we hypothesize that a subpopulation of T-cells is critically involved. In parallel clinical studies, changes in the transcriptome and proteome in the blood of preterm infants and term asphyxiated infants as well as in cervical/vaginal fluid from women in preterm labour are related to preterm birth, brain injury and neurological outcome. Recently, we have found that CNS proteins released after injury predict the degree of hypoxic-ischemic encephalopathy and we are currently investigating to what extent inflammatory/infectious biomarkers in combination with brain injury proteins discriminate between those with and without neurological sequelae. An increased clinical and experimental understanding of molecular brain injury and reparative mechanisms result in improvements in diagnostics, prevention and therapy and a lower neurological morbidity in the neonate.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Alkmark M, Carlsson Y, Wendel SB, Elden H, et al. Efficacy and safety of oral misoprostol vs transvaginal balloon catheter for labor induction: An observational study within the SWEdish Postterm Induction Study (SWEPIS). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(8):1463-77.
2. Alkmark M, Wennerholm UB, et al. Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: a cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2021 Sep 17.
3. Bergman L, Thorgeirsdottir L, Elden H, et al. Cognitive impairment in preeclampsia complicated by eclampsia and pulmonary edema after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(7):1280-7.
4. Demir D, Elden H, Guven M, Yilmaz MS, Kara A. Evaluation of nasal tip shape in patients with severe caudal septal deviation after modified extracorporeal endonasal septoplasty. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(1):90-7.
5. Egilmez OK, Guven M, Genc Elden S, et al. The Short-Term Effect of Eugenol on the Prevention of Experimentally Induced Myringosclerosis in a Rat Model. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2021;59(2):124-32.
6. Elden H, Olsen MF, Hussein NF, et al. Postpartum septic symphysisitis, a rare condition with possible long-term consequences: a cohort study with long-term follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):776.
7. Fagevik Olsen M, Kornung P, Kallin S, et al. Validation of self-administered tests for screening for chronic pregnancy-related pelvic girdle pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):237.
8. Feldthusen C, Fagevik Olsen M, Ejnell H, Elden H. Effects of a New Mattress and Pillow and Standard Treatment for Nightly Pelvic Girdle Pain in Pregnant Women: A Randomised Controlled Study. *Int J Womens Health.* 2021;13:1251-60.
9. Guven EM, Karacan K, Guven M, Elden H, Ozcelik Korkmaz M. Topographic anatomy of the internal branch of the superior laryngeal nerve. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(3):727-31.
10. Guven M, Elden H, Yaylaci A, Guven EM, Kara A, Orha AT. Age-dependent differences of the depth of olfactory fossa in children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 Nov 5;S1808-8694(21)00178-6.
11. Kara A, Elden H, et al. Impact of tonsillectomy on COVID-19 pandemic: an observational study of the incidence and prognosis. *Acta Otolaryngol.* 2021;141(9):857-9.
12. Lindroos L, Elden H, Karlsson O, Sengpiel V. An interrater reliability study on the Gothenburg obstetric triage system- a new obstetric triage system. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):668.
13. Lindroos L, Korsoski R, Ohman MO, Elden H, Karlsson O, Sengpiel V. Improving assessment of acute obstetric patients - introducing a Swedish obstetric triage system. *BMC Health Serv Res.*

2021;21(1):1207.

14. Naurin E, Markstedt E, Stolle D, et al. Pregnant under the pressure of a pandemic: a large-scale longitudinal survey before and during the COVID-19 outbreak. *Eur J Public Health*. 2021;31(1):7-13.
15. Nilver H, Wessberg A, Dencker A, Hagberg H, et al. Women's childbirth experiences in the Swedish Post-term Induction Study (SWEPIS): a multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ Open*. 2021;11(4):e042340.
16. Thorgeirsdottir L, Andersson M, Karlsson O, Thorn SE, Oras J, Sengpiel V, et al. Study protocol: establishment of a multicentre pre-eclampsia database and biobank in Sweden: GO PROVE and UP MOST, a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(11):e049559.

Disputation

Mårten Alkmark, 12 mars 2021. Management of late term pregnancy.

Huvudhandledare: Henrik Hagberg. Bihandledare: Ulla-Britt Wennerholm och Ylva Carlsson.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Hanna Toorell: "Development of novel biomarkers for brain injury and fetal sepsis in birth asphyxia" Bihandledare: Karin Sävman, Ylva Carlsson.
2. Tove Wikström: "Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies." Bihandledare: Ulla-Britt-Wennerholm, Bo Jacobsson och Lil Valentin.

Bihandledare

1. Andrea Jonsdotter: Role of phagoptosis in perinatal brain injury. Huvudhandledare: Ylva Carlsson.
2. Aura Zelco: Characterization of immune cell profiles in meninges and brain parenchyma following injury in the developing mouse brain. Huvudhandledare: Xiaoyang Wang.

Huvudman

Margareta Hellgren
margareta.hellgren@
vgregion.se

Medarbetare

Adalbjörg Björgvinsdóttir
Lennart Blomqvist
Niclas Carlberg
Anna Hagman
Anders Jeppsson
Ove Karlsson
Pelle Lindqvist
Maria Revelj
Tommy Sporrang
Annika Strandell

Finansiärer

Bayer AB
CSL Behring AB
Stiftelsen Elsa och Gustav
Lindhs fond
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Octapharma Nordic AB
Stiftelsen Sigurd och Elsa
Goljes Minne
Triolab AB
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond

Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas

Sammanfattning

Förändringar i hemostasen förekommer vid många obstetriska komplikationer, framförallt vid blödningar och tromboemboliska komplikationer men också vid preeklampsi. Vi studerar förekomst av och diagnostik av hemostasrubbning vid blödning, diagnostik och behandling av tromboemboliska komplikationer, hemostasrubbningar vid habituellt abort och vid preeklampsi. Dessutom studerar vi lågmolekylärt heparins farmakokinetik vid svår fetma i samband med graviditet.

I. Faktor XIII 's betydelse för blödning vid partus.

Faktor XIII bestäms hos kvinnor med postpartumblödning och kvinnor med normal blödning. Dessutom studeras förändring av faktor XIII under partus.

II. Jämförelse av antikoagulantiaeffekt av LMH bestämt med TEG respektive anti-F Xa aktivitet.

Denna studie avser att finna en snabb metod för bedömning av risk för blödning vid förlossning och vid behov av EDA/spinal.

III. Uppföljningar trombosprofylax och behandling av tromboembolisk komplikationer under graviditet

Obstetriskt och neonatalt utfall studeras i relation till normal graviditet utan antikoagulantia-behandling.

IV. Trombocytfunktion vid habituellt abort behandlad med acetylsalicylsyra

Trombocytaggregation under graviditet bestämd med multiple electrode impedance platelet aggregometri jämförs hos friska kvinnor med normal graviditet, med kvinnor med tidigare habituellt abort med och utan behandlade med acetylsalicylsyra under graviditet,

V. Förekomst av och diagnostiska metoder vid lungemboli under graviditet

Studier av förekomst av lungemboli, olika diagnostiska metoder vid misstanke på lungemboli och uppföljning efter lungemboli.(I samarbete med universitetet i Reykjavik)

VI. Farmakokinetik av lågmolekylärt heparin (dalteparin) hos kvinnor med svår fetma och normalvikt, en jämförelse.

Bestämning av den tid som behövs från injektion till möjlighet att anlägga

EDA/spinal vid förlossningen.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Hellgren M, Jansson P-A, Alayar H, Lindblad U, Daka B. Circulating endothelin-1 levels are positively associated with chronic kidney disease in women but not in men: a longitudinal study in the Vara-Skovde cohort. *Bmc Nephrology*; 2021;22(1):327.
2. Hellgren M, Jansson P-A, Lindblad U. Report from an effort to prevent type 2 diabetes development in primary care. *Primary Care Diabetes*; 2021; 15:2:240-244.
3. Hellgren M, Kitsche E, Groot-Zevert M, et al. Association between body mass index and self-rated health: A Swedish population-based longitudinal study. *Scandinavian journal of public health*; 2021;49:4, 369-376.
4. Hellgren M, Svensson A-M, Franzén S, et al. The burden of poor glycaemic control in people with newly diagnosed type 2 diabetes in Sweden: A health economic modelling analysis based on nationwide data. *Diabetes, obesity and metabolism*; 2021;23(7):1604-1613.
5. Lindblad U, Lundholm K, Eckner J, et al. The 10-year incidence of hypertension across blood pressure categories in a population-based cohort in southwestern Sweden. *Bmc Cardiovascular Disorders: BioMed Central (BMC)*; 2021;21(1):523.
6. Szalo G, Hellgren M, Allison M, Rastam L, et al. Longitudinal association between leisure-time physical activity and vascular elasticity indices. *BMC Cardiovascular Disorders: BioMed Central (BMC)*; 2021;21(1):99.

Pågående doktorandprojekt

Adalbjörg Björgvinsdottir. Riskscore for pulmonary embolism in pregnancy. Samarbete med Universitet i Reykjavik, Island. Biträdande handledare.

Huvudman

Bo Jacobsson
bo.jacobsson@obgyn.gu.se

Medarbetare

Kristina Adams Waldorf
Jonas Bachelis
Malin Barman
Gustaf Biasoletto
Ylva Carlsson
Teresa Cobo
Linda Englund-Ögge
Christopher Flatley
Tomas Fritz
Maria Hallingström
Felix Ivers
Julius Juodakis
Marian Kacerovský
Dominika Modzelewska
Amin Mottahedin
Ronny Myhre
Pol Solé Navais
Mahsa Nordqvist
Patricia Nyeboe
Eleni Papadopoulou
Verena Sengpiel
Jaroslav Stranik
Panagiotis Tsiartas
Johanna Wiik
Karin Ytterberg
Fikret Zahirovic

Finansiärer

ALF
National Institutes of Health (NIH)
Norges Forskningsråd
Vetenskapsrådet

Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika

Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är;

- att förstå och kartlägga olika bakomliggande aspekter kring förtidsbörd och barnutfall,
- att studera genetiken och gen-miljöinteraktionen för förlossningstidpunkt (inklusive förtidsbörd och överburenhet)
- att kartlägga grundläggande epidemiologiska samband mellan förtidsbörd och barnutfall
- att utveckla och utvärdera olika metoder för förbättrad fosterdiagnostik

Förtidsbörd är ett internationellt samhällsproblem och den viktigaste orsaken till perinatal dödlighet och sjuklighet. Det orsakar majoriteten av alla dåliga graviditetsutfall, bland annat drygt 70% av all perinatal död och nästan hälften av alla postnatale neurologiska komplikationer. Förtidsbördsfrekvensen i Sverige är 5,6%. Förtidsbörd har en komplex etiologi med många olika potentiella bakomliggande orsaker. Infektiösa tillstånd tros vara orsaken till omkring 25-40% av all förtidsbörd. När en kvinna kommer in med symtom på hotande förtidsbörd har vi idag ingen effektiv behandling för att förebygga det. Många interventioner, bland annat tokolytika och antibiotika, har prövats för att förlänga graviditeten och förbättra utfallet för de barn som föds för tidigt men inga stora framsteg har gjorts. Vissa antibiotikastudier har till och med antytt att det kan vara skadligt för barnet att ge kvinnan antibiotika under graviditeten. Vår forskargrupp har projekt inom tre huvudområden: 1) biomarkörer och inflammation i livmodern i relation till förtidsbörd 2) genetiska studier för att försöka förstå mekanismer varför förlossningen startar vid en viss graviditetslängd 3) epidemiologiska studier för att bättre förstå spontan förtidsbörd.

Målet med projekt 1 och 2 är att identifiera och undersöka om särskilda proteiner, peptider, gener och/eller metaboliter redan tidigt i graviditeten, eller när kvinnan kommer in med symtom på hotande förtidsbörd, kan förutsäga vem som kommer att föda för tidigt. Ytterligare en målsättning är att med hjälp av den genetiska analysen av polymorfismer i maternella, paternella och fetala gener bättre förstå mekanismerna bakom spontan förtidsbörd.

Vidare kommer gen-gen- och gen-miljö-interaktioner att studeras. Slutligen vill vi undersöka potentiella verkningsmekanismer i avseende probiotika och förtidsbörd.

Studierna i projekt 1 och 2 kommer att utföras som ett multinationellt samarbete med patienter från både Europa och USA. Maternellt blod, fostervatten och vaginal/cervikalsekret kommer att analyseras i avseende proteomics och genomics (analyserna är namngivna på engelska nedan). Gener kommer att analyseras i olika modeller med så kallad genome wide

association (GWA) teknik.

Genom att både kvinnor utan symtom på hotande förtidsbörd i tidig graviditet och kvinnor med symtom på hotande förtidsbörd senare i graviditeten ingår, kan vi kartlägga vilka proteiner och gener som är av betydelse samt studera probiotikas effekt. Betydelsen av denna forskning är uppenbar då konsekvenserna av förtidsbörd kan innebära såväl död som ett livslångt handikapp. Biomarkörer och en ökad molekylär förståelse för förtidsbörd är av central betydelse för att finna strategier för att tidigt identifiera och påverka processen genom olika åtgärder samt förebygga tillståndet. Studierna kommer även att förbättra kunskapsläget gällande kopplingen mellan intag av probiotika och olika inflammatoriska tillstånd under graviditeten, vilket kan påverka förekomsten av förtidsbörd. I ett senare skede kan studien också bidra med kostrekommendationer under graviditeten.

En reduktion i förekomsten av spontan förtidsbörd kommer att ha betydande effekt för såväl perinatal hälsa som socioekonomiska folkhälsoaspekter.

Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics

Summary

The main focus of our research is;

- to understand and describe different aspects of the preterm delivery process and child outcome,
- to explore the genetics and gene by environment interaction of timing of birth (including preterm delivery and post term delivery)
- to explore basic epidemiological relations regarding preterm delivery and child outcome
- to develop and test different methods for improving fetal medicine.

Preterm delivery (PTD) is a global health problem and the main cause of perinatal mortality and long-term morbidity. It causes the majority of all adverse pregnancy outcomes, e.g. more than 70% of all perinatal death and half of all postnatal neurological complications. The PTD rate in Sweden is 5,6%. PTD has a complex etiology with many potential underlying causes. Infectious conditions are believed to cause about 25-40% of all PTD. When a pregnant woman comes to the hospital with symptoms of threatening PTD, we do not have any effective treatment to use to prevent the condition. Many interventions, among others the use of tocolytes and antibiotics, has been used with the intention to prolong the pregnancy and improve the outcome for the children born preterm. However, these have had few advances. Some studies on antibiotics for threatening PTD have even suggested that it could be harmful for the fetus if the pregnant woman receives antibiotics.

Our research group are active within three areas of research 1) biomarkers and inflammation in the uterus in relation to preterm delivery 2) genetic studies to better understand the mechanisms behind the timing of parturition 3) epidemiological studies to better understand spontaneous preterm delivery. The main aims of project 1 and 2 are to identify and explore if certain proteins, peptides, genes or/and metabolites can predict spontaneous PTD, early in the pregnancy as well as when symptoms occur. We also want to better understand the mechanisms of spontaneous PTD and that will be possible by analyzing polymorphisms in maternal, paternal and fetal gene. Furthermore, gene-gene and gene-environment interactions will be studied. Finally, we want to explore the potential mode of action regarding probiotics and PTD.

The studies of project 1 and 2 will be performed as a multinational collaboration with women from both Europe and the US. Maternal plasma, amniotic fluid, and vaginal and cervical fluid will be analyzed by proteomics (two-dimensional gel electrophoresis, tandem mass spectrophotometry, two dimensional chromatofocusing, reversephase high-performance liquid chromatography, MudPIT analysis, MALDI spectra) and by Luminex technology. Genes will be analyzed with genome wide association (GWA) technique in both single and multiloci models. Since women without symptoms of threatening PTD in early pregnancy as well as women with symptoms later in pregnancy will be studied, we will be able to chart which proteins and genes are important. We are also able to study the effect of probiotics.

The significance of this research is obvious as the consequences of PTD can be death of a lifelong handicap. Biomarkers for, and an increased molecular understanding of spontaneous PTD, will make it possible to understand strategies for early detection, early intervention, treatment and prevention. The studies will also

improve the knowledge of the association between intake of probiotics and different inflammatory conditions during pregnancy, which can affect the prevalence of PTD. In a later stage, the study can also contribute with dietary recommendations during pregnancy. A reduction of the prevalence of spontaneous PTD will have a consequential effect on perinatal health as well as on public socioeconomic health aspects.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Chalupska M, Kacerovsky M, Stranik J, Gregor M, Maly J, Jacobsson B, Musilova I. Intra-Amniotic Infection and Sterile Intra-Amniotic Inflammation in Cervical Insufficiency with Prolapsed Fetal Membranes: Clinical Implications. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(1):58-69.
2. Stranik J, Kacerovsky M, Andrys C, Soucek O, Bolehovska R, Holeckova M, Matulova J, Jacobsson B, Musilova I. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation are associated with elevated concentrations of cervical fluid interleukin-6 in women with spontaneous preterm labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Jan 7;1-9. 2021.
3. Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, Lesko D, et al. Cervical Gardnerella vaginalis in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One*. Jan 22;16(1):e0245937. 2021.
4. Sole-Navais P, Bacelis J, Helgeland Ø, Modzelewska D, et al. Autozygosity mapping and time-to-spontaneous delivery in Norwegian parent-offspring trios. *Hum Mol Genet*. Feb 4;29(23):3845-3858. 2021.
5. Berglundh S, Vollrath M, Brantsæter AL, Brandlistuen R, et al. Maternal Caffeine Intake During Pregnancy and Child Neurodevelopment Up to Eight Years of age-Results From the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Eur J Nutr*. Mar;60(2):791-805. 2021.
6. Stockfelt M, Larsson G, Engström H, Puttonen H, Zetterberg H, et al. Activated low-density granulocytes in peripheral and intervillous blood and neutrophil inflammation in placentas from SLE pregnancies. *Lupus Sci Med*. Mar;8(1):e000463. 2021.
7. Papadopoulou E, Botton J, Caspersen IH, Alexander J, Eggesbø M, Haugen M, Iszatt N, Jacobsson B, et al. Maternal seafood intake during pregnancy, prenatal mercury exposure and child body mass index trajectories up to 8 years. *Int J Epidemiol*. Mar 13;50(4):1134-1146. 2021.
8. Stranik J, Kacerovsky M, Soucek O, Kolackova M, et al. IgGFC-binding protein in pregnancies complicated by spontaneous preterm delivery: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. Mar 17;11(1):6107. 2021.
9. Burckova H, Stranik J, Musilova I, Matulova J, Jacobsson B, Kacerovsky M. Intra-amniotic inflammatory complications in preterm prelabor rupture of membranes and long-term neurodevelopmental outcomes of infants: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Mar 29;1-6. 2021.
10. Modzelewska D, Solé-Navais P, Brantsæter AL, Flatley C, Elfvin A, Meltzer HM, Sengpiel V, Barman M, Jacobsson B. Maternal Dietary Selenium Intake during Pregnancy and Neonatal Outcomes in the Norwegian Mother, Father, and Child Cohort Study. *Nutrients*. Apr 9;13(4):1239. 2021.
11. Cobo T, Aldecoa V, Holeckova M, Andrys C, Filella X, Jacobsson B, Kacerovsky M. A Rapid Amniotic Fluid Interleukin-6 Assessment for the Identification of Intra-Amniotic Inflammation in Women with Preterm Labor and Intact Membranes. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(5):327-332. Epub Apr 26. 2021.
12. Denault WRP, Romanowska J, Helgeland Ø, Jacobsson B, Gjessing HK, Jugessur A. A fast wavelet-based functional association analysis replicates several susceptibility loci for birth weight in a Norwegian population. *BMC Genomics*. May 2;22(1):321. 2021.
13. Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med*. May 10;18(5):e1003641. 2021.
14. Kacerovsky M, Stranik J, Kukla R, Bolehovska R, Bostik P, Matulova J, Stepan M, Hladky J, Jacobsson B, Musilova I. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation in women with preterm labor with intact membranes are associated with a higher rate of Ureaplasma species DNA presence in the cervical fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Jul 8;1-9. 2021.
15. Matulova J, Kacerovsky M, et al. Birth weight and intra-amniotic inflammatory and infection-related complications in pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Jul 28; 1-11. 2021.
16. Ankarcrona V, Zhao H, Jacobsson B, Brismar Wendel S. "Obstetric anal sphincter injury after episiotomy in vacuum extraction: an epidemiological study using an emulated randomized trial

- approach". BJOG. Sep;128(10):1663-1671. 2021.
17. Huusko JM, Tiensuu H, Haapalainen AM, Pasanen A, et al. Integrative genetic, genomic and transcriptomic analysis of heat shock protein and nuclear hormone receptor gene associations with spontaneous preterm birth. Sci Rep. Aug 24;11(1):17115. 2021.
 18. Wikström T, Hagberg H, Jacobsson B, et al. Effect of second-trimester sonographic cervical length on the risk of spontaneous preterm delivery in different risk groups: a prospective observational multicenter study. Acta Obstet Gynecol Scand. Sep;100(9):1644-1655. 2021.
 19. Haahr T, Clausen TD, Thorsen J, Rasmussen MA, et al. Vaginal dysbiosis in pregnancy associates with risk of emergency cesarean section: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. Sep 6;S1198-743X(21)00490-0. 2021. Online ahead of print.
 20. Denault WRP, Gjessing HK, Juodakis J, Jacobsson B, Jugessur A. Wavelet Screening: a novel approach to analyzing GWAS data. BMC Bioinformatics. Oct 7;22(1):484. 2021.
 21. Holmquist E, Brantsæter AL, Meltzer HM, Jacobsson B, Barman M, Sengpiel V. Maternal selenium intake and selenium status during pregnancy in relation to preeclampsia and pregnancy-induced hypertension in a large Norwegian Pregnancy Cohort Study. Sci Total Environ. Dec 1;798:149271. 2021.
 22. Gustin K, Barman M, Skröder H, Jacobsson B, et al. Thyroid hormones in relation to toxic metal exposure in pregnancy, and potential interactions with iodine and selenium. Environ Int. Dec;157:106869. 2021.
 23. Kacerovsky M, Matulova J, Andrys C, et al. Preterm prelabor rupture of membranes without microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation: a heterogeneous group with differences in adverse outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. Dec 17;1-12. 2021.

Disputationer

Huvudhandledare

Dominika Modzelewska, disputation 31 maj. Methodological considerations in epidemiological studies in perinatal medicine.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Patricia Nyeboe. Pregnancy related infection and future health in mother and child.
2. Karin Ytterberg. Familial aggregation of gestational duration.

Bihandledare

1. Tove Wikström, Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies.
2. Ann-Beth Nygaard Möller, Maternal and neonatal mortality – the role of the quality of care provided by skilled birth attendants: how competent are skilled birth attendants and how can we measure coverage of skilled birth attendants?
3. Anna Thorell, Behavioral and motor outcome of children born before 34 weeks of gestation.
4. Mahsa Nordqvist, Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
5. Johanna Wiik, HPV infection and preterm delivery.

Huvudman

Ulla-Britt Wennerholm
ulla-britt.wennerholm
@vgregion.se

Medarbetare

Henrik Hagberg
Verena Sengpiel
Lars Ladfors
Christina Bergh
Helen Elden
Sissel Saltvedt
Sophia Brismar Wendel
Olof Stephansson
Anna-Karin Wikström
Helena Fadl
Jan Wesström
Göran Wennergren
Mikael Svensson
Nils-Gunnar Pehrsson
Mattias Molin

Finansiering

ALF
FoU Västra Götaland
Health Technology
Assessment (HTA)
Stiftelsen Mary von
Sydows, född Wijk,
donationsfond
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond

Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42

Svensk sammanfattning

Bakgrund

En överburen graviditet definieras enligt WHO som en graviditetslängd mer än eller lika med 42 fullgångna veckor räknat från sista menstruationens första dag. Förekomsten av överburenhet varierar mellan 5-10 procent. En överburen graviditet medför ökade risker för kvinnan och barnet. Några studier som har analyserat risker och handläggning av överburenhet inkluderar även graviditeter från 41 fullgångna veckor (förekomst 15-20 procent). Litteraturen ger visst stöd för att induktion (igångsättning av förlossning) i graviditetsvecka 41+0 dagar till 42+0 dagar (287-304 dagar) jämfört med exspektans, i vissa studier upp till graviditetsvecka 44, reducerar risken för barnet att utveckla svår sjuklighet eller till och med att dö i anslutning till förlossning och nyföddhetsperiod, utan ökad risk för kejsarsnitt eller negativa förlossningsupplevelser. Studierna som ligger till grund för dessa observationer är dock i allmänhet små och av otillräcklig kvalitet. I många fall har fosterdöd eller sjuklighet inträffat efter graviditetsvecka 42+0. Det finns idag endast 3 små studier av låg kvalitet som jämfört induktion i graviditetsvecka 41+0 med exspektans och induktion i graviditetsvecka 42+0 (vilket är rutin i Sverige idag). Vårt syfte var att i en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie jämföra induktion av förlossning i graviditetsvecka 41+0 med exspektans och induktion i graviditetsvecka 42+0 om inte förlossningen startat spontant. Studien är av stor betydelse då kliniker i flera länder, även i Skandinavien, redan startat inducera förlossningar i graviditetsvecka 41+0 utan att man vet om detta medför någon nytta (eller skada) för patienterna eller leder till samhällsekonomiska fördelar. Studiedesignen är unik genom att nationella Graviditetsregistret i kombination med Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ) används för att inhämta uppgifter om kvinnorna och utfall för barnen. I styrgruppen för studien ingår medlemmar från registren. En randomiseringsmodul kopplas till Graviditetsregistret med en kompletteringsdatabas som behövs för att inhämta uppgifter som inte finns tillgängliga i registret. Ett sådant upplägg (registerbaserad randomiserad kontrollerad studiedesign, R-RCT) har nyligen används framgångsrikt inom kardiologin (SWEDEHEART) men inte tidigare inom perinatalmedicinsk forskning i Sverige. Fördelarna med detta tillvägagångssätt är dels ekonomiska och dels att rekryteringen underlättas och att bortfallet blir mindre. Göteborg är huvudansvarig för studien och ett stort antal förlossningsenheter och universitet i Sverige medverkar. Studien stöds av Svenskt Nationellt Nätverk för Kliniska Studier inom obstetrik och gynekologi (SNAKS).

Metod

Swedish Postterm Induction Study, SWEPIS, var en randomiserad kontrollerad studie vid 14 svenska förlossningsenheter utförd under åren 2016-2018. Friska kvinnor med normal graviditet randomiserades vid 41 v till igångsättning samma eller nästa dag eller att vänta och sättas igång vid 42 v om de inte hade fött dessförinnan. Primärt utfall var ett kombinerat mått av perinatal död och neonatal morbiditet såsom låg Apgar score, kramper, hypoxisk ischemisk encephalopati (HIE), hjärnblödning eller mekoniumaspirationssyndrom. Sekundära utfall var: sjuklighet hos kvinnorna, förlossningssätt, kvinnornas upplevelse, barnens hälsa och utveckling upp till 4 års ålder samt hälsoekonomiska effekter.

Resultat: Studien planerades att inkludera 10 000 kvinnor men avslutades i förtid av säkerhetsskäl efter inklusion av 2760 kvinnor när det upptäcktes en signifikant skillnad i det sekundära utfallet perinatal död.

I gruppen som sattes igång vid 41 v fanns inga fall av perinatal död medan det i gruppen som inväntade igångsättning vid 42 v fanns sex fall (fem med intrauterin död och ett med neonatal död) ($p=0.031$). Det var ingen skillnad i det primära sammansatta utfallsmåttet mellan grupperna, 2.4% (33/1381) respektive 2.2% (31/1379) (Relativ Risk [RR] 1.06; 95% konfidens intervall [KI] 0.65-1.73, $p=0.90$). Andelen barn som behövde inläggning på neonatalavdelning och andelen med behandlingskrävande gulsot var högre i 42 v gruppen.

Andelen kejsarsnitt (10.4% mot 10.7%, $p=0.79$) och allvarlig maternell morbiditet skiljde sig inte åt mellan grupperna. Tiden från inläggning till förlossning var 6 timmar längre och tiden i aktiv förlossning en timme kortare för gruppen som sattes igång vid 41 v ($p<0.001$ för båda). Av de kvinnor som randomiserades till igångsättning vid 41 v blev 86% igångsatta medan motsvarande andel i expektansgruppen var 33%.

Slutsats: Även om det inte fanns någon skillnad i det primära utfallsmåttet i denna studie sågs en signifikant högre perinatal dödlighet med den rutin för igångsättning vid överburenhet som idag rekommenderas i Sverige jämfört med att sätta igång förlossningen vid 41 veckor. Resultaten måste tolkas med viss försiktighet eftersom studien avslutades i förtid, men resultaten går i samma riktning som tidigare studier.

Riskerna för mamman påverkades inte dessa av om igångsättning skedde vid 41 eller 42 fulla veckor.

Under 2020 utförde vi en systematisk översikt av litteraturen med en analys av individdata avseende vår huvudsakliga frågeställning, induktion av förlossning vid 41 eller 42 veckor. Tre randomiserade studier med denna frågeställning fanns publicerade och två bidrog med forskningsdata på individnivå, totalt 4 561 kvinnor med data på individnivå. Vårt huvudsakliga utfallsmått var även här en kombination av perinatal död och sjuklighet hos barnen. Vi fann en statistiskt säkerställd lägre andel av kombinationen döda och sjuka barn i gruppen som sattes igång vid 41 veckor jämfört med 42 veckor och detta gällde framför allt förstföderskor (0.4% [10/2,281] versus 1.0% [23/2,280]; RR 0.43 [95% KI 0.21 to 0.91], $p=0.027$, risk differens -57/10,000 [95% KI -106/10,000 to -8/10,000]). Antalet "number needed to treat" (NNT) var 175 (95% KI 94 to 1,267). Vi såg även en statistiskt säkerställd skillnad avseende en lägre andel döda barn och barn i behov av neonatal vård fyra dagar eller längre. Andelen kejsarsnittsförlossningar, stora blödningar eller stora bristningar hos mamman skiljde sig inte mellan grupperna. Färre kvinnor utvecklade preeklampsi i gruppen som sattes igång vid 41 veckor.

Kvinnan upplevelse har utvärderats med validerat frågeformulär 3 mån efter förlossningen, "Childbirth Experience Questionnaire (CEQ 2.0) hos en del av populationen (3 centra) samt med en Visual Analogue Scale (VAS) före utskrivning efter förlossning hos övriga centra. Det var ingen skillnad avseende förlossningsupplevelsen vid induktion vid 41 veckor jämfört med induktion vid 42 veckor. Samtliga kvinnor rapporterade en generellt god förlossningsupplevelse.

Vi har undersökt om det var några skillnader gällande effektivitet, säkerhet och kvinnornas upplevelse mellan oralt misprostol och en transvaginal ballongkateter vid induktion hos kvinnor med omogen cervix. Utmognad av cervix med ballongkateter resulterade i något fler vaginala förlossningar inom 24 timmar efter induktionens start (46.5% [346/744] vs 62.7% [294/469]; justerad RR 0.76 [95% CI 0.64; 0.89]). Inga säkerställda skillnader gällande säkerhetsprofilen för kvinnan eller barnet påvisades. Samtliga kvinnor rapporterade en bra förlossningsupplevelse och det var ingen skillnad mellan grupperna.

Vi har undersökt de hälsoekonomiska aspekterna av att ändra handläggningen till igångsättning vid 41 fulla veckor jämfört med att vänta till 42 veckor. Den totala kostnaden (kostnad för öppenvård, förlossningsvård och eventuell neonatalvård) skiljde sig inte signifikant mellan grupperna. I gruppen som inducerades vid 41 veckor var hälsovinsten större, än i gruppen som inducerades vid 42 veckor, på grund av färre perinatala dödsfall. Kostnaden för ett vunnet kvalitetslevnadsår (QALY) vid igångsättning vid 41 veckor var 6 170 kr, vilket är avsevärt lägre än vad Socialstyrelsen anser vara en hög kostnad och därmed en begränsning för

införandet av metoden. Socialstyrelsens gräns för hög kostnad är ca 500 000 kr/QALY. Vår slutsats är att gravida kvinnor som når 41 veckor bör kunna erbjudas igångsättning av förlossningen.

English summary

Background: Neonatal mortality and morbidity, as well as maternal morbidity increase when the pregnancy lasts more than 40 weeks, and the risks increase further as the pregnancy advances. There is uncertainty about the obstetric management of late term pregnancies. Induction of labour at 41 weeks compared with expectant management and induction of labour at 42 weeks may improve neonatal and maternal outcomes. **Methods:** A multicentre, randomized controlled trial was performed at 14 hospitals in Sweden. Low risk women with an uncomplicated singleton pregnancy were randomised (1:1) by the Swedish Pregnancy Register to induction of labour at 41 weeks (early induction group), or to expectant management until induction of labour at 42 weeks (expectant management group). Primary outcome was a composite neonatal outcome including one or more of the following: stillbirth, neonatal mortality, Apgar score <7 at 5 minutes, pH<7.00 or metabolic acidosis, hypoxic ischaemic encephalopathy, intracranial haemorrhage, convulsions, meconium aspiration syndrome, mechanical ventilation within 72 hours, and/or obstetric brachial plexus injury. Primary analysis was by intention to treat. This trial, the SWEdish Post-term Induction Study (SWEPIS) was registered in Current Controlled Trials, ISRCTN261136529.

Results: The study was stopped early owing to a significantly higher rate of perinatal mortality in the expectant management group. There was no difference in the composite primary perinatal outcome between the induction group 2.4% (33/1381) and expectant management group 2.2% (31/1379) (Relative Risk [RR] 1.06; 95% confidence interval [CI] 0.65 to 1.73, p=0.90). There were no perinatal deaths in the induction group and six perinatal deaths (five stillbirths and one early neonatal death) in the expectant management group (p=0.03). The proportion of caesarean delivery, instrumental vaginal delivery or any major maternal morbidity did not differ between the groups.

In a systematic review and an individual patient data meta-analysis we included three randomized studies comparing induction at 41 weeks and expectant management and induction at 42 weeks, all published since the year 2000: SWEPIS (the SWEdish Post-term Induction Study), covering 2,760 women; a Dutch INDEX study (INDuction or Expectant management) of 1,801 women; and a Turkish study of 600 women. The Swedish and Dutch studies were able to contribute findings at individual level, and the Turkish study was also included in the aggregate appraisal of perinatal death and the proportion of cesarean deliveries. All the women had reached 41 weeks, were healthy and expecting one baby when they participated in the respective studies. In terms of the combination of severe perinatal morbidity and death, 10 (0.4%) were affected in the group induced at 41 weeks and 23 (1.0%) in the 42 week group. The difference between the groups was statistically significant (RR 0.43 [95% CI 0.21 to 0.91], p-value 0.027). There was no difference in the women's state of health after birth between the groups. The proportions of cesarean sections and of instrumental births were also comparable.

There were no differences in childbirth experience according to Childbirth Experience Questionnaire (CEQ 2.0) or overall childbirth experience assessed with a Visual Analogue Scale (VAS) between women randomly assigned to induction of labour at 41 weeks or expectant management and induction of labour at 42 weeks. The women's overall ratings of their childbirth experiences were high.

We evaluated efficacy and safety of induction of labour with use of oral misoprostol (n=744) compared with transvaginal balloon catheter (n=469) for cervical ripening within SWEPIS. Primary efficacy outcome was vaginal delivery within 24 hours. Vaginal delivery within 24 hours was lower with oral misoprostol compared with transvaginal balloon catheter (46.5% [346/744] vs 62.7% [294/469]; adjusted RR 0.76 [95% CI 0.64; 0.89]) (p<0.001).

There were no differences concerning safety outcomes for the women or neonates.

We performed a cost-effectiveness analysis alongside SWEPIS. Primary outcome was costs per gained quality adjusted life year (QALY). The incremental cost-effectiveness ratio for induction of labor compared with expectant management was €623 per QALY which is well below the recommended threshold for being cost-effective.

Conclusions

Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks have medical benefits and is costeffective. Pregnant women whose pregnancies last 41 weeks should be informed about the advantages and disadvantages of induction, and those who then want to be induced should be offered this option.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Norrman E, Petzold M, Gissler M, et al. Cardiovascular disease, obesity, and type 2 diabetes in children born after assisted reproductive technology: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2021;18(9):e1003723.
2. Fagbamigbe AF, Norrman E, Bergh C, Wennerholm UB, Petzold M. Comparison of the performances of survival analysis regression models for analysis of conception modes and risk of type-1 diabetes among 1985-2015 Swedish birth cohort. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253389.
3. Westvik-Johari K, Romundstad LB, Lawlor DA, Bergh C, et al. Separating parental and treatment contributions to perinatal health after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: A cohort study with within-sibship analysis. *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003683.
4. Wikström T, Hagberg H, Jacobsson B, et al. Effect of second-trimester sonographic cervical length on the risk of spontaneous preterm delivery in different risk groups: A prospective observational multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(9):1644-1655.
5. Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AA, et al. Cerebral palsy in ART children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2021;36(8):2358-2370.
6. Nilvér H, Wessberg A, et al. Women's childbirth experiences in the Swedish Post-term Induction Study (SWEPIs): a multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ Open*. 2021;11(4):e042340.
7. Henningsen AA, Gissler M, Rasmussen S, Opdahl S, et al. Corrigendum. Imprinting disorders in children born after ART: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2021;36(7):2071.
8. Alkmark M, Carlsson Y, Wendel SB, Elden H, et al. Efficacy and safety of oral misoprostol vs transvaginal balloon catheter for labor induction: An observational study within the SWEdish Postterm Induction Study (SWEPIs). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(8):1463-1477.
9. Terho AM, Pelkonen S, Opdahl S, Romundstad LB, Bergh C, et al. High birth weight and large-for-gestational-age in singletons born after frozen compared to fresh embryo transfer, by gestational week: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2021;36(4):1083-1092.
10. Selin L, Berg M, Wennerholm UB, Dencker A. Dosage of oxytocin for augmentation of labor and women's childbirth experiences: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(5):971-978.
11. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Fadl H, Lindgren P, Wesström J, Wennerholm UB*, Valentin L*. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG*. 2021 Jan;128(2):195-206.

Disputationer

1. Eva Furunäs: Gravitet hos kvinnor med medfödda hjärtfel (Huvudhandledare Mikael Dellborg). 18 februari 2021.
2. Mårten Alkmark: Management of late term pregnancy (Huvudhandledare Henrik Hagberg). 12 mars 2021.

Pågående doktorandprojekt

Tove Wikström: Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies" (Huvudhandledare Henrik Hagberg).

Huvudman

Hanna Hebelka
hanna.hebelka@vgregion.se

Medarbetare

Kerstin Lagerstrand
Charlotte de Lange
Håkan Boström
Frida Dangardt
Nils Ekwall
Yvonne Simrén
P-A Svensson
Ivan Cetinic

Finansiering

ALF
Frimurare
Barnhusdirektionen
Stiftelsen Samariten

Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non-invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population

Sammanfattning på svenska

Behovet av att karaktärisera levern hos barn med leversjukdom har ökat i takt med att nya behandlingar utvecklas och att vissa sjukdomar ökar hos barn (tex fettinlagringssjukdomar), där invasiv biopsi idag är gold standard. Hos barn, som sövs vid biopsi, tillkommer sövningsrelaterade problem. Med elastografi (ultraljud/MR) kan leverfibros estimeras icke-invasivt genom att mäta leverstelheten. Det är en väletablerad teknik för att värdera leverfibros hos vuxna, dock ej hos barn. För att validera elastografi på barn, och för att kunna implementera tekniken i klinisk rutin, behövs storskaliga prospektiva studier.

Syftet är att validera elastografi (ultraljud och MR) för icke-invasiv leverkaraktärisering hos barn med leversjukdom, fastställa gränsvärden för fibros och att utvärdera om elastografi kan fenotypa (fibros/inflammation/steatos) leversjukdom hos barn. Målet är att implementera elastografi i klinisk rutin och minska de invasiva biopsierna, och därmed också den biopsi-associerade sövningen, som behövs hos barn idag.

Prospektivt, över 5 år, inkluderas leversjuka barn i behov av biopsi (400 barn/50 kontroller). Med ultraljud elastografi erhålles mått som speglar fibros, inflammation och steatos, direkt följt av biopsi i samma område. Elastografimått jämförs med histologi, serologi, ålder och typ av leversjukdom. På en delpopulation kommer dessutom både regionala (ultraljud) och globala (MRI) elastografimått att utföras och jämföras. Om tillförlitliga gränsvärden för fibros kan erhållas med elastografi kan leverfibros diagnostiseras/monitoreras utan biopsi. Om vävnadskaraktäriseringen ytterligare kan förbättras genom att lägga till flera bildbaserade biomarkörer, vilket speglar även steatos och inflammation, är det möjligt att fenotypa sjukdom och därigenom förbättra diagnostik och individualisera behandling utan biopsi. Nyttopotentialen av detta projekt är därför stor, både för individen som socioekonomiskt.

Summary

The goal is to implement the image-based elastography technology in clinical routine for improved diagnostics and surveillance of liver disease in children, to reduce the need of invasive biopsies that require anaesthesia in children. The aim is to validate elastography (ultrasound and MRI) for non-invasive liver characterization in children, establish cut-off values for fibrosis and to evaluate if elastography can distinguish disease (fibrosis/inflammation/steatosis) by including novel biomarkers.

Prospectively, over 5 years, children with liver disease where biopsy is indicated are consecutively included (400 children/50 controls). With ultrasound elastography the stiffness, viscosity and attenuation of the liver is measured (reflecting fibrosis/inflammation/steatosis), followed by a biopsy.

Elastography measures are compared to histology, serological markers, age, sex and type of liver disease. On a sub-sample, both regional (ultrasound) and global (MRI) elastography measures are also compared and related to histology and serological markers.

If cut-off values for fibrosis can be obtained with elastography, liver fibrosis can be monitored without biopsy. If tissue characterization could be further improved by adding multiple image-based biomarkers it is possible to phenotype liver disease, and thereby improve diagnostics and individualize treatment, without invasive biopsies. Hence, this project has great potential to be beneficial for both the individual and socioeconomically

Vetenskaplig rapport

Pågående doktorandprojekt

”Elastografi för detaljerad vävnadskaraktistik av lever på pediatrik population”

Doktorand; Ivan Cetinic.

Huvudman

Charlotte de Lange
charlotte.de.lange@vgregion.se

Medarbetare

Frida Dangardt
Kerstin Lagerstrand
Anna Nyström
Hanna Hebelka
Yvonne Simrén
Jan Sunnegårdh
Britt-Marie Ekman-Joelsson
Håkan Wählander
Annika Öhman
Mats Synnergren
Caroline Berntsson
Åse A.Johnsson

Finansiering

ALF

Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease-Improving the assessment, monitoring and prediction in children

Sammanfattning

Barn med medfödda hjärtfel behöver livslång uppföljning. Flera operationer är ofta nödvändigt där optimal tidpunkt för behandling är osäker. I detta projekt ska barn med hjärklaffsjukdom undersökas före/efter behandling med nya magnetkamera metoder baserat på artificiell intelligens.
-Det kan förbättra kartläggningen av hjärtats funktion/ komplikationer för att bättre förutse rätt tidpunkt för behandling.

Summary

Background

An increasing number of children with complex congenital heart disease (CHD) are today treated and survive into adulthood. They need a lifelong surveillance for cardiovascular complications and an individualized treatment.

In pediatric aortic and pulmonary valve disease, the long-term complications are related to valvular dysfunction with myocardial fibrosis and ventricular dysfunction as a result of longstanding volume or pressure overload. Many patients will need surgery or interventional treatment already in childhood, where the optimal timing of the intervention in different CHD is crucial, as early treatment may prevent irreversible injury to the heart. Moreover, to enable detection of recurrent or new problems early, a long-term diagnostic follow-up is needed where cardiovascular magnetic resonance (CMR) has become important for a serial reproducible assessment of morphology, function and recently, advanced methods for flow and tissue characterization. Still the clinical decision of the perfect timepoint and type of treatment of a child, may be difficult in many cases, and better measures are needed.

This project will investigate children with aortic and pulmonary valve disease treated or untreated longitudinally using established CMR measures. Additional newly developed, promising, highly refined and clinically applicable quantitative imaging biomarkers, based on artificial intelligence will be used as compared to the conventional CMR estimates. We aim to evaluate risk stratification and investigate the hemodynamic and morphological changes before and after interventional or surgical treatment at short and long term.

Clinical importance

If the new refined CMR biomarkers can reveal improved disease characterization, they may reveal feasible in assisting the clinical decision making to optimize timing of intervention and predicting long term complications. This could hereby contribute to individualize the treatment

and improve health in children with CHD. The study may lead to improved patient care and use of socio-economical resources.

Internationellt samarbete

Oslo Universitetsjukhus och UiO Oslo, Oslo Norge i olika projekt

”Datamodellering for sikrere hjertediagnostikk- MR 4D flow simuleingsprojeckt”:

Jan Ludvig Vinningsland, NORCE, Universitetet i Stavanger, projektledare Henrik Holmström, barnkardiolog, Kliniskt ansvarig, medarbetare, Oslo Universitet, Kathrine Rydén Suther, barnkardiolog medarbetare Oslo Universitetsjukhus.

”Imaging complications of Fontan circulation”- enkammar cirkulation MR lever hjärta

Projektledare tillsammans med Thomas Möller, barnkardiolog, Karl Julius Thrane Phd kandidat barnradiologi i projekt (C .de Lange, Huvudhandledare)

University of Sheffield, Sheffield Storbritannien.

”Rib fracture diagnosis in suspected abuse: computed tomography or radiographs -RECEPTOR” samarbete i europeisk multicenterstudie med barnradiolog Amaka Offiah Sheffield University som projektledare.

Nationellt samarbete

Lunds universitet: ”MR diagnostik av barn med som skal opereras med enkammarcirkulation. Projektledare Marcus Carlsson och Petru Liuba”. Samarbete med Frida Dangardt.

Samarbete inom SU

”Uni♥Ped – Lungcirkulationen hos barn med enkammarhjärta - Funktionella undersökningar av hjärta, kärl, lymfa och lever med nya magnetkamerametoder”.

Samarbete med projektledare Frida Dangardt, Barnhjärtcentrum, Jan Sunnegårdh, Britt-Marie Ekman-Joelsson, Mats Synnergren och Annika Öhman på Barnhjärtcentrum samt Kerstin Lagerstrand å MTA och Hanna Hebelka på Radiologi Barn.

” Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non-invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population.”

Projektledare Hanna Hebelka Radiologi barn, Ivan Cetinic som Phd student i samrbete med Yvonne Simrén Radiologi barn och Kerstin Lagerstrand MTA.

”Vävnads och flödesmarkörer med MR hjärta hos vuxna med Fallots tetrad”.

Projektledare, Åse A. Johnson med Caroline Berntsson som PhD student, bäge Radiologi Thorax.

Samarbete med Kerstin Lagerstrand MTA.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Pisesky A, Reichert MJE, et al. Adverse fibrosis remodeling and aortopulmonary collateral flow are associated with poor Fontan outcomes. *Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):134.
2. Quattrone A, Lie OH, Nestaas E, de Lange C, Try K, Lindberg HL, Skulstad H, Erikssen G, Edvardsen T, Haugaa K, Estensen ME. Long-term follow-up and sex differences in adults operated for tetralogy of Fallot. *Open Heart*. 2021;8(2):e001738.
3. de Lange C, Quattrone A, Try K, et al. Is experienced pregnancy in women with repaired tetralogy of Fallot related to diffuse myocardial fibrosis? *Int J Cardiol*. 2021;344:95-102.
4. Perucca G, de Lange C, Franchi-Abella S, Napolitano M, et al. Current state of radiological follow-up in Fontan associated liver disease in Europe: an ESPR survey demonstrates the need for a consensus protocol. *Pediatr Radiol*. 2021;51(13):2607-2610.
5. Perucca G, de Lange C, Franchi-Abella S, Napolitano M, et al. Surveillance of Fontan associated liver disease: current standards and a proposal from the ESPR Abdominal Task Force. *Pediatr Radiol*. 2021;51(13):2607-2610.
6. Thrane KJ, Ording Müller LS, et al. Spectrum of Fontan associated liver disease assessed by MRI and US in young adolescents. *Abdominal radiology NY* 2021;46(7):3205-3216.

7. Spijkers S, Littooi AS, Kwee TC, et al. Whole-body MRI versus an [18 F] FDG-PET/CT-based reference standard for early response assessment and restaging of paediatric Hodgkin's lymphoma: a prospective multicentre study. *Eur Radiol*. 2021 May 22.

Finansiärer

ALF (15, 21, 25, 29, 33, 37, 39, 43, 51, 55, 59, 61, 65, 69, 75, 79, 83, 87, 91, 101, 105, 111, 119, 121, 125, 127, 131, 135, 143, 147, 149, 159, 165, 169, 171, 175, 179, 183, 187, 191, 199, 205, 209, 213, 215)
AnnMari och Per Ahlqvists Stiftelse (105, 131, 135, 145, 147, 159)
Barncancerfonden (33, 37, 41, 43, 55)
Barndiabetesfonden (51, 105, 111, 125)
Bayer AB (203)
Bertil och Berit Adströms forskningsstiftelse (99)
BioCARE (187)
Brottsoffermyndigheten (153)
Bröstcancerföreningen (183)
Cancerfonden (171, 175, 183, 187)
CSL Behring AB (203)
Diabetesfonden (111, 189)
Drottning Silvias Jubileumsfond (75, 101, 79)
Elin & Carl Linders Fond (75)
EU-Horizon 2020 (199)
Fond WeCanCureCancer (187)
Forte (47, 153)
FoU Angereds närsjukhus (145)
FoU Västra Götaland (21, 33, 69, 91, 99, 101, 105, 111, 117, 121, 145, 175, 189, 191, 29, 47, 61, 93, 127, 149, 179, 183, 187, 195, 203, 209)
Frimurare Barnhusdirektionen (83, 99, 105, 199, 213)
Futurum, region Jönköping (91)
Föreningen Margaretahemmet (155, 149, 147), 157)
Göteborgs Läkaresällskap (15, 25, 75, 91, 99, 105, 101, 111, 169, 175, 187, 191, 199, 203)
Health Technology Assessment (HTA) (209)
Hjärnfonden (199), 191)
Hjärt-Lungfonden (61, 25), 39, 59, 65, 69, 127, 47, 55, 105)
Hjärtebarnsfonden (47, 61, 95)
HKH Kronprinsessan Lovisas förening för barnsjukvård (75, 79)
Högskolan Väst (95)
Inga-Britt och Arne Lundbergs forskningsstiftelse (91, 101, 105, 125)
Inger Hultman med flera fond (189, 111)
Innovationsfonden VGR (115)
International Starting (37)
Jane och Dan Olssons Stiftelse för Vetenskapliga ändamål (61, 169, 183, 191)
Jeanssons stiftelser (191)
Jerringfonden (75, 79)
Juntendo University School of Medicine (199)
Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse (169, 195)
Kraftstaden (95)
Kristina Stenborgs Stiftelse (75)
Kurt och Ingrid Dahréns stiftelse (131)
Lilla Barnets Fond (21, 199)
Linnéa & Josef Carlssons Stiftelse (149, 75, 147, 157)
Majblommans forskningsbidrag (153, 75, 79)
Marianne och Marcus Wallenbergs Stiftelse (105)
Mary Béves Stiftelse för Barncancerforskning (43)
Mats Klebergs Stiftelse (61)
Muskelfonden (159)
Märta Lundqvist Stiftelse (191)
Märtha och Gustaf Ågrens Stiftelse (145)
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (175)
National Institutes of Health (NIH) (175, 205)
NordForsk (165)
Nordic Cancer Union (187)
Nordic Trial Alliance (41)
Norges Forskningsråd (205)
Norrbacka- Eugeniastiftelsen (75, 149)
Octapharma Nordic AB (203)
Odd Fellow (55, 111)
RBU:s forskningsstiftelse (75, 149)
Regents of the University of Michigan (179)
Reumatikerförbundet (105)
Sahlgrenska Academy Grant (37)
Sjukhusen i Väster (145)
Sjöbergsstiftelsen (187)
South Africa - Sweden University Forum (95)

Finansiärer

Stiftelsen Allmänna Barnhuset (153)

Stiftelsen Assar Gabrielssons Fond
(37, 187, 183)

**Stiftelsen Astma- & Allergiförbundets
Forskningsfond** (127)

Stiftelsen Axel Tielmans Minnesfond
(79)

Stiftelsen Cancera (171)

**Stiftelsen Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus forskningsfond**
(15, 21, 25, 61, 99, 101, 111, 135,
147, 153, 157, 125)

Stiftelsen Elsa och Gustav Lindhs fond
(203)

Stiftelsen för njursjuka (99)

**Stiftelsen Gunvor och Ivan Svenssons
stiftelse till minne av deras son Ivan**
(37)

Stiftelsen Handlanden (171)

**Stiftelsen Handlanden Hjalmar
Svenssons forskningsfond** (165,
169, 171, 175, 209)

**Stiftelsen Marcus och Amalia
Wallenbergs minnesfond** (161)

**Stiftelsen Mary von Sydows, född Wijk,
donationsfond** (75, 79, 101, 179,
199, 209)

Stiftelsen Olle Engkvist Byggmästare
(199)

**Stiftelsen Petter Silfverskiölds
Minnesfond** (79, 75)

**Stiftelsen Professor Lars- Erik Gelins
Minnesfond** (61, 99)

Stiftelsen Samariten (21, 213)

Stiftelsen Sigurd och Elsa Goljes Minne
(179, 199, 203)

Stiftelsen Sunnerdahls Handikappfond
(149)

**Stiftelsen Wilhelm och Martina
Lundgrens Vetenskapsfond** (75, 83,
179, 199, 203)

**Stiftelsen Wilhelm och Martina
Lundgrens Vetenskapsfond** (171)

STINT (191)

Svenska diabetesstiftelsen (51, 111)

Svenska folkfonden (135)

Svenska Läkaresällskapet (51, 119,
175, 21, 37, 191)

**Svenska Sällskapet för Medicinsk
Forskning** (119, 105, 191)

Triolab AB (203)

Vera och Hans Albrechtson stiftelse
(91)

Vetenskapsrådet (15, 21, 29, 39, 47,
119, 143, 169, 195, 105, 161, 189,
191, 199, 205)

Vinnova (101, 111)

Vår kamp mot cancer (187)

**Wallenberg Centre for Molecular and
Translational Medicine** (37)

Ågrenska Stiftelsen (75)

Åhlén stiftelsen (199)

Medarbetare

A.Johnsson, Åse (215)
Abrahamsson, Jonas (43)
Abrahamsson, Kate (83, 79)
Abrahamsson, Katarina (33)
Acuna Mora, Mariela (47)
Adams Waldorf, Kristina (205)
Adlerberth, Ingegerd (21)
Adolfsson, Peter (111)
Ahlin, Jenny (93)
Akouri, Randa (169)
Alberg, Lars (159, 163)
Albertsson Wikland, Kerstin (21)
Albertsson, Per (171)
Alenius Dahlkvist, Jenny (69)
Alfonzo, Emilia (171)
Alkmark, Mårten (199)
Allahyari, Pari (69)
Allén, Maria (55)
Allvin, Kerstin (91, 101)
Alm, Bernt (127)
AlSayed, Alzahraa (29)
Anderson-Gäre, Boel (107)
Andersson, Björn (87)
Andersson, Malin (25, 191)
Andersson, Ola (179)
Andersson, Göran (125)
Andiné, Peter (39)
Ankarberg-Lindgren, Carina (87,101)
Ankardal, Maud (175)
Antje Johansmeyer, Ellis (195)
Ascher, Henry (145)
Askljung, Berit (149)
Atkinson, Mark (111)
Axberg, Ulf (153)

Baghaei, Fariba (65)
Barman, Malin (29, 205)
Barrenäs, Marie-Louise (87)
Bay, Annika (95)
Begley, Cecily (189)
Bemark, Mats (33, 43)
Berg, Stefan (107)
Bergdahl, Ebba (51, 111)
Bergh, Christina (41, 183, 209)
Berghammer, Malin (115)
Berglund, Martin (105)
Bergman, Lina (25, 179)
Bergman, Gunnar (59)
Bergqvist, Lena (149)
Bergström, Göran (39)

Bernson, Elin (187)
Berntsson, Caroline (215)
Berntsson, Lillemor (107)
Biaioletto, Gustaf (205)
Bidarian-Moniri, Armin (195)
Birgisdottir- Satejeff, Rebekka (195)
Bjurulf, Björn (147, 157)
Björgvinsdottir, Adalbjörg (203)
Björk, Anna (101)
Björklund, Erik (25)
Björkman, Kristoffer (135, 163)
Blennow, Kaj (191)
Blomberg, Marie (179)
Blomqvist, Lennart (183, 203)
Bontell, Thomas (41)
Borg, Helena (83)
Boström, Håkan (213)
Boström, Petra (157)
Boustedt, Katarina (101)
Bramsved, Rebecka (39)
Brandström, Per (51, 83)
Bratt, Ewa-Lena (61)
Brink, Eva (95)
Brismar Wendel, Sophia (179, 209)
Broberg, Anders (153)
Brorsson, Anna-Lena (47)
Bräutigam, Matilda (79)
Bucher, Valentina (191)
Bullinger, Monika (79)
Buratti, Sandra (61)
Burstrom, Åsa (47, 95)
Bygdell, Maria (39)
Byström, Linda (69)
Bäckstrand, Jakob (83)
Böhmer, Jens (61)

Campbell, Jennifer (183)
Carbonnier, Ebba (101)
Carén, Helena (41)
Carlberg, Niclas (191, 203)
Carlsson, Therese (187)
Carlsson, Annelie (111)
Carlsson, Ylva (179, 199, 205)
Céлинд, Jimmy (39)
Cetic, Ivan (213)
Chaplin, John (29, 95)
Chaudry, Malhia (187)
Christersen, Christina (47)
Cluver, Catherine (191)
Cobo, Teresa (205)

Medarbetare

D Robinson, Paul (117)
Dahlgren, Jovanna (91, 147, 125)
Dahm-Kähler, Pernilla (187, 169)
Dalén, Magnus (61)
Dangardt, Frida (21, 39, 55, 69, 99, 111, 213, 215)
Dangel, Joanna (59)
Darelius, Anna (183, 187)
Darin, Niklas (147, 157, 163)
De Lange, Charlotte (51, 213)
Dellenmark Blom, Michaela (75, 83)
Dellenmark-Blom, Maria (101)
Dencker, Anna (189)
Dingemann, Carmen (79)
Dingemann, Jens (79)
Domellöf, Magnus (179)

E Chaplin, John (79)
Eide Swolin, Diana (111)
Einarsson, Snorri (165)
Ejnell, Hasse (195)
Ek, Joakim (191)
Ek, Torben (33, 43)
Ekman-Joelsson, Britt-Marie (51, 215)
Ekström Bergström, Anette (95)
Ekström, Anne-Berit (163)
Ekwall, Olov (55, 107)
Ekwall, Nils (213)
Elam, Mikael (155)
Elden, Helen (179, 191, 209)
Elfvín, Anders (25, 51, 59, 87, 125)
Englund-Ögge, Christopher, Linda (205)
Englund-Ögge, Linda (179)
Engstrand Lilja, Helene (79)
Enskog, Anders (169)
Eriksson, Anna (39)
Escudero, Carlos (191)

Fadl, Helena (179, 209)
Fadl, Shalan (47, 61)
Fagevik-Olsén, Monika (195)
Fast, Karin (101)
Fasth, Anders (33, 51, 93)
Feldthusen, Caroline (195)
Fernell, Elisabeth (131)
Fernlund, Eva (47, 69)
Fernqvist, Anja (39)
Fistouris, Johan (165, 183)
Fjeldseth-Sager, Sophie (51)

Fogelstrand, Linda (33)
Folatre, Jose (25)
Fors, Hans (91, 101)
Forsander, Gun (51, 125)
Forslund, Maria (187)
Fovaeus, Hannah (15)
Freyr Gudnason, Janus (61)
Fricke, Katrin (59)
Friman, Vanda (93, 107)
Fritz, Tomas (205)
Furenäs, Eva (95)
Fyhr, Ing-Marie (29)

Galazka, Martyna (143)
Gatzinsky, Vladimir (75, 79)
Gatzinsky, Cathrine (83)
Gejervall, Ann-Louise (165)
Gelander, Lars (87)
GH Malmsten, Ulf (175)
Gillberg, Carina (131)
Gillberg, Christopher (131, 149)
Ginström Ernstad, Erica (165)
Glantz, Anna (195)
Goksör, Emma (47, 127)
Goldkuhl, Lisa (189)
Golubinskaya, Veronika (29)
Goselink, Rianne (157)
Gronowitz, Eva (101)
Groth, Klaus (169)
Grzyb, Agnieszka (59)
Grönlund, Marita (101)
Gudmundsdóttir, Judith (105)
Gutke, Annelie (195)
Gyhagen, Maria (175, 183)
Gyllencreutz Castelheim, Albert (25)
Gyllensten, Hanna (189)
Gyllensvärd, Johan (21)

Hagberg, Henrik (191, 195, 209)
Hagman, Anna (203)
Hajir, Mohamad (95)
Hallböök, Tove (135, 155, 157)
Hallhagen, Stefan (25, 65)
Hallingström, Maria (205)
Hannah Quitmann, Julia (79)
Hannelius, Ulf (111)
Hanséus, Katarina (47, 61)
Hansson, Sverker (51, 99, 125)
Hanås, Ragnar (111)
Hastie, Roxanne (191)

Medarbetare

Hattersley, Andrew (111)
Hebelka, Hanna (21, 51, 215)
Heggstad, Norvald (145)
Heimann, Mikael (161)
Hellgren, Kerstin (145)
Hellgren, Margareta (183)
Hellström, Ann (21, 29)
Hellström, Mats (169)
Hellström, William (29)
Hennings, Viktoria (105)
Henningsson, Maria (43)
Hentz, Elisabet (21)
Herberg, Ulrike (59)
Herlitz, Johan (15)
Hermansson, Jonas (145)
Hesse, Camilla (25)
Hesselman, Susanne (191)
Higgins, Thomas (65)
Hjärpe, Anders (25)
Hognert, Helena (175)
Holmdahl, Gundela (83)
Holmen, Johan (25)
Holmer, Emil (161)
Holmgren, Anton (87)
Holmqvist, Eva (149)
Holmström, Britta (33)
Holter, Herborg (165)
Hällström, Mikaela (47)

Ibrahim, Mohamed (37)
Ibrahim, Raghdha (37)
Idahl, Annika (183)
Iloson, Carina (187)
Isacson, Jerker (33)
Ivers, Felix (205)

Jacobsson, Bo (21, 29, 179)
Jacobsson, Stefan (33)
Jangsten, Elisabeth (95, 189)
Jar-Allah, Tagrid (175)
Jarfelt, Marianne (43)
Javidgonbadi, Davood (69)
Jenholt Nolbris, Margaretha (95)
Jennions, Elizabeth (135)
Jennische, Eva (75)
Jeppsson, Anders (25, 65, 203)
Jepsen, Caroline (43)
Joas, Erik (39)
Jobe, William (95)
Joelsson Ekman, Britt-Marie (43)

Johansson Gudjonsdottir, Margret (21)
Johansson, Joy (195)
Johansson, Mia (171)
Johansson, Niklas (121)
Johansson, Bengt (47)
Jonsdotter, Andrea (199)
Jonsson, Ulrica (149)
Josefsson, Magdalena (91)
Josefsson, Mats (33)
Juodakis, Julius (205)
Järholm, Kajsa (101)
Jönsson, Linus (75, 79)

Kacerovský, Marian (205)
Karin Wikström, Anna (191)
Karlsson, Lene (33)
Karlsson, Veronika (187)
Karlsson, Anna (107)
Karlsson, Christin (37)
Karlsson, Göran (111)
Karlsson, Lena (51, 83)
Karlsson, Niclas (187)
Karlsson, Ove (203)
Kassa, Ann-Marie (79)
Kazamia, Poppy (59)
Kazamia, Poppy (47)
Keski-Nisula, Juho (15)
Kimber, Eva (163)
Kindblom, Jenny (51)
Kjellby-Wendt, Gunilla (195)
Kjellmer, Ingemar (145)
Kluge, Linda (165)
Korsgren, Olle (111)
Krishnan, Usha (79)
Kristjánsdóttir, Björg (187)
Kriström, Berit (87)
Krokmark, Anna-Karin (159, 163)
Kupka, Ellen (191)
Kuusela, Pihla (199)
Kvarnström, Niclas (169)
Kvernebo Sunnergren, Kjersti (91, 101)
Källén, Karin (145, 165)
Käppi, Timo (121)

Ladfors, Lars (209)
Lagerstrand, Kerstin (69, 99, 213, 215)
Langenskiöld, Cecilia (33, 43)

Medarbetare

Lannemyr, Lukas (25)
Lannering, Katarina (21, 59)
Larsudd-Kåverud, Jennie (175)
Latif Ali, Mustafa (61)
Leach, Susannah (39)
Lehto, Lena (125)
Lemarquis, Andri (107)
Lennartsson, Freda (127)
Lennerling, Annette (47)
Leó Lemarquis, Andri (105)
Lernmark, Åke (111)
Leverin, Anna-Lena (199)
Ley, David (29)
Lilja, Lina (39)
Lindahl, Göran (189)
Lindberg, Christopher (159)
Lindén, Karolina (59, 179, 189, 191, 195)
Lindén, Halmstad, Magnus (99)
Linder, Anna (187)
Lindfors, Anna (171)
Lindgren, Susanne (105)
Lindh, Ingela (39, 175)
Lindqvist, Pelle (203)
Lindroos, Linnéa (179)
Lindroth, Tomas (47)
Lingman-Framme, Jenny (105, 107)
Linnér, Ann-Charlotte (195)
Linnér, Tina (83)
Liuba, Petru (59)
Ljung Sass, Diana (43)
Ludvigsson, Johnny (111)
Lundberg, Elena (87)
Lundberg, Lisa (39)
Lundberg, Vanja (105)
Lundgren, Ingela (195)
Lundin, Kersti (165)
Lundqvist, Christina (105)
Lundälv, Mats (161)
Ly, Helena (91, 101)
Lycke, Maria (171, 187)
Lyckå, Auste (125)
Löfgren, Maja (41)
Löfqvist, Chatarina (29)

M Gustafsson, Per (117)
M Ure, Benno (79)
Magarakis, Leonidas (183)
Magnusson, Per (111, 125)
Magnusson, Amanda (21, 125)

Magnusson, Åsa (165)
Malchau-Lauesgaard, Jacob (187)
Mallard, Carina (29)
Malmgren, Kristina (147, 157)
Malmodin, Daniel (111)
Malmquist, Marianne (121)
Malmsten, Cecilia (171)
Mandalenakis, Zacharias (15)
Manhem, Stina (55)
Marcus, Claude (111)
Maršál, Karel (145)
Martikainen, Jari (39)
Mateoiu, Constantina "Claudia" (171, 187)
Matsson, Erik (33)
Mellander, Mats (21)
Mellgren, Karin (33, 55)
Mellström, Elisabeth (37)
Micallef, Peter (187)
Michael, Eva (135, 163)
Modzelewska, Dominika (205)
Molander, Ulla (175)
Molin, Mattias (175, 209)
Moons, Philip (47)
Mosiello, Giovanni (75)
Mottahedin, Amin (199, 205)
Myhre, Ronny (205)
Mårild, Karl (39)
Mårild, Staffan (39)
Möllborg, Per (127)
Mölne, Johan (169)

Nagy, Edit (47)
Nair, Syam (199)
Naurin, Elin (179, 195)
Nierop, Andreas (87)
Niklasson, Aimon (87)
Nikolajsen, Tom (43)
Nilsson, Boris (25, 65)
Nilsson, Christina (189)
Nilsson, Daniel (147)
Nilsson, Ida (175)
Nilsson, Staffan (101, 115, 179)
Nilsson, Krister (65)
Nilvér, Helena (195)
Nordborg, Claes (41)
Nordenström, Josefin (83)
Nordenström, Kajsa (21)
Nordqvist, Mahsa (179, 205)
Nordström, Sara (159)

Medarbetare

Norjavaara, Ensio (91)
Norrmann, Emma (165)
NoSPeR, Medlemmar (107)
Novak, Daniel (125)
Nwaru, Bright (39)
Nyeboe, Patricia (179, 205)
Nyman, Viola (189)
Nyström, Anna (215)
Nyström Eek, Meta (149)

Odermarsky, Mishal (55)
Ogle, Graham (111)
Ohlsson, Claes (39)
Ojala, Tiina (15)
Olausson, Torbjörn (33)
Olbers, Torsten (101)
Olofsson, Cecilia (61)
Olsson Widjaja, Amanda (187)
Olsson, Ingrid (145, 147, 157)
Oras, Jonatan (25, 191)
Óskarsdóttir, Sólveig (107)
Othman, Jwan (175)
Ozanne, Annelie (145)

Palmer, Magnus (171)
Palmqvist, Charlotte (171)
Palmqvist, Lars (33)
Papadopoulou Verena, Eleni (205)
Parasyri, Maria (157)
Park, Hannah (165)
Pedersen, Anders (111)
Pedroletti, Corinne (175)
Pegenius, Göran (155)
Pehrsson, Nils-Gunnar (209)
Pernbro (Söderlund), Fredrik (25)
Persson, Johanna (15)
Pettersson, Rolf (127)
Pietsch, Torsten (41)
Pinkava, Mirka (33)
Pivodic, Aldina (59)
Polte, Christina (61)
Premberg, Åsa (189)
Prövningsenhet, Medarbetare (39)
Pujol-Calderón, Fani (37)
Pundzuite-Lyckå, Auste (111)
Puttonen, Henri (29)
Påhlman, Magnus (149)
Pålsson, Mathias (175, 183, 187)

R Nilsson, Stefan (161)

Raaijmakers, Renske (59)
Raducovic, Vladimir (25)
Rahmqvist, Ida (37)
Rawshani, Araz (15)
Redfors, Staffan (83)
Rehn, Eva (145)
Reichenberg, Monica (161)
Reilly, Colin (135, 145, 147)
Reinholdson, Jesper (147)
Rejnö-Habte Selassie, Gunilla (147)
Remneberg Carlbom, Pia (25)
Revelj, Maria (203)
Rezanova, Julia (157)
Richter, Johan (107)
Ricksten, Sven-Erik (15, 25, 111)
Ringqvist, Anna-Karin (189)
Rocha Ferreira, Eridan (199)
Rodriguez Alfonzo, Emilia (175)
Romlin, Birgitta (15, 65)
Ronge, Eric (33)
Rosenblad Lund, Therese (99)
Rosengren, Annika (39)
Roswall, Josefine (101)
Rupröder, Rebecca (93)
Ryberg, Carmen (61)
Rydborg, Annika (47, 59, 61)
Rydellius, Johanna (175)
Rydenhag, Bertil (147)
Rydenman, Karin (93, 107)

Saarijärvi, Markus (47)
Sabel, Magnus (41)
Saket, Zoha (165)
Saltvedt, Sissel (209)
Samuelsson, Jenny (161)
Sánchez Galán, Alba (79)
Sand, Anna (179)
Sandberg, Kajsa (175)
Sandberg, Mats (199)
Sandin, Anders (75)
Sandström, Göran (25)
Sandström, Anna (191)
Sangskär, Heléne (179)
Sargisian, Nona (165)
Savvidou, Antri (157)
Savvidou, Andri (135)
Schaufelberger, Maria (69)
Schepke, Elizabeth (41)
Schröder-Håkansson, Anna (33, 43)
Schubert, Elke (107)

Medarbetare

Schumacher, Sara (187)
Seale, Anna (59)
Selin, Ann-Charlotte (189)
Sengpiel, Verena (191, 195, 209)
Serenius, Fredrik (145)
Sigurdsson, Vignir (121)
Sillén, Ulla (75, 83)
Simrén, Yvonne (213, 215)
Sindelar, Richard (59)
Sjöberg, Agneta (87)
Sjöberg, Gunnar (69)
Sjöbom, Ulrika (29)
Sjögren, Lovisa (39, 101)
Skallsjö, Gabriel (25)
Skog, Oskar (111)
Skogastierna, Carin (21, 125)
Skogastierna, Carin (125)
Skogby, Sandra (47)
Skyvell-Nilsson, Maria (95)
Slater, Graham (79)
Sofou, Kalliopi (135, 147, 157, 163)
Solé Navais, Pol (205)
Soyer, Tutky (79)
Sparud Lundin, Carina (47, 107)
Sporrong, Tommy (203)
Stadelmann, Caroline (165, 183)
Stenmarker, Margaretha (33)
Stenqvist, Josefine (187)
Stenström-Bohlin, Katja (171, 175)
Stephansson, Olof (209)
Stibrant Sunnerhagen, Katharina (149)
Stokland, Eira (99)
Strandell, Annika (165, 187, 203)
Strander, Björn (175)
Stranik Panagiotis, Jaroslav (205)
Strömberg Celind, Frida (127)
Strömberg, Bo (145)
Strömvall Larsson, Eva (61, 65)
Studahl, Marie (21)
Study Group, Nordic (107)
Sundberg, Frida (51, 111)
Sundfeldt, Karin (183)
Sunnegårdh, Jan (47, 51, 55, 215)
Svanborg, Lund, Catharina (99)
Svanvik, Teresia (191)
Svedin, Pernilla (199)
Svedlund, Anna (21, 125)
Svenninghed, Ulrika (75, 79)
Svensson, Mikael (209)
Svensson, P-A (213)
Swolin-Eide, Diana (21, 87, 115, 147)
Synnergren, Mats (15, 25, 51, 55, 61, 65, 215)
Szakacs, Attila (135)
Szymanski, Konrad (75)
Sävman, Karin (199)
Söderberg, Björn (61)
Telemo, Esbjörn (105)
Ternesten-Hasseus, Ewa (47)
Tessin, Ingemar (21)
Thordarson, Thordur (21)
Thordstein, Magnus (147, 155)
Thorell, Anna (29)
Thorgeirsdottir, Lilja (191)
Thorlacius, Elin (15, 25)
Þórunn Þorgeirsdóttir, Lilja (179)
Thurin-Kjellberg, Ann (165)
Thörn, Karolina (105)
Tidblad, Anders (87)
Tisell, Magnus (41)
Tistad, Malin (189)
Tong, Stephen (191)
Toorell, Hanna (199)
Trollfors, Birger (21)
Trzebiatowska-Krzynska, Aleksandra (47)
Tulinius, Már (135, 159)
Tulzer, Gerald (59)
Tulzer, Andreas (59)
Ulfvenborg, Benjamin (187)
Ullman, Michael (195)
Uvebrant, Paul (147, 149)
Uvnäs Moberg, Kerstin (189)
van Veen, Teelkien (191)
Vasileiadou, Styliana (127)
Vatish, Manu (191)
Veje, Malin (179)
Viggedal, Gerd (147, 155)
Vistnes, Maria (15)
Vu Minh, Magdalena (75)
Wahlgren, Lisa (159, 163)
Walker, Susan (191)
Wallin, Gunnar (189)
Wallin, Lena (131)
Walsh, Alexandra (33)
Wang, Xiaoyang (199)

Medarbetare

Weichbrodt, Johanna (163)
Weijdegård, Birgitta (187)
Wekell, Per (93, 107)
Wennergren, Göran (209)
Wennerholm, Ulla-Britt (41, 165, 189, 195, 199)
Wentz, Elisabet (101)
Wersäll, Johan (111)
Wessberg, Anna (195, 199)
Wesström, Jan (209)
Westerlund, Emil (135)
Westphal, Susanne (51)
Wide, Peter (75)
Wiezell, Erik (61)
Wiik, Johanna (179)
Wijk, Helle (189)
Wikman, Agneta (25)
Wikström, Anna-Karin (179, 209)
Wikström, Tove (199)
Witt, Stefanie (79)
Wold, Agnes (21)
Wåhländer, Håkan (15, 25, 55, 61, 215)
Wälinder Österberg, Anna (69)

Ytterberg, Karin (205)

Zahirovic, Fikret (205)
Zaigham, Mehreen (179)
Zelano, Johan (145)
Zendejas- Mummert, Benjamin (79)
Zetterberg, Henrik (111, 191)
Zhu, Changlian (199)
Zuhlke, Liesl (47)

Åberg, Nils (127)
Ådén, Ulrika (179)
Åkervall, Sigvard (175)
Åkesson, Åsa (171, 175)
Åsberg-Johnels, Jakob (143)

Öhman, Annika (51, 59, 215)
Örnö Ax, Sofie (75, 79)
Österbrand, Martin (91)
Östgaard, Hans-Christian (195)

