

# Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2020

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



GÖTEBORGS UNIVERSITET



VÄSTRA  
GÖTALANDSREGIONEN  
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

*Omslagsbild*

Rebecka Lagercrantz (född 1972). Omfamning. Skulptur i terrakotta.

Rebecka Lagercrantz är barnläkare och konstnär. Hon är verksam i Stockholm.

## Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2020

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

Obstetrik, gynekologi och reproduktionsmedicin respektive Drottning Silvias barnsjukhus bildar tillsammans Område 1 inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. På Sahlgrenska Akademien motsvaras detta huvudsakligen av Sektionen för kvinnors och barns hälsa vid Institutionen för Kliniska Vetenskaper. I snart två decennier redovisar Området och Sektionen årligen gemensamt aktuell forskning i en särskild forskningskatalog som i denna årgång omfattar publikationer utgivna under 2020. Syftet med forskningsboksletet är att samla information om forskningsprojekt som bedrivs så att de som arbetar vid sjukhuset, Västra Götalandsregionen och vid Sahlgrenska Akademien, samt 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 och utveckling.

Som framgår av redovisningen bedrivs klinisk forskning av skiftande slag. Området bedriver stora internationella och nationella prövningar för att utvärdera nya behandlingar av alltifrån folksjukdomar till ovanliga diagnoser. I prövningsenheten Pediatric Clinical Research Center (PCRC) har vi en god infrastruktur för stöttning vid större kliniska prövningar. Vi har vidare flera nationella kvalitetsregister som leds av våra medarbetare och bistår vid öppna jämförelser. Området fortsätter ha utmaningar vad gäller resursutnyttjande, vilket sätter prov på forskning och kvalitetssäkring. Insjuknande i Covid 19 under graviditet har visat sig medför en ökad risk för förtidsbörd. Trots att barn klarat sig relativt oskadda från COVID19, har de visat sig kunna drabbas av specifika tillstånd. Ett sådant är hyperinflammationstillstånd med hjärtpåverkan (så kallat MISC) månader efter virosen, vilket har lett till att flera olika specialiteter fördjupat sitt forskningssamarbete för att optimera behandlingen.

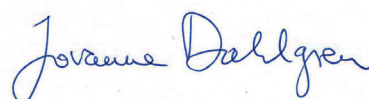
Nya utmaningar kräver i än högre grad samverkan mellan sjukvård och akademi. Här har vi möjlighet till ständigt nytänkande, att med skärpa omdana vårdprocesser och likväl öka patientsäkerhet samt patientnöjdhet. Vår övertygelse är att vetenskapligt grundad kunskap leder till större patientnytta genom att den målmedvetet integreras i vårdvardagen för att bidra till mer evidensbaserade vårdprocesser.

Kvinnosjukvård & Drottning  
Silvias barn och ungdomssjukhus

Sektionen för kvinnors  
och barns hälsa



Ian Milsom  
Områdeschef



Jovanna Dahlgren  
Sektionschef

I samarbete med professor Paul Uvebrant och Göran Wennergren.



# Klinisk forskning 2020, Innehåll

## Licentiat, disputerade och nya docenter, lektorer, nya professorer

Disputerade 2020	13
Nyutnämnda docenter 2020	13
Nyutnämnda professorer 2020	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. Överlevnadstrender, riskfaktorer och utfall prediktion vid medfödda hjärtfel	17

*Kristina Bry*

Role of neonatal pulmonary inflammation, of microbiota, and of the fucosyltransferase-2 (FUT-2) gene in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia	19
--	----

*Anders Elfvin*

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

*Karin Sävman*

Hur påverkas den omogna hjärnan av inflammation – innan och efter födelsen?	25
---	----

## Barncancercentrum

*Jonas Abrahamsson*

I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och cytostatika- terapi samt reducera biverkningar vid akut barnleukemi	29
II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat efter stamcellstransplantation hos barn	31

*Martin Dalin*

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer	33
---	----

*Jenny Kindblom*

Epidemiologiska studier av BMI under uppväxten och risken för sjukdomar och död i vuxen ålder	35
---	----

*Birgitta Lannering*

The role of epigenetics in the diagnosis and monitoring of treatment response in pediatric brain tumors	37
---	----

*Karin Mellgren*

Nya behandlingsmetoder vid Non Hodgkinlymfom och stamcellstransplantation hos barn och ungdomar med syfte att förbättra överlevnad och minska behandlingsrelaterade sena biverkningar	39
---	----

I. Utveckling av nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkinlymfom	39
II. Immunförsvarets betydelse för förekomst av posttransplantationslymfom efter hjärttransplantation	39
III. Studier av immunologisk rekonstitution efter stamcellstransplantation och efter behandling av cancer hos barn.	40
IV. Studier av olika organsystem efter allogen stamcellstransplantation och behandling för cancer	40

## **Barnhjärtcentrum**

### *Ewa-Lena Bratt*

1. Utvärdering av ett strukturerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd vid övergången till vuxenlivet - STEPSTONES (Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions)	43
2. Faktorer av betydelse för kontinuerlig uppföljning av unga med långvariga sjukdomstillstånd. Adole7C- projektet (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions)	43

### *Mats Mellander*

1. Sen upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda. En nationell populationsbaserad studie	45
2. Tidigare upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda genom mätning av perifert perfusionsindex	45
3. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenos	45
4. Resultat av varierande indikationer för kirurgisk ductuslutning hos extremt underburna barn. En jämförelse mellan två universitetssjukhus i Sverige	46

### *Birgitta Romlin*

Mätning av koagulation och trombocyt funktion under barnhjärtkirurgi	47
--	----

### *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	49
II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation	50
III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	50

### *Håkan Wåhlander*

I. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel	53
II. Natriuretiska peptider och hjärtminutvolymsmätning för värdering av hemodynamisk påverkan efter hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin på barn	54
III. Hjärttransplantation på barn – En långtidsuppföljning	54

### *Ingegerd Östman-Smith*

Improved detection and treatment of heart disease in childhood	57
I. Early diagnosis of life-threatening congenital heart disease	57
II. Heart muscle disorders	58
III. Creation of a Swedish National Registry for Paediatric Cardiomyopathies	61
IV. Evaluation of the ECG-risk score in the screening of athletes	61
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	62

## Kirurgi barn

*Kate Abrahamsson*

I. Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbräck	65
II. Kliniska studier av esofagusatresi	66
II. A. Lung- och matstrupsfunktion hos barn och vuxna opererade för esofagusatresi – riskfaktorer, prognos och standardisering av uppföljning	66
II. B. Livskvalitet, och coping hos barn och ungdomar födda med esofagusatresi	67
II. C. Vävnadsnybildning in vivo i matstrupe hos växande gris, en möjlig väg att förbättra behandlingen för barn födda med long-gap esofagusatresi	67
III. Gastroschisis	68

*Michaela Dellenmark Blom*

Hälsorelaterad livskvalitet och psykosocial hälsa vid gastro-intestinala och uro-genitala barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier ur barn och familjeperspektiv	71
--	----

*Sofia Sjöström*

I. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	75
II. Uppföljning av Svenska Spädbarnsrefluxstudien – Långtidseffekt av endoskopisk injektion jämfört med antibiotikabehandling vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn	75
III. Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn – föräldrars upplevelser av barnets sjuklighet, utredning och behandling	76
IV. Riskanalys och scoring för värdering av prognos vid höggradig urinvägsreflux	76
V. Kliniska studier av pojkar med uretravalvel; vilken betydelse har blåsdysfunktion och polyuri (stora urinmängder) för fortskridande njurfunktionsnedsättning	76
VI. Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun	77

## Medicin barn

*Kerstin Albertsson-Wikland*

Varför är tillväxt hos barn en markör för hälsa och sjukdom?	79
Matematiska modeller för analys av tillväxtmönster, bakomliggande hormonella regleringsmekanismer och sen effekter	79
Why is growth in children a marker of health & morbidity?	80
Mathematic modelling for analysis of growth patterns, underlying hormonal mechanisms, and late consequences	80

*Stefan Berg*

Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland	83
---	----

*Malin Berghammer*

1. Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla ett digitalt bildstöd	85
2. Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet	85
3. Mentorskap för sjuksköterskor	86

*Per Brandström*

Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	89
--	----

<i>Jovanna Dahlgren</i>	
I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning	91
II. Prevention barnfetma (PBF)	92
III. Behandling av barnfetma	92
IV. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn	92
 <i>Olov Ekwall</i>	
Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling	95
 <i>Anders Fasth</i>	
Barns immunologiska sjukdomar med särskilt fokus på autoinflammation, primära immundefekter och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet	97
Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome	98
 <i>Gun Forsander</i>	
Bättre Diabetes Diagnos (BDD)	101
AIDIT	101
Diabetes Ketoacidosis, DKA	102
SweBoneDiab	102
CHIC-D, Studie på kärhälsa hos barn med Typ1-diabetes	102
NMR as a method to evaluate the quality of insulin analogues- concentration, variation and content of adding products	102
SWEET Study	102
Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	104
 <i>Bill Hesselmar</i>	
Allergi och astma hos barn: Livsstilsfaktorer som skyddar mot allergi och astmafenotyper hos förskolebarn	105
 <i>Margaretha Jenholt Nolbris</i>	
Stödja barn/ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd (LST) med e-hälsa med hjälp av digital plattform.	109
 <i>Anders Lindblad</i>	
N2-utsköljning vid uppföljning av cystisk fibros - genomförbarhet och nytta av förfinad lungfunktionsmätning	111
 <i>Karl Mårild</i>	
Riskfaktorer och följsjukdomar vid celiaki – ny kunskap genom klinisk epidemiologi	113
 <i>Staffan Mårild</i>	
I. Lippco (tidigare ”FARTVIND” – Patofysiologi och behandling av barnfetma, ett samarbetsprojekt i Västra Götaland)	115
II. Idefics och I-Family	115
III. Göstha studien	115
IV. Barns födelsevikt i förhållande till olika mödrafaktorer	116

<i>Robert Saalman</i>	
1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade patienter	117
2. Studie av eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn	117
3. Studier av pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom – aspekter på extraintestinala manifestationer, munflora och immunreaktivitet	117
<i>Diana Swolin-Eide</i>	
Translationella studier kring tillvingsstiftelsettutveckling under barndomen	121
I. Studie av benmassan och FTO-genen hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling	121
II. Tvärsnittsstudie av ungdomar med typ-1 diabetes avseende benmassan och kroppssammansättning	121
III. Longitudinell uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt, rakit, frakturer och bentäthet	122
IV. Nya internationella guidelines för hur barn ska mätas med DXA	122
V. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar	122
<i>Göran Wennergren</i>	
Astma och allergi hos Västra Götalands barn, friskfaktorer och riskfaktorer	123
I. Astma och allergi hos Västra Götalands Barn	123
II. Plötslig spädbarnsdöd, SIDS	123
III. Samarbeten	124
Asthma and allergy in children of Western Sweden, protective factors and risk factors	124
<b>Neurologi Psykiatri Rehabilitering</b>	
<i>Eva Billstedt</i>	
Psykisk hälsa vid 22q11-deletionssyndromet från barndom till vuxenålder: en prospektiv longitudinell studie	127
Mental Health in 22q11.2 Deletion Syndrome from Childhood to Adult age: A Prospective Longitudinal Study of 90 Individuals	127
<i>Margret Buchholz</i>	
Fjärrkommunikation för personer med kognitiva och kommunikativa funktionsnedsättningar	129
<i>Niklas Darin</i>	
Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar	131
<i>Christopher Gillberg</i>	
Autism, och annan ESSENCE-problematik Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos	135
Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics, neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome	135
<i>Maria Hafström</i>	
Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)	139
Epilepsi hos barn och ungdomar i en population med hög förekomst av socioekonomiskt utsatthet och transkulturell bakgrund - prevalens, samsjuklighet och livskvalitet	139

<i>Tove Hallböök</i> Svårbehandlad epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall	141
<i>Kate Himmelmann</i> Den västsvenska CP-panoramastudien	143
<i>Ole Hultmann</i> Våld i nära relationer	145
<i>Anna-Lena Lagerkvist</i> I. Medfödd skada på plexus brachialis: En prospektiv långtidsuppföljning av läkning och funktionell förmåga	147
II. Styrketräning av andningsmuskler hos barn och ungdomar, som upplever andningssvårigheter i samband med fysisk träning	147
<i>Gunilla Rejnö-Habte Selassie</i> Bedömning av cerebral lokalisation av språkfunktioner hos barn	149
<i>Kalliopi Sofou</i> Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudier (Muskel-LIV)	151
<i>Gunilla Thunberg</i> KomLoss – Läsinlärning med digitala medier för elever i särskola och gymnasiesärskola som använder alternativ och kompletterande kommunikation (AKK)	153
<i>Mår Tulinius</i> Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar	155
<i>Paul Uvebrant</i> Neurologiska skador och funktionsstörningar hos barn. Epidemiologi, etiologi, konsekvenser och behandling av hydrocefalus, ryggmärgsbräck och perinatal plexus brachialis pares	157
<i>Lina Wirehag Nordh</i> Stöd till barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa	159
<b>Gynekologi och reproduktionsmedicin</b>	
<i>Christina Bergh</i> Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet	161
<i>Mats Brännström</i> Kvinnans reproduktiva hälsa: translationell och klinisk forskning	165
Female reproductive health; translational and clinical research	165
<i>Pernilla Dahm-Kähler</i> Mot excellensbaserad gynekologisk cancervård	167

<i>Ian Milsom</i>	
Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa	171
Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health	172
<i>Verena Sengpiel</i>	
Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall	175
<i>Annika Strandell</i>	
Pregnancy of unknown location (PUL) – en randomiserad studie för att prediktera högriskgraviditeter	179
Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA)	179
SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)	180
Kirurgisk behandling av apikal prolaps	180
<i>Karin Sundfeldt</i>	
New methods to lower mortality in epithelial ovarian cancer; studies on ovarian tumorbiology and new biological markers for early stage ovarian cancer	183
<b>Obstetrik</b>	
<i>Marie Berg</i>	
Främja normal fysiologiskt barnafödande med en positiv upplevelse, samt vid komplicerade tillstånd främja optimal hälsa	185
<i>Lina Bergman</i>	
Preeklampsi: Prediktion, behandling och maternella utfall på kort och lång sikt	187
<i>Helen Elden</i>	
Reproduktiv och perinatal hälsa	191
Konsekvenser på neonatal mortalitet och morbiditet och hälsoekonomi av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 - en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie.	192
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 förlossning i graviditetsvecka 41	192
Effekter av nyutvecklade madrass och kudde för nattlig bäckensmärta under graviditeten - en randomiserad kontrollerad cross-over studie	192
Graviditet och förlossning som en politisk process studeras i "Vänta barn studien"	192
Post pueral septisk symfysit	193
GO-PROVE projektet	193
<i>Henrik Hagberg</i>	
Perinatale hjärnskador	195
Perinatal Brain Injury	195
<i>Margareta Hellgren</i>	
Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas	199
<i>Bo Jacobsson</i>	
Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika	201

Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics	202
<i>Ulla-Britt Wennerholm</i>	
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42	207
<b>Radiologi och klinisk fysiologi barn</b>	
<i>Frida Dangardt</i>	
Kardiovaskulär hälsa hos barn med kroniska sjukdomar	213
<i>Hanna Hebelka</i>	
Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non-invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population	217
<b>Abstract disputationer 2020</b>	
<b>Verksamhet AnOplva neonatal barn</b>	
<i>Kerstin Allvin, disputation 2 mars 2020</i>	
Sex steroids, IGF-I, and vascular morphology from birth to adulthood in individuals born small for gestational age	219
<b>Verksamhet Neurologi Psykiatri Rehabilitering (NPH)</b>	
<i>Magnus Pålman, disputation 4 december 2020</i>	
Autism and ADHD in children with cerebral palsy	221
<b>Verksamhet Gynekologi och reproduktionsmedicin samt Obstetrik</b>	
<i>Maria Lycke, disputation 24 april 2020</i>	
Clinical implementation of novel diagnostic biomarkers for epithelial ovarian cancer - Can we improve diagnosis?	223
<i>Erica Ginström Ernstad, disputation 8 maj 2020</i>	
Safety and quality aspects of IVF-neonatal and maternal outcomes following advanced techniques	225
<i>Maria Hallingström, disputation 5 juni 2020</i>	
Biomarkers in mid-trimester amniotic fluid in relation to gestational duration and spontaneous preterm delivery	227
<i>Emma Norrman, disputation 4 december 2020</i>	
Long-term outcome of children born after Assisted Reproductive Technology	229
<b>Verksamhet Radiologi och klinisk fysiologi barn</b>	
<i>Yvonne Simrén disputation 13 november 2020</i>	
New Perspectives on Imaging of Urinary Tract Infections in Infants	231

**Disputerade 2020**

*Verksamhet AnOpIva neonatal barn*

Kerstin Allvin, disputation 2 mars 2020

Sex steroids, IGF-I, and vascular morphology from birth to adulthood in individuals born small for gestational age

*Verksamhet Neurologi Psykiatri Rehabilitering (NPH)*

Magnus Pålman, disputation 4 december 2020

Autism and ADHD in children with cerebral palsy

*Verksamhet Gynekologi och reproduktionsmedicin samt Obstetrik*

Maria Lycke, disputation 24 april 2020

Clinical implementation of novel diagnostic biomarkers for epithelial ovarian cancer - Can we improve diagnosis?

Erica Ginström Ernstad, disputation 8 maj 2020

Safety and quality aspects of IVF-neonatal and maternal outcomes following advanced techniques

Maria Hallingström, disputation 5 juni 2020

Biomarkers in mid-trimester amniotic fluid in relation to gestational duration and spontaneous preterm delivery

Emma Norrman, disputation 4 december 2020

Long-term outcome of children born after Assisted Reproductive Technology

*Verksamhet Radiologi och klinisk fysiologi barn*

Yvonne Simrén disputation 13 november 2020

New Perspectives on Imaging of Urinary Tract Infections in Infants

**Nyutnämnda docenter 2020**

*Verksamhet Barncancercentrum*

Martin Dalin

*Verksamhet Kirurgi barn*

Sofia Sjöström

*Verksamhet Medicin barn*  
Carina Ankarberg-Lindgren

Malin Berghammer

*Verksamhet Neurologi Psykiatri Rehabilitering (NPH)*  
Colin Reilly

*Verksamhet Gynekologi och reproduktionsmedicin samt Obstetrik*  
Maria Gyhagen

**Huvudman**

Albert Gyllencreutz  
Castellheim  
albert.castellheim@gu.se

**Medarbetare**

Elin Thorlacius  
Sven-Erik Ricksten  
Håkan Wählander  
Tiina Ojala  
Jenny Kindblom  
Mats Synnergren  
Birgitta Romlin  
Juho Keski-Nisula  
Maria Vistnes  
Hannah Fovaeus  
Johanna Persson  
Zacharias Mandalenakis  
Araz Rawshani  
Annika Rosengren  
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 hjärtminutvolym 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 läkemedlens effekt hos spädbarn saknas också, inte minst vad gäller hjärtskyddande effekten och läkemedlens skon- centrationer i blodet efter administration.

Projektet är en randomiserad dubbel-blind studie som pågått i barnhjärtcentra i Göteborg och Helsingfors under perioden oktober 2014 till april 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 bio-markörer och genomförde standardiserade ultraljuds- undersökningar.

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 manuskription 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 unikt 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 hjärtskademarkörer, 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 unik 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 bevittnade och obevittnade 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, insatstid 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 och det nyinrättade B-HUS doktorandprojekt:

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. Överlevnadstrender, riskfaktorer och utfall prediktion vid medfödda hjärtfel**

Cirka en procent av alla levande barn i Sverige föds med någon form av medfött hjärtfel [Congenital Heart Diseases (CHD)]. Flertalet av de medfödda hjärtfelen upptäcks i fosterstadiet, medan en del diagnostiseras efter födsel på förlossningsavdelningar. Det finns också hjärtfel som uppvisar symptom först senare och diagnostiseras då. CHD har varierande svårighetsgrad; från lindriga till komplexa och allvarliga. De mer allvarliga hjärtfelen behöver operation direkt i anslutning till födsel under de första levnadsdyggen. CHD har en bred variation och de kirurgiska och medicinska behandlingsmetoderna varierar med såväl diagnos

som med andra (och ofta samtidigt förekommande) sjukdomstillstånd. Behandlingsmetoderna har utvecklats kontinuerligt under senaste tre decennierna och är fortfarande under utveckling. Totalt finns det drygt 20 CHD-diagnoser i tillägg till andra medfödda anomalier som kvarstående högt blodtryck i lungartären, infektion och inflammation i hjärtmuskeln, lägesanomalier och kärlringar. Vanligen förekommer olika diagnoser/anomalier samtidigt hos en och samma patient som ytterligare komplicera sjukdomsbilden. Såväl mortalitet som korttids och långtids morbiditet hos individuella barn påverkas av både tillståndets komplexitet (diagnos/diagnoser) och vårdens insatser och egenskaper.

### *Mål*

Det föreliggande forskningsprojekt är ett registerepidemiologiskt projekt med det övergripande målet är att genom olika studier förbättra perioperativa vården av barn med hjärtsjukdomar i Sverige samt bidra till minskning av kort- och långtidsmortalitet och morbiditet hos dessa barn. I detta projekt kommer vi att koncentrera oss på riskfaktor-, överlevnadstrender- och utfallanalys för utvalda huvuddiagnoser och fokusera på långtidsutfall (long term outcome).

### *Design, Metodologi och arbetsplan*

I registerepidemiologiska studier bearbetas stora datamängder från ett eller flera register.

Till skillnad från andra studier har registerdata samlats under avsevärd längre tidsperiod.

Nu kan dessa stora datamängder analyseras med nya och avancerade datoriserade statistiska metoder som ger en markant större resultsäkerhet.

SWEDCON-registret är centralt i föreliggande projekt och den viktigaste källan för inhämtning av studie-specifika variabler. För långtidsmorbidity och mortalitet kan vi behöva använda data från andra register som NDR-Barn, Patientregistret, Läkemedelsregistret och Dödsorsaksregistret.

Vi kommer att arbeta med drygt 30 variabler av intresse för varje sjukdom. Variablerna kan delas i patient-relaterade variabler, intra-operativa variabler, postoperativa variabler, polikliniska/hem-variabler, och outcome variabler. Statistiken i registerstudier genomförs vanligtvis med hjälp av nya datordrivna metoder som machine learning för identifiering av prediktorer. Machine learning innefattar avancerade statistiska metoder som är både lämpliga och nödvändiga för stora datamängder. Vi använder machine learning i form av random forest och gradient boosting. Projektet kommer att genomföras huvudsakligen som ett doktorandprojekt.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Thorlacius EM, Wähländer H, Ojala T, Ylänen K, Keski-Nisula J, Synnergren M, et al. Levosimendan Versus Milrinone for Inotropic Support in Pediatric Cardiac Surgery: Results From a Randomized Trial. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020;34(8):2072-80.

**Huvudman**

Kristina Bry  
kristina.bry@pediat.gu.se

**Medarbetare**

Anders Elfvin  
Helena Wigert

**Finansiärer**

ALF  
Frimurare-  
Barnhusdirektionen  
Hjärt-Lungfonden

**Role of neonatal pulmonary inflammation, of microbiota, and of the fucosyltransferase-2 (FUT-2) gene in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia**

*Sammanfattning på engelska*

Background: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is an important chronic lung disease in premature infants. We study factors contributing to BPD in a transgenic animal model and in preterm infants.

*Aims: Translational studies*

A1. To study the long-term effects of neonatal pulmonary inflammation on lung structure and function later in life.

*Clinical studies*

B1. To study the hypothesis that microbiota in the trachea and gastric fluid of the preterm infant influence the development of BPD.

B2. To study the hypothesis that microbiota in breast milk during the first weeks after birth is influenced by chorioamnionitis.

B3. To study the role of fucosyltransferase-2 (FUT-2) gene in the pathogenesis of BPD and necrotizing enterocolitis (NEC).

*Clinical relevance*

Our results demonstrate that inflammation after birth, a common occurrence in premature infants, causes abnormal lung structure and function in adulthood. Defining the contribution of microbiota to illnesses of the neonate may make it possible to improve clinical outcomes of these infants.

*Frågeställning*

BPD är en viktig kronisk lungsjukdom hos prematura barn. Vårt mål är att definiera faktorer som påverkar utvecklingen av BPD hos transgena djur och prematura barn.

*Arbetsplan*

Translationella studier. A1. Att studera hur inflammation i den nyfödda lungan påverkar lungfunktion och struktur hos vuxna. A2. Att studera vilken roll lymfangiogenes spelar i patogenesen av BD.

Kliniska studier. B1. Att studera hur microbiota i trakea och i magsäcksvätska hos det nyfödda barnet påverkar risken för BPD.

B2. Att studera hypotesen att microbiota i bröstmjolk under de första veckorna påverkas av korioamnionit hos modern. B3. Att studera vilken roll fukosyltransferas-2 (FUT-2) har i patogenesen av BPD och av nekrotiserande enterokolit (NEC).

Klinisk relevans: Våra resultat antyder att inflammation i den nyfödda lungan, en vanlig förekomst hos nyfödda barn, leder till lungskada och avvikande lungstruktur hos vuxna. Att förstå patogenetiska mekanismer av BPD är viktigt för att kunna utveckla behandlingar för att förhindra eller bota denna sjukdom. Att förstå hur microbiota påverkar inflammatoriska sjukdomar hos nyfödda ger nya möjligheter att förbättra deras utfall.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Bry K, Sofou K. Responding to feedback on the SITUPS mnemonic for medical students. *Acta Paediatr.* 2020 Jan;109(1):210.
2. Zhong Y, Bry K, Roberts JD. IL-1 $\beta$  dysregulates cGMP signaling in the newborn lung. *Jr. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 May 6;319(1):L21-34.

### Huvudman

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

### Medarbetare

Ingegerd Adlerberth  
Kristina Bry  
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

### Finansiärer

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

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

#### *Sammanfattning på svenska*

Nekrotiserande entrokolit (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 under år 2020*

1) 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. Bearbetning av ett flertal manuskript pågår. Resultat har presenterats av Thordur Thordarson vid PAS i San Francisco i 2017.

89 patienter är inkluderade i studien. Sammanställning av data från såväl odling som 16s RNA pågår. Preliminära resultat presenterades hösten 2019 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.

2) Att identifiera förändringar i panoramat av bakterier, sjukdomsincidens och mortalitet hos samtliga fall av sepsis och meningit hos nyfödda i Göteborgsområdet mellan åren 1997-2017, jämfört med åren 1975-1986 och 1987-1996.

Studien ingår i Margret Johansson Gudjonsdottirs doktorandprojekt. Studien omfattar ett material som är populationsbaserad och innefattar bakteriella infektioner hos alla nyfödda spädbarn i Göteborgsområdet under en period av 43 år. Resultat från late onset infektioner är publicerade under 2020 i The pediatric infectious disease journal.

Doktorand Margret Johansson Gudjonsdottir har sedan hösten 2019 upparbetat ett nära samarbete med Dr Kristina M. Adams Waldorf i Seattle USA och besökte hennes lab i januari 2020. Samarbetet består i en djupanalys av virulensfaktorer i Grupp B Streptococcus och kommer att presenteras som en del i Margrets avhandlingsarbete. Disputation för Margret Johansson Gudjonsdottir kommer att ske i september 2021.

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. Analys av tarmfloran i relation till bentäthet pågår under 2021.

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 2020, och fortsätter under 2021. Studien sker i samarbete med Frida Dangardt, Hanna Hebelka och Ronni Jacobsen.

5) Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomized controlled trial  
Hypotes: Extremt prematura spädbarn erhåller enbart bröstmjolk (mors egen mjolk och/eller doneradmjolk) 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. Totalt 322 extremt för tidigt födda barn (gv 22+0 till 27+6) skall inkluderas på de fyra sjukhusen som ingår i studien. För närvarande har ca 110 barn inkluderats nationellt varav 39 i Göteborg.

6) 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.

### *Summary in English*

Overall aim is to identify changes over time regarding invasive infections in infancy, to identify patterns in early inflammatory markers and microbial flora related to development of necrotizing enterocolitis (NEC) and sepsis, and to prevent sequelae as intestinal failure and osteopenia in children post NEC.

The overall aim is currently addressed in four specific aims:

1. To identify changes in the panorama of bacteria, incidence of disease and mortality of all cases of sepsis and meningitis in new-born infants in the Gothenburg area between the years 1997-2017, compared to the years 1975-1986 and 1987-1996.
2. To in a prospective cohort study identify early patterns in signal proteins such as angiogenetic regulatory proteins, oral- and intestinal flora related to an increased risk of developing NEC and sepsis among preterm infants.
3. To identify differences in the intestinal flora, bone mass and BMI at 4 and 7 years of age in children born preterm with a history of NEC compared to preterm infants not diagnosed with NEC.
4. To evaluate if the supplementation of a human milk-based nutrient fortifier H2MF® reduces the severe complications of NEC, sepsis and mortality as compared with cow's milk--based nutrient fortifier in ELGA

infants receiving exclusive human breast milk (own mother's milk and/or donor milk).

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade originalartiklar*

1. 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.* 2020 Apr 24.
2. Nordenström K, Lannering K, Mellander M, Elfvin A. Low risk of necrotising enterocolitis in enterally fed neonates with critical heart disease: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Nov;105(6):609-614.
3. Gudjónsdóttir 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. *The pediatric infectious disease journal* 2020 Nov 16.
4. Lannering K, Elfvin A, Mellander M. Low false positive rate of perfusion index as a screening tool for neonatal aortic coarctation. *Acta Paediatr.* 2020 Nov 10.
5. Kjölhede K, Berntorp K, Kristensen K, Katsarou A, Shaat N, Wiberg N, Knop FK, Kristensen L, Dotevall A, Elfvin A, 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.* 2020 Nov 11.
6. Gyllensvärd J, Ingemansson F, Hentz E, Studahl M, Elfvin A. C-reactive protein- and clinical symptoms-guided strategy in term neonates with early-onset sepsis reduced antibiotic use and hospital stay: a pre-post study. *BMC Pediatr.* 2020 Nov 20;20(1):531.
7. Gustavsson L, Lindquist S, Elfvin A, Hentz E, Studahl M. Reduced antibiotic use in extremely preterm infants with an antimicrobial stewardship intervention *BMJ Paediatr Open.* 2020 Dec 7;4(1):e000872.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Amanda Magnusson. Longitudinell uppföljning av prematurfödda barn med nekrotiserande enterokolit avseende tillväxt, skelettutveckling och tarmflora. Planerad halvtidskontroll 2021.
2. Thordur Thordarson. Nekrotiserande enterokolit och sepsis hos nyfödda barn – aspekter på tidig bakterieflora i munhåla, magsäck, hud och tarm.
3. Margret Johansson Gudjónsdóttir Invasiva infektioner (sepsis, meningit) hos nyfödda med speciell tonvikt på Grupp B streptokockinfektioner. Halvtidskontroll 2020. Planerad disputation september 2021.

#### *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.



### 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  
Ingrid Olsson  
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 graviditetstid) 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 förlösning 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 at 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 originalartiklar*

1. Golubinskaya V, Puttonen H, Fyhr IM, Rydbeck H, Hellstrom A, Jacobsson B, Nilsson H, Mallard C, Savman K. Expression of S100A Alarmins in Cord Blood Monocytes Is Highly Associated With

- Chorioamnionitis and Fetal Inflammation in Preterm Infants. *Front Immunol.* 2020;11:1194.
2. Hellstrom A, Hellstrom W, Hellgren G, L EHS, Puttonen H, Fyhr IM, Savman K, Nilsson AK, Klevebro S. Docosahexaenoic Acid and Arachidonic Acid Levels Are Associated with Early Systemic Inflammation in Extremely Preterm Infants. *Nutrients.* 2020;12(7).
  3. Hellstrom W, Forssell L, Morsing E, Savman K, Ley D. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2020;109(4):679-87.
  4. Tataranno ML, Gui L, Hellstrom-Westas L, Toet M, Groenendaal F, Claessens NHP, Schuurmans J, Fellman V, Savman K, de Vries LS, Huppi P, Benders M. Morphine affects brain activity and volumes in preterms: An observational multi-center study. *Early Hum Dev.* 2020;144:104970.
  5. Thorell A, Hallingstrom M, Hagberg H, Fyhr IM, Tsiartas P, Olsson I, Chaplin JE, Mallard C, Jacobsson B, Savman K. Microbial invasion of the amniotic cavity is associated with impaired cognitive and motor function at school age in preterm children. *Pediatr Res.* 2020;87(5):924-31.
  6. Viklund F, Hallingstrom M, Kacerovsky M, Cobo T, Skogstrand K, Hougaard DM, Savman K, Carlsson Y, Tsiartas P, Juodakis J, Nilsson S, Jacobsson B. Protein Concentrations of Thrombospondin-1, MIP-1beta, and S100A8 Suggest the Reflection of a Pregnancy Clock in Mid-Trimester Amniotic Fluid. *Reprod Sci.* 2020;27(12):2146-57.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

William Hellström, Anna Thorell

*Bihandledare*

Ulrika Sjöbom, Hanna Toorell



### Huvudman

Jonas Abrahamsson  
vobjab@gmail.com

### Medarbetare

Katarina Abrahamsson  
Bengt Andersson  
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 cytostatikaterapi 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 randomiserad 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 x 10<sup>9</sup>/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- väerna, påverkar hematologiska och levervärden samt biverkningar. Studien leds från vår grupp men rekry- terar 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 antikropps bildning 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 sub- set 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 cancer typer. Därför kommer cytostatika att fortsätta utgöra en hörn pelare för behandling av barn cancer. 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 metabolisering 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 cancer celler 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  $\geq 1$  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 innebar behandlingen en dramatisk förbättring av överlevnaden jämfört med tidigare protokoll.

## **II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat efter stamcellstransplantation hos barn**

Allogen stamcellstransplantation (SCT) används vid behandling av särskilt terapiresistenta 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 transplanteratet.

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 originalartiklar*

1. Dreisig K, Brunner ED, Marquart HV, Helt LR, Nersting J, Frandsen TL, Jonsson OG, Taskinen M, Vaitkeviciene G, Lund B, Abrahamsson J, Lepik K, Schmiegelow K. TPMT polymorphisms and minimal residual disease after 6-mercaptopurine post-remission consolidation therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2020;1-12.
2. Gottschalk Hojfeldt S, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, Jonsson OG, Frandsen TL, Wolthers BO, Marquart HVH, Vaitkeviciene G, Lepik K, Heyman M, Schmiegelow K, Albertsen BK. Relapse risk following truncation of PEG-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020.
3. Juul-Dam KL, Ommen HB, Nyvold CG, Walter C, Valerhaugen H, Kairisto V, Abrahamsson J, et al. Measurable residual disease assessment by qPCR in peripheral blood is an informative tool for disease surveillance in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;190(2):198-208.
4. Modvig S, Hallbook H, Madsen HO, Siitonen S, Rosthoj S, Tierens A, Juvonen V, Osnes LTN, Valerhaugen H, Hultdin M, Matuzeviciene R, Stoskus M, Marincevic M, Lilleorg A, Ehinger M, Noren-Nystrom U, Toft N, Taskinen M, Jonsson OG, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Lund B,

- Abrahamsson J, et al. Value of flow cytometry for MRD-based relapse prediction in B-cell precursor ALL in a multicenter setting. *Leukemia*. 2020 Dec 14.
5. Modvig S, Madsen HO, Siitonen SM, Rosthoj S, Tierens A, Juvonen V, Osnes LTN, Valerhaugen H, Hultdin M, Thorn I, Matuzeviciene R, Stoskus M, Marincevic M, Fogelstrand L, Lilleorg A, Toft N, Jonsson OG, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Lund B, Abrahamsson J, Schmiegelow K, Marquart HV. Correction: Minimal residual disease quantification by flow cytometry provides reliable risk stratification in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2020;34(6):1719-20.
  6. Nordlund J, Marincevic-Zuniga Y, Cavelier L, Raine A, Martin T, Lundmark A, Abrahamsson J, Noren-Nystrom U, Lonnerholm G, Syvanen AC. Refined detection and phasing of structural aberrations in pediatric acute lymphoblastic leukemia by linked-read whole-genome sequencing. *Sci Rep*. 2020;10(1):2512.
  7. Quist-Paulsen P, Toft N, Heyman M, Abrahamsson J, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients 1-45 years treated with the pediatric NOPHO ALL2008 protocol. *Leukemia*. 2020;34(2):347-57.
  8. Rank CU, Wolthers BO, Grell K, Albertsen BK, Frandsen TL, Overgaard UM, Toft N, Nielsen OJ, Wehner PS, Harila-Saari A, Heyman MM, Malmros J, Abrahamsson J, et al. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the NOPHO ALL2008 Treatment of Patients 1-45 Years of Age. *J Clin Oncol*. 2020;38(2):145-54.
  9. Schroder Hakansson A, Pergert P, Abrahamsson J, Stenmarker M. Balancing values and obligations when obtaining informed consent: Healthcare professionals' experiences in Swedish paediatric oncology. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):1040-8.
  10. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, et al. Nordic Society of Pediatric H, Oncology. Correction: Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia*. 2020;34(10):2822.
  11. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M, Grell K, Abrahamsson J, et al. Nordic Society of Pediatric H, Oncology. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia*. 2020;34(2):336-46.
  12. Tulstrup M, Moriyama T, Jiang C, Grosjean M, Nersting J, Abrahamsson J, et al. Effects of germline DHFR and FPGS variants on methotrexate metabolism and relapse of leukemia. *Blood*. 2020;136(10):1161-8.
  13. Uden T, Bertaina A, Abrahamsson J, et al. Outcome of children relapsing after first allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. *Br J Haematol*. 2020;189(4):745-50.

#### *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 diagnosticeras 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 barncancer vården.

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**

### *Publicerade originalartiklar*

1. Linxweiler M, Kuo F, Katabi N, Lee M, Nadeem Z, Dalin MG, et al. The Immune Microenvironment and Neoantigen Landscape of Aggressive Salivary Gland Carcinomas Differ by Subtype. *Clin Cancer Res.* 2020 Jun 15;26(12):2859-2870.
2. Andersson D, Fagman H, Dalin MG, Ståhlberg A. Circulating cell-free tumor DNA analysis in pediatric cancers. *Mol Aspects Med.* 2020 Apr;72:100819.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

Ida Rahmqvist. The role of circulating tumor DNA in pediatric cancer. Bihandledare: Anders Ståhlberg. Elisabeth Mellström. Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer. Bihandledare: Anders Ståhlberg och Torben Ek.

#### *Biträdande handledare*

1. Ella Äng. Institutionen för medicin, avdelningen för molekylär och klinisk medicin, GU. Defining mechanisms of metastasis and exploring new potential therapeutic strategies for malignant melanoma. Huvudhandledare: Martin Bergö. 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.

### Huvudman

Jenny Kindblom  
jenny.kindblom@vgregion.se

### Medarbetare

Göran Bergström  
Rebecka Bramsved  
Maria Bygdell  
Susannah Castenbladh  
Leach  
Jimmy Céлинд  
Frida Dangardt  
Anna Eriksson  
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 död och ohälsa. Konsekvenserna av högt BMI under barndomen dock 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 barn och ungdomssjukhus finns Prövningsenhet barn, en pionjär inom pediatrika kliniska studier i Sverige. Verksamheten är inriktad på att stödja klinisk forskning vid sjukhuset, såväl akademisk som företagsinitierad. 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. Genom en enkätundersökning som gick ut till personal i barnverksamheter i hela Sverige har vi visat att det finns ett stort behov av stöd när sjukvården deltar i, eller genomför, kliniska studier (referens nr 2 nedan). Vi har också beskrivit arbetet vid Prövningsenhet barn i en nyligen publicerad artikel i Acta Paediatrica (referens nr 1 nedan).

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade originalartiklar

1. Kindblom JM, Kjellén T, Finizia C, Milsom I, Mellgren K. The Convention on the Rights of the Child (UNCRC) and its implementation in paediatric clinical research. Acta Paediatr. 2020 Dec;109(12):2454-2458.
2. Mattsson H, Kindblom JM, Norman E, Rane A, Naumburg E. Improved infrastructure and support needed for paediatric clinical trials in Sweden. Acta Paediatr. 2020 Dec;109(12):2740-2747.
3. Hirschfeld S, Lagler FB, Kindblom JM. Prerequisites to support high-quality clinical trials in children and young people. Arch Dis Child. 2020 Oct 28;archdischild-2019-318677.
4. Lagler FB, Hirschfeld S, Kindblom JM. Challenges in clinical trials for children and young people. Arch Dis Child. 2020 Oct

- 19:archdischild-2019-318676.
5. Bygdell M, Kindblom JM, Jansson JO, Ohlsson C. Revisiting the critical weight hypothesis for regulation of pubertal timing in boys. *Am J Clin Nutr.* 2020 Nov 12;113(1):123-8.
  6. Mårild K, Ohlsson C, Bygdell M, Martikainen J, Säwendahl L, Størdal K, Kindblom JM. Growth and Pubertal Timing in Boys With Adult-diagnosed Celiac Disease: A Population-based Longitudinal Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jun;70(6):853-857.
  7. Celind J, Ohlsson C, Bygdell M, Martikainen J, Lewerin C, Kindblom JM. Childhood body mass index is associated with the risk of adult hematologic malignancies in men-The best Gothenburg cohort. *Int J Cancer.* 2020 Nov 1;147(9):2355-2362.
  8. Ohlsson C, Bygdell M, Nethander M, Kindblom JM. Early puberty and risk for type 2 diabetes in men. *Diabetologia.* 2020 Jun;63(6):1141-1150.
  9. Tengvall S, Ohlsson C, Bygdell M, Martikainen J, Andersson A, Kindblom JM. Pubertal-onset overweight and COPD in men: a cohort study. *ERJ Open Res.* 2020 Mar 2;6(1):00326-2019.
  10. Nwaru BI, Ohlsson C, Bygdell M, Martikainen J, Kindblom JM. Pubertal BMI change and adult-onset asthma in men: Population-based cohort study in Sweden. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jan;50(1):51-60.
  11. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet.* 2020 Nov

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

1. Jimmy Célin. Childhood overweight and pubertal timing as predictors of adult cancer in men.
2. Lina Lilja. Overweight in childhood and puberty and the risk of adult cardiovascular disease in women.

*Biträdande handledare*

1. Rebecka Bramsved. Parental influences on early childhood growth- an epidemiological approach.
2. Huvudhandledare Ingela Lindh, bihandledare Staffan Mårild.

### Huvudman

Birgitta Lannering  
birgitta.lannering@gu.se

### Medarbetare

Magnus Sabel  
Elizabeth Schepke  
Helena Carén  
Magnus Tisell

### Finansiärer

Barncancerfonden

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

### Sammanfattning

I samarbete med doc Helena Carén på Sahlgrenska Cancer Center och neurokirurgiska kliniken SU studerar vi prospektivt barnhjärntumörer med epigenetisk metodik (DNA-metyleringsarray). Vi har tidigare publicerat en algoritm för klassificering av barnhjärntumörer. I ett nationellt projekt engagerande alla barncancercentra utför vi prospektivt metyleringsarrayer på alla nyinsjuknade barn i Sverige. Syftet är att studera hur pass förbättrad diagnostiken blir genom att komplettera den morfologiska diagnostiken med denna molekylärbiologiska analys.

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade originalartiklar

1. Waszak SM, Robinsin GW, Gudenas B, ..., Lannering B, et al. Germline elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma. *Nature* 2020, Apr; 580 (7803): 396-401.
2. Dahlin AM, Wibom C, Andersson U et al. A genome-wide association study on medulloblastoma. *J Neurooncol* 2020 Apr; 147 (2): 309-315.
3. Schepke E, Tisell M, Kennedy C et al. Effects of the growth pattern of medulloblastoma on short term neurological impairments after surgery: results from the prospective multicenter HIT-SIOP PNET 4 study. *J Neurosurg Pediatr* 2020 Jan 17: 1-9.
4. Sand P, Kleiberg AN, Kljajic M, Lannering B. The reliability of the health related quality of life questionnaire PedsQL 3.0 cancer module in a sample of Swedish children. *BMC Pediatr* 2020 Oct 28; 20(1): 497.

#### 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

Detta 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 Ekvall 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 transplanterat*

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 originalartiklar*

1. Almgren P, Gelander L, Kjerfve M, Sparud A, Wemminger M, Mellgren K. [The pediatric population as a whole, and those with special health care needs especially, is increasing.]. *Lakartidningen*. 2020;117.
2. Attarbaschi A, Abala O, Arias Padilla L, Beishuizen A, Burke GAA, Brugieres L, et al. Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(8):e28416.
3. El-Serafi A, He R, Zheng W, Benkossou F, Oerther S, Zhao Y, et al. Vitamin D levels and busulphan kinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, a multicenter study. *Bone Marrow Transplant*. 2020.
4. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer*. 2020;132:11-6.
5. Jepsen C, Turkiewicz D, Ifversen M, et al. Low incidence of hemorrhagic cystitis following ex vivo T-cell depleted haploidentical hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):207-14.
6. Kamsvag T, Svanberg A, Legert KG, Arvidson J, von Essen L, Mellgren K, et al. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations-a feasibility study and randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(10):4869-79.
7. Kindblom JM, Kjellen T, Finizia C, Milsom I, Mellgren K. The Convention on the Rights of the Child (UNCRC) and its implementation in paediatric clinical research. *Acta Paediatr*. 2020;109(12):2454-8.
8. Knorr F, Brugieres L, Pillon M, Zimmermann M, Ruf S, Attarbaschi A, et al. Stem Cell Transplantation and Vinblastine Monotherapy for Relapsed Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of the International, Prospective ALCL-Relapse Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3999-4009.
9. Martensson T, Mellgren K, et al. Clinical relevance of endoscopy with histopathological assessment in children with suspected gastrointestinal graft-versus-host disease. *Clin Transplant*. 2020;34(7):e13867.

10. Martensson T, Szakos A, Mellgren K, et al. Diagnostic disagreement between clinical standard histopathological- and retrospective assessment of histopathology-based gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Pediatr Transplant.* 2020;24(8):e13824.
11. Mussolin L, Le Deley MC, Carraro E, Damm-Welk C, Attarbaschi A, et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel).* 2020;12(10).

*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  
Katarina Hanséus  
Mikaela Hällström  
Shalan Fadl  
Bengt Johansson  
Poppy Kazamia  
Edit Nagy  
Philip Moons  
Annika Rydberg  
Markus Saarijärvi  
Sandra Skogby  
Carina Sparud-Lundin  
Jan Sunnegårdh  
Aleksandra Trzebiatowska-Krzynska  
Liesl Zuhlke

### Finansiering

Ebba Danelius stiftelse  
Forte  
FoU Västra Götaland  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
Hjärtebarnsfonden  
Hjärt-Lungfonden  
Kempe Karlgrenska  
stiftelsen  
Vetenskapsrådet

### 1. Utvärdering av ett strukturerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd vid övergången till vuxenlivet - STEPSTONES (Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions)

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 barnhjärtenheterna vid alla sju universitetssjukhusen i Sverige är involverade. Under våren 2019 startade Stepstones-diabetes där ungdomar diabetes typ 1 från tre olika enheter i Stockholm inkluderas.

### 2. 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*

1. Saarijärvi M, Wallin L, Moons P, Gyllensten H, Bratt EL. Factors affecting adolescents' participation in randomized controlled trials evaluating the effectiveness of healthcare interventions: the case of the STEPSTONES project. *BMC Med Res Methodol.* 2020 Aug 3;20(1):205.
2. Brorsson AL, Bratt EL, Moons P, Sparud-Lundin C. Randomised controlled trial of a person-centred transition programme for adolescents with type 1 diabetes (STEPSTONES-DIAB): a study protocol. *BMJ Open* 2020 Apr 14;10(4):e036496.
3. Saarijärvi M, Wallin L, Bratt EL. Process evaluation of complex cardiovascular interventions. How to interpret the results of my trial? *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2020 Mar;19(3):269-274.
4. Skogby S, Moons P, Johansson B, Christersson C, Nagy E, Winberg P, Hanseus K, Krzynska A, Fadl S, Fernlund E, Kazamia P, Rydberg A, Sunnegårdh J, Goossens E, Bratt EL. Outpatient volumes and medical staffing resources as predictors for continuity of follow-up care during transfer of adolescents with congenital heart disease. *International Journal of Cardiology.* 2020 Jul 1;310:51-57.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Markus Saarijärvi: "Clinical effectiveness, process of care, and economic evaluation of a transition program to empower adolescents with chronic conditions in the transition to adulthood". The Stepstones-project. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Göteborgs universitet.
2. 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*

Mikaela Hällström. Doktorand vid Institutionen för Vårdvetenskap och hälsa, Sahlgrenska Akademin, 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.

## Huvudman

Mats Mellander  
[mats.mellander@vgregion.se](mailto:mats.mellander@vgregion.se)

## Medarbetare

Marie Bartos  
Gunnar Bergman  
Joanna Dangel  
Anders Elfvin  
Katrin Fricke  
Agnieszka Grzyb  
Ulrike Herberg  
Alexander Kovacevic  
Katarina Lannering  
Katharina Linden  
Petru Liuba  
Aldina Pivodic  
Renske Raaijmakers  
Annika Rydberg  
Richard Sindelar  
Andreas Tulzer  
Gerald Tulzer  
Constance Weismann

## 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 har pulsoximetriscreening av nyfödda successivt införts och sedan januari 2014 används metoden på samtliga BB-avdelningar i landet. Vissa livshotande hjärtfel är särskilt svåra att upptäcka såväl under graviditeten vid rutinultraljudet som på BB-avdelningen med pulsoximetri och barnläkarundersökning. Coarctatio aortae är ett sådant livshotande 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. Tidigare upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda genom mätning av perifert perfusionsindex

Det finns ett behov av förbättrade screeningmetoder för tidig diagnos av neonatal coarctatio aortae. Perifert perfusionsindex är en icke-invasiv mätmetod för perifer pulsstyrka och mäts idag automatiskt i samband med den nationella screeningen med pulsoximetri, men registreras inte rutinmässigt. Perifert perfusionsindex har i flera studier används på både sjuka nyfödda och vuxna för att identifiera nedsatt perifer cirkulation. Syftet med denna studie är att först bestämma andelen falskt positiva resultat hos friska, fullgångna barn. Om denna andel är acceptabel (cut-off 0.5%) planeras en fortsatt studie med mätning av perifert perfusionsindex på nyfödda med klinisk misstanke på coarctatio aortae. Resultaten publicerades 2020.

### 3. 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 kammarens tillväxt och den postnatala överlevnaden

men resulterade inte i en större andel barn med biventrikulär cirkulation. Nu planerar vi en stor prospektiv multicenterstudie baserad på samma hypotes i samarbete med Fetal Working Group i den europeiska barnkardiologföreningen (AEPC). Fostererekokardiografiska data från europeiska deltagande centra kommer att analyseras vid ett ”Core Lab” placerat på barnhjärtcentrum i Göteborg varifrån studien styrs.

#### **4. 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. Vi avser kartlägga de olika behandlingsstrategierna i Sverige, särskilt i de två regioner som har den högsta respektive lägsta operationsfrekvensen för duktus hos underburna, Göteborg och Uppsala. Denna kartläggning har som syfte att identifiera de varierande indikationerna för behandling av öppetstående duktus hos underburna barn och att analysera om jämförbara grupper av underburna barn uppvisar skillnader i incidens av öppetstående duktus och i mortalitet/morbiditet mellan centra med hög respektive låg frekvens kirurgi för öppetstående duktus.

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade originalartiklar*

1. Lannering K, Elfvin A, Mellander M. Low false positive rate of perfusion index as a screening tool for neonatal aortic coarctation. *Acta Paediatr.* 2020 Nov 10.
2. Weismann CG, Grell BS, Odermarsky M, Mellander M, Liuba P. Echocardiographic Predictors of Recoarctation Following Surgical Repair: A Swedish National Study. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jun 30:S0003-4975(20)31030-4.
3. Nordenström K, Lannering K, Mellander M, Elfvin A. Low risk of necrotising enterocolitis in enterally fed neonates with critical heart disease: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Nov;105(6):609-614.
4. Öhman A, El-Segaier M, Bergman G, Hanseus K, Malm T, Nilsson B, Pivodic A, Rydberg A, Sonesson SE, Mellander M. Transplantation-free survival after Norwood surgery for hypoplastic left heart syndrome with aortic atresia: A Swedish national cohort study. *Cardiol Young.* 2020 Mar;30(3):353-360.

##### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

### Huvudman

Birgitta Romlin  
birgitta.romlin@vgregion.se

### Medarbetare

Håkan Wähländer  
Fariba Baghaei  
Fredrik Söderlund  
Eva Strömvall-Larsson  
Mats Synnergren  
Boris Nilsson  
Stefan Hallhagen

### Finansiärer

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

### Mätning av koagulation och trombocyt funktion under barnhjärtkirurgi

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 studien är att:

1. Minska blödning och transfusioner genom att mäta blodets koagulationsförmåga (levringsförmåga) hos barn som hjärtopererats.
2. Tidigarelägga diagnosen av eventuell koagulationsrubbnings genom att göra mätningarna redan under operationen, när patienten fortfarande är på hjärtlungmaskin.
3. Följa effekten av läkemedel som hämmar blodplättarna (acetylsalicylsyra) då vissa patientgrupper behöver denna medicin för att inte bilda blodproppar efter operation.
4. Kartlägga blodplättarnas funktion under 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.

### Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac surgery

#### *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. In this thesis, 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 perioperatively, (5) whether ultrafiltration influences coagulation and platelet function, and (6) whether thromboelastometry detects clinically significant platelet dysfunction.

Paediatric patients undergoing cardiac surgery were included in five prospective studies. Coagulation was assessed with standard laboratory tests and thromboelastometry while platelet function was assessed with impedance aggregometry.

Thromboelastometry can be accelerated by performing the analysis before ultrafiltration and weaning of cardiopulmonary bypass, and by analyzing clot firmness after 10 minutes. Routine use of intraoperative thromboelastometry reduces the overall proportion of patients receiving transfusions (64% vs. 92%,  $p < 0.001$ ). Impedance aggregometry can be used to monitor anti-platelet effects of acetyl salicylic acid after shunt implantation in paediatric patients. A substantial proportion of the patients are outside the therapeutic range 3-6 months after surgery. There are substantial reductions both in platelet count and platelet function during and immediately after surgery. Platelet function, but not platelet count, recovers during the first 24 hours after surgery. Ultrafiltration has no or limited effect on platelet count, platelet function, and thromboelastometry analyses. Thromboelastometry has acceptable ability to detect intraoperative but not postoperative ADP-induced 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.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade originalartiklar*

1. Björklund E, Nielsen SJ, Hansson EC, Karlsson M, Wallinder A, Martinsson A, Tygesen H, Romlin BS, et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDHEART registry. *Eur Heart J.* 2020;41(17):1653-61.
2. Thorlacius EM, Wahlander H, Ojala T, Ylanen K, Keski-Nisula J, Synnergren M, Romlin BS, Ricksten SE, Castellheim A. Levosimendan Versus Milrinone for Inotropic Support in Pediatric Cardiac Surgery: Results From a Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(8):2072-80.

### Huvudman

Jan Sunnegårdh  
jan.sunnegardh@vgregion.se

### Medarbetare

Carmen Ryberg  
Malin Boberg  
Sandra Buratti  
Håkan Wåhlander  
Shalan Fadl  
Cecilia Olofsson  
Janus Freyr Gudnason  
Björn Söderberg  
Jens Böhmer  
Eva Strömvall Larsson  
Mustafa Latif Ali  
Christina Polte  
Annika Rydberg  
Katarina Hanseus  
Erik Wiezell  
Eva-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

*Carmen Ryberg, Malin Boberg, Sandra Buratti, Håkan Wåhlander, Shalan Fadl, Cecilia Olofsson, Janus Freyr Gudnason, Christina Polte, Björn Söderberg, Mustafa Latif Ali, Jens Böhmer, Eva Strömvall Larsson, Annika Rydberg, Katarina Hanseus, Sofia Lüning, Mats Synnergren, Erik Wiezell*

Projektet omfattar samtliga barn som opererats för medfött hjärtfel vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus under åren 1994-2018, 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 Strömvall 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 pulmonalatresi 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 kateterteknik 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 (Sandra Buratti) att en- kät (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, ämnesomsättningsrubbnings, 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

*Jens Böhmer, Göran Dellgren, Ann Ricksten, Håkan Wåhlander, Jan Sunnegårdh et. al*

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

*Cecilia Olofsson, Daniel Arvidsson, Mats Börjesson*

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, sannolikt nationell kohort av barn och ungdomar med valvulär aortastenosis.

## Vetenskaplig rapport

*Publicerade originalartiklar*

1. Skogby S, Moons P, Johansson B, Sunnegårdh J, et al. Outpatient volumes and medical staffing resources as predictors for continuity of follow-up care during transfer of adolescents with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020 Jul 1;310:51-57.
2. Kjellberg Olofsson C, Hanseus K, Johansson Ramgren J, Johansson Synnergren M, Sunnegårdh J.A

national study of the outcome after treatment of critical aortic stenosis in the neonate. *Cardiol Young*. 2020 Sep;30(9):1321-1327.

3. Wiezell E, F Gudnason J, Synnergren M, Sunnegårdh J. Outcome after surgery for pulmonary atresia with ventricular septal defect, a long-term follow-up study. *Acta Paediatr*. 2020 Dec 22.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

Cecilia Olofsson: Valvulär aortastenos 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 Wählander  
hakan.wahlander@vgregion.se

## Medarbetare

Fariba Baghaei  
Thomas Higgins  
Anders Jeppson  
Krister Nilsson  
Birgitta Romlin  
Mats Synnergren  
Eva Strömvall-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 impedansaggrometri) 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 impedansaggrometri 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 shuntan. Framtida studier kommer att värdera ifall dosjustering av trombocythämmande läkemedel med ledning av impedansaggrometri 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 kateterisering ger hjärtminutvolymen fundamental information för bedömning av hemodynamik. Analys av artärtryckkurvas 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, symptom 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 artärtryckkurvsanalys 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 originalartiklar*

1. Bartfay SE, Dellgren G, Hallhagen S, Wahlander H, et al. Durable circulatory support with a paracorporeal device as an option for pediatric and adult heart failure patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;May 15;S0022-5223(20)31166-1.
2. Hansmann G, Meinel K, Bukova M, Chouvarine P, Wahlander H, et al. Selexipag for the treatment of children with pulmonary arterial hypertension: First multicenter experience in drug safety and efficacy. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(7):695-706.
3. Hubrechts J, Wahlander H, Kjellberg-Olofsson C, et al. Case Report: Disseminated Systemic

Embolism of Lipiodol After Lymphography for Plastic Bronchitis After Fontan Repair. *Front Pediatr.* 2020;8:584185.

4. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Liden H, Synnergren M, Wahlander H, et al. Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e017704.
5. Thorlacius EM, Wahlander H, Ojala T, et al. Levosimendan Versus Milrinone for Inotropic Support in Pediatric Cardiac Surgery: Results From a Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(8):2072-80.



### 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  
Bert Andersson  
Maria Schaufelberger

### 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

*Post-natal screening with pulse oximetry – completed studies de-Wahl Granelli, Östman-Smith & co-workers.*

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), which established optimal cut-offs (<95, or >3% difference between hand and foot), reference: De-Wahl Granelli et al, Acta Paediatrica 2005; 94:1590.

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. (Referens: De-Wahl Granelli et al. BMJ. 2009 338:a3037). The results were published in BMJ with an accompanying editorial concluding that “Pulse oximetry screening should be universally adopted in all countries capable of carrying out infant cardiac surgery”.

This work is internationally recognized as a benchmark study, and subsequently the protocol used in our study has been adopted by the American College of Pediatrics, and mandated by the Secretary of Health in the USA to be carried out in all US states. It has also been adopted by all Scandinavian countries (De-Wahl Granelli et al Acta Paediatrica 2014;103:1136). First author De-Wahl Granelli, and project leader Östman-Smith continue to be asked to advice on the introduction of pulse-oximetry screening in other countries, and to comment or referee manuscripts and grant-applications in this field. In February 2017 Anne de-Wahl Granelli was given the “Humanitarian Award ” which is awarded every year by the American Patient Safety Movement Foundation, receiving the award from ex-President Bill Clinton, in recognition of the practical contribution of the test validated in our study to the reduction in mortality and morbidity of newborns with duct-dependent congenital heart disease.

## II. Heart muscle disorders

### *A. Optimal therapy and screening for hypertrophic cardiomyopathy*

*(Östman-Smith, Allahyari, Javidgonbadi, Fernlund, Sjöberg, Wålinder Östberg, Alenius Dahlkvist)*

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.

Breakthroughs achieved: 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. (Results published). 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 (Results published). 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 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/RPP, i.e. substantially lower myocardial oxygen consumption than the observation-group, which may have relevance for subendocardial ischaemia on exercise and future development of myocardial fibrosis. This was selected to be presented as a moderated poster at the World Congress of Cardiology 2019 in Paris, (European Heart Journal, Volume 40, Issue Supplement\_1, October 2019, ehz748.0203, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz748.0203>).

Blinded analysis of the effect of beta-blocker therapy on diastolic function and progression/regression of hypertrophy are on schedule 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 [4.4-4.6] cm in Obs-group and 4.8 [4.7-5.1] cm in Bbl-group ( $p=0.0028$ ), and 3D LV-volumes of 41.0 [38.9-47.1] versus 51.0 [44.3-54.1] ml/m<sup>2</sup> BSA ( $p=0.006$ ). The difference was not secondary to bradycardia as calculated cardiac output at rest was also significantly different, 1.51 [1.36-1.69] and 1.90 [1.67-2.05] 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 were accepted as an Abstract at the AEPC conference 2020 which was cancelled, and will now be presented at the 2021AEPC conference, as well as being prepared for publication.

These results indicate 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.

*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 (Östman-Smith et al. European Heart J. 2010;31:439-449) 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 [95%CI 6.6-331], sensitivity 97% [83- 100]%, specificity 80% [71-88]%, ( $P<0.0001$ ), 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 (see scientific report). Currently we are preparing for publication 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 is 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). In collaboration with Eva Fernlund and Anna Wälinder 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, and 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. Furthermore, in 2020 we were kindly given a live Excel calculator with the newly published pediatric HCM RiskKids algorithm by drs Gaby Norrish and Juan Kaski, from

Centre For Inherited Cardiovascular Diseases, at Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London in order to carry out an external validation of their algorithm in patients not included in the data base that produced the algorithm. This work is now completed, and will shortly be submitted for publication. We can confirm virtually identical C-statistic values for HCM Risk-Kids as that of Norrish et al in the original 2019 publication, but also find that the addition of ECG risk-score to the HCM Risk-Kids score further improves discrimination.

*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 Davood 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 (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 [1.127- 3.465]), 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 (Javidgonbadi et al. Open Heart 2019). 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), (submitted for publication). Further manuscripts compare risk-factors for arrhythmia are in the pipe-line. Furthermore Davood Javidgonbadi and myself are now planning to extend this work by comparing hemodynamic outcome of short-delay pacing with alcohol septal ablation in continued collaboration with Bert Andersson 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.

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. (Co-workers in this Ulla Lundström, Anders Nygren, Stefan Hallhagen, Mats Synnergren, Davood Javidgonbadi and Ingegerd Östman-Smith, this is in manuscript with new patients being added for publication)

*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 MYBPC was predominant (33%). Additional genes affected in the high-risk group were ACTC, MYL, MYPN, LAMP2, RAF 1 and PTNP11. This work is going to be expanded in collaboration with the Nordic

Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (see below).

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-zcores, 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.

#### *E. Collaborations within the Nordic Hypertrophic Cardiomyopathy Registry*

On the initiative of Jens Mogensen and Henning Bundgaard in Denmark initial funding has been obtained for the expansion of the existing Danish HCM Registry to a collaborative Scandinavian Registry. I have agreed to enter my patient cohort that have reached 18 years of age in this Registry, and have been elected, together with Pyotr Platonov in Lund, to be one of the two Swedish representatives on the executive board for the Registry. At the most recent meeting of involved Scandinavian cardiologists I proposed two projects for collaboration within the Registry, and both were accepted. The first project was a study comparing predictive powers of the ECG-risk score, the American Heart Association risk score, and the European Society of Cardiology Risk-calculator in their ability to predict sudden death, cardiac arrest or appropriate ICD- discharge in the Registry population, in order to determine if risk prediction would be improved by including the ECG-risk score in the risk stratification. The second project was the study of genotype-phenotype correlations between the presence of a high risk ECG-risk score ( $>5$  points), and genotype, now with an expanded gene-panel, of up to 218 genes.

### **III. Creation of a Swedish National Registry for Paediatric Cardiomyopathies**

In 2014 Ingegerd Östman-Smith obtained a grant from the Swedish Heart-Lung Foundation, renewed in 2015, and for 2016, in order to (in collaboration with Eva Fernlund, Gunnar Sjöberg, Anders Jonzon and Annika Rydberg representing all other paediatric cardiology centers) create a national registry for all types of paediatric cardiomyopathies. Recently Per Larsson has replaced Anders Jonzon in this project, and Jenny Alenius Dahlkvist has replaced Annika Rydberg, 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 ARCVC (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**

Linda Byström, Ingegerd Östman-Smith 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 (Östman-Smith et al, European Heart Journal 2010). 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 Idrotts gymnasium 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**

Ingegerd Östman-Smith, Eva Fernlund, Jovanna Dahlgren, from Germany: Cordula Wolf, Martin Zenker  
Ingegerd 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. I was, together with Cordula Wolf, the only pediatric cardiologist in the steering committee. 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 Martin Zenker and Cordula 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 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 Jovanna Dahlgren to review the cardiac investigations carried out on all patients with Noonan's syndrome receiving growth hormone therapy at Queen Silvia children's Hospital.

#### **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 E-pub 2020 Aug 21

2. Östman-Smith I, Javidgonbadi D, Fernlund E. Concerns about the HCM Risk-Kids Study. JAMA Cardiol 2020, Mar 1;5(3):362.

*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

### Finansiärer

ALF  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
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  
Eugeniastiftelsen  
Stiftelsen Petter  
Silfverskiölds Minnesfond  
RBU:s forskningsstiftelse  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens  
Vetenskapsfond  
Ågrenska Stiftelsen

## I. Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck

För omhändertagande av barn med ryggmärgsbråck finns vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg sedan lång tid en multidisciplinär teambildning. Hos individerna ses neurogen blås- och tarmfunktionsstörning, varierande grad av pares av nedre extremiteterna, liksom hydrocefalus. Kognitiva problem ses ofta och kan relateras till hjärnmissbildningen men även till hydrocefalus-problematiken med försämrad tidsuppfattning och svårigheter att strukturera sin dag. Vid neurogen blåsfunktionsstörning finns risk för njurskador orsakat av höga tryck i blåsan och läckage när utflödesmotståndet 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 intermitterent 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.

Livskvalitetsstudier av ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck i relation till neurogen blås- och tarmfunktionsstörning Inom barnsjukvården finns sedan många år ett strukturerat omhändertagande av barn med ryggmärgsbråck vilket inte har sin motsvarighet i vuxenvården. 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 upplevelsen av att leva med urin- och avföringsläckage kommer att utföras på en vuxen population med ryggmärgsbråck. Vid en databassökning av publikationer de senaste 10 åren fann man ingen studie där individer med ryggmärgsbråck beskriver sin upplevelse av inkontinens. Det finns en stor kunskapslucka inom forskningen på området. Ytterligare planerad forskning avseende neurogen blåsfunktionsstörning med etiskt

godkännande för 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 ryggmärgsbråck?
- Finns det hos barn och ungdomar med ryggmärgsbråck skillnad avseende 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?
- Hur stor och för vilka diagnoser är den nationella sjukvårdskonsumtionen för vuxna med spina bifida i allmänhet och för vuxna med ryggmärgsbråck i synnerhet 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 luftrörskatarr, 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.

### II. 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 i Norden under 15 år. Long-Gap esophagus atresi är en variant av missbildningen där mycket matstrupsvävnad saknas, vilket gör behandlingen 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. I pågående studier vill vi besvara följande frågeställningar gällande 15-åringar med EA:

- Vad är prevalensen av GER?
- Finns det samband mellan resultat på funktionsmätningar av matstrups- resp. luftvägsfunktion och patientskattade symtom?
- Finns det samband mellan resultat på GER enligt pH-mätning och fynd på luftvägsfunktionmätning?
- Vilka tidiga sjuklighetsfaktorer ökar risken för matstrups- (t.ex. GER, dysfagi), luftvägssjuklighet (t.ex. obstruktivitet, restriktivitet) eller nedsatt diagnosspecifik HRQOL?
- om och utveckling av sjuklighet under barndom:
- Hur utvecklas matstrups- resp. luftvägsfunktionen mellan 1, 7 och 15 år hos barn med EA utifrån resultat på funktionsmätning? Minskar denna sjuklighet med ökad patientålder?

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.

## **II. 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 vårt forskningsprojekt. Det avser även kunskap om hur barnen hanterar utmaningar till följd av deras sjuklighet (coping) och vilken inverkan det har på hälsa och livskvalitet (HRQOL). I sällsynta diagnoser är inte alltid allmänna enkäter känsliga för att fånga hur de kliniska karakteristika 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 hos 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, utvecklades 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 symtom 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 om mat/måltidssvårigheter inverkar på den generella HRQOL hos barn med EA. I samarbete med samtliga svenska barnkirurgiska kliniker, tillämpar vi "the EA-QOL questionnaire" i en nationell kohort barn med long-gap EA, dvs en variant av missbildningen där mycket matstrupsvävnad saknas, vilket gör behandlingen svår. Långtidsutvärderingar av olika kirurgiska metoder saknas. Doktoranden utvärderar vilken kirurgisk behandling som är associerad till god livskvalitet i åldern 2-18 år. I en nu pågående studie undersöker vi vilka kliniska och psykosociala faktorer som avgör hur familjens HRQOL ser ut.

## **II. 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 under sammanställning och planeras för publikation våren 2020.

### 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 gastroschisis har man i senare studier sett att dessa barn riskerar en nedsatt livskvalitet, trots att man tidigare trott att gastroschisis 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 originalartiklar*

1. Ax S, 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.* 2020 Oct 7.
2. Nordenström J, Koutouzi G, Holmdahl G, Abrahamsson K, Sixt R, Sjöström S. Changes in differential renal function after pyeloplasty in infants and children. *J Pediatr Urol.* 2020;16(3):329.e1-e8.
3. Sjöström S, Pivodic A, Abrahamsson K, et al. A scoring system for predicting downgrading and resolution of high-grade infant vesicoureteral reflux. *Acta Paediatr.* 2020 Jun 28.
4. Andersson, M., Sjöström, S., Doroszkiewicz, M., Örtqvist, L., Abrahamsson, K., Sillén, U, Holmdahl, G. Urological results and patient satisfaction in adolescents after surgery for proximal hypospadias in childhood. *J Pediatr Urol.* 2020;16(5):660.e1-e8
5. Borg H, Sillén U, Doroszkiewicz M, Holmdahl G, Sjöström S, Abrahamsson K. Four-hour voiding observations detect neurogenic lower urinary tract dysfunction in neonates with anorectal malformation. *J Pediatr Urol.* 2020 16;S1477-5131(20)30573-8.
6. Sjöström S, Sillén U, Bachelard M, Johansson E, Brandström P, Hellström AL., Abrahamsson K. Bladder/bowel dysfunction in pre-school children following febrile urinary tract infection in infancy. *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec 4.
7. Sjöström S, Ekdahl H, Abrahamsson K, Sillén U. Bladder/bowel dysfunction at school age is seen in children with high-grade vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction in infancy. *Acta Paediatr.* 2020;109(2):388-95.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Magdalena Vu Minh Arnell. Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med rygg- märgsbräck – livssituation, kontinens och hälsorelaterad livskvalitet.
2. 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.
3. Matilda Bräutigam. Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med

- gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky.
4. Sofie Örnö Ax. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi-  
mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Biträdande handledare Vladimir  
Gatzinsky.



### Huvudman

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

### Medarbetare

Kate Abrahamsson  
John 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  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
Drottning Silvias  
Jubileumsfond  
Stiftelsen Mary von  
Sydows, född Wijk,  
donationsfond  
Jerringfonden  
Majblommans  
forskningsbidrag  
Stiftelsen Petter  
Silfverskiölds Minnesfond

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

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 borgen för god funktion och HRQOL hos det uppväxande barnet och dess familj.

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 flera center i världen pågår översättnings- och valideringsarbete av "the EA-QOL-questionnaire" såsom USA, Spanien, Storbritannien, Nederländerna, Ungern och Kina. Den första nya författargruppen som är klar med arbetet kommer från Ankara, Turkiet. Dessaa 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 oh 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 dilatera 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 nationell studie utvärderas vilken kirurgisk behandling som är associerad till god HRQOL och psykologisk hälsa i barn- och ungdomså, när bristen på matstrupsvävnad är stor (long-gap EA). 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 har vi genomfört vi nu en litteraturoversikt 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.

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 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.

Jag bedriver även forskning inom barnurologi I ett projekt utvärderades föräldraperspektivet vid handläggning av spädbarn med höggradig urinvägsreflux (hVUR), 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 antibiotikaproylax enbart eller kirurgi/endoskopi. Resultatet visade att profylaktiskt 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. Vidare har jag publicerat en utveckling och validering av en enkät för att värdera förekomst och problem vid funktionell blås- och tarmdysfunktion, utifrån ett arbete vid uro-tarmstomienheten vid Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus.

Under 2020 var också Gästredaktör i för European Journal of Pediatric Surgery i en särskild upplaga om ”Livskvalitet hos barn med barnkirurgiska sjukdomar och deras föräldrar” samt inbjuden författare till flera artiklar i ämnet. Här sammanställdes den senaste litteraturen systematiskt för diagnoser såsom esofagusatresi, gallvägsatresi, blåsexstrofi, anorektala missbildningar, Hirschsprungs sjukdom, medfött diafragmabräck samt en presentation om varför livskvalitetsforskning är viktig inom barnkirurgi.

### *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 originalartiklar*

1. Sillén U, Sjöström S, Doroszkiewicz M, Ekdahl H, Dellenmark-Blom M. Development and Validation of Symptom Score for Total Bladder-Bowel Dysfunction: Subscales for Overactive Bladder and Dysfunctional Voiding. *J Urol.* 2020;204(6):1333-40
2. Dingemann J, Dellenmark-Blom M, Quitmann JH. Health-Related Quality of Life in Pediatric Surgical Patients and their Caretakers. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(3):223-4.
3. Kassa AM, Dellenmark-Blom M, Thorsell Cederberg J, Engvall G, Engstrand Lilja H. Children and adolescents with VACTERL association: health-related quality of life and psychological well-being in

- children and adolescents and their parents. *Qual Life Res.* 2020, 29(4):913-924.
4. Dellenmark-Blom, M., Quitmann, J., Dingemann, J., et al. Clinical Factors Affecting Condition-Specific Quality-of-Life Domains in Pediatric Patients after Repair of Esophageal Atresia: The Swedish-German EA-QOL Study. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(1):96-103.
  5. Ax S, 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.* 2020 Oct 7..
  6. Bloemeke J, Witt S, Bullinger M, Dingemann J, Dellenmark-Blom M, Quitmann J. Health-Related Quality of Life Assessment in Children and their Families: Aspects of Importance to the Pediatric Surgeon. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(3):232-8.
  7. Dellenmark-Blom M, Quitmann J, Dingemann C. Health-Related Quality of Life in Patients after Repair of Esophageal Atresia: A Review of Current Literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(3):239-50.
  8. Holmdahl G, Dellenmark-Blom M, Nordenskjöld A, Sjöström S. Health-Related Quality of Life in Patients with the Bladder Exstrophy-Epispadias Complex and Relationship to Incontinence and Sexual Factors: A Review of the Recent Literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(3):251-60.

*Pågående doktorandprojekt*

*Biträdande handledare*

1. Matilda Bräutigam. Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Huvudhandledare Kate Abrahamsson, biträdande handledare Vladimir Gatzinsky.
2. Sofie Örnö Ax. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi- mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Huvudhandledare Kate Abrahamsson, biträdande handledare Vladimir Gatzinsky.



### Huvudman

Sofia Sjöström  
sofia.sjostrom@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens  
Vetenskapsfond

### *Projektbeskrivning vesicouretral reflux*

Vesicouretral reflux innebär backflöde av urin från urinblåsa via urinledaren till njuren. Tillståndet är kopplat till ökad risk för urinvägsinfektioner och fortskridande njurskada hos barn. Detta kan i sin tur leda till högt blodtryck och sänkt njurfunktion hos vuxna. Reflux förekommer hos ca 1-2% av barn 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 njurskador, både medfödda och förvärvade och stor risk för blåsdysfunktion. De har mindre chans till spontant tillfrisknande och behöver ofta medicinsk eller kirurgisk behandling. Pediatriskt Urologiskt Nefrologiskt Centrum (PUNC) vid Drottning Silvias har sedan decennier bedrivit gemensam forskning kring vesicouretral reflux. Barnurologiska sektionen har framförallt fokuserat på studier kring höggradig spädbarnsreflux och blåsdysfunktion och har flera aktuella projekt.

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

The Swedish Infant High-grade Reflux Study var en randomiserad kontrollerad nationell multicenterstudie som utgick 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 års uppföljning.

Blåsdysfunktion och där särskilt residualurin var ogynnsamma prognostiska faktorer för utfall både vad gäller reflux, urinvägsinfektioner och tillkomst av nya njurskador.

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

Fortsatt klinisk uppföljning av spädbarnsrefluxstudien har nu startat genom en tvärsnittsstudie 5-10 år efter inklusion i ursprunglig studie. Ansökan till EPN är godkänd (2019-04970). 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) 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 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.

### **IV. Riskanalys och scoring för värdering av prognos vid höggradig urinvägsreflux**

Från en tidigare longitudinell observationsstudie på 115 spädbarn med höggradig reflux har riskfaktorer identifierats med uni och multivariabla analyser. Ett statistiskt validerat scoringsystem med 0-14 poäng för bedömning av sannolikhet för spontant refluxförsvinnande kontra kvarstående reflux har tagits fram. En scoring på >8 poäng vid ett års ålder innebär hög risk för kvarstående reflux och motiverar aktiv behandling av reflux såsom fortsatt antibiotikaproylax alternativt kirurgisk behandling. Studien publicerad och avslutad 2020.

#### *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 på urinvägarna med blåsfunktionsstörning, vidgade övre urinvägar och njurfunktionsnedsättning. Många har medfödd njurdysplasi men 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. Det är känt att blåsdysfunktion är relaterat till njurpåverkan, men det har varit svårt att bevisa att behandling av blåsdysfunktion kan förbättra eller bevara njurfunktionen. 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 nytta av denna behandling utan endast fallbeskrivningar.

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

Studien har nyligen prövats och fått godkänt i EPN och 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 intermitterant 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, laborationsundersökningar, miktionsundersökningar med flöde/residualurin, i förekommande fall cystometri samt 24 timmars urinvolym och dryckesmätningar. Studieansvarig är kollega G Holmdahl.

#### *Projektbeskrivning avföringsvanor hos friska barn*

Kunskap saknas angående avföringsvanor och förekomst av förstoppning hos för övrigt friska barn under uppväxten. Problem med förstoppning tenderar att öka 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 dessutom kunna skilja funktionella från strukturella medfödda, potentiellt livshotande tarmtömningsproblem som exv vid Hirshsprungs sjukdom (colonaganglionos).

Urosektionen och uro/tarmterapin vid DSBUS har tidigare producerat prospektiva longitudinella studier kring temat miktionsvanor och utveckling av blåsfunktion hos friska barn och vi fortsätter nu med kartläggning av friska barns avföringsvanor.

## **VI. Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun**

Denna prospektiva observationsstudie har nu nått styrkeberäknat antal och inkluderat 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 ny 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. Datainsamling och bearbetning pågår.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade originalartiklar*

1. Nordenström J, Koutozi G, Holmdahl G, Abrahamsson K, Sixt R, Sjöström S. Changes in differential renal function after pyeloplasty in infants and children. *J Pediatr Urol.* 2020 Feb 11:S1477-5131(20)30023-1.
2. U Sillén, S Sjöström, M Doroszkiewicz, H Ekdahl, M Dellenmark-Blom. Development and Validation of Symptom Score for Total Bladder-Bowel Dysfunction; Subscales for Overactive Bladder and Dysfunctional Voiding. *J Urol.* 2020 May 29;101097JU0000000000001154.
3. Sjöström S, Pivodic A, et al. A scoring system for predicting downgrading and resolution of high-grade infant vesicoureteral reflux. *Acta Paediatr.* 2020 Jun 8.
4. Holmdahl G, Dellenmark Blom M, Nordenskjöld A, Sjöström S. Health related Quality of Life in Patients with Bladder Exstrophy-Epispadias Complex and Relationship to Incontinence and Sexual Factors: a Review of the Recent Litterature. *European Journal of Pediatric Surgery* May 2020
5. Andersson M, Sjöström S, et al. Urological results and patient satisfaction in adolescents after surgery for proximal hypospadias in childhood. *Journal of Pediatric Urology* (2020) 16, 660.e1e660.e8 .
6. H. Borg, U. Sillén, M. Doroszkiewicz, G. Holmdahl, S. Sjöström, K. Abrahamsson. Four-hour voiding observations detect neurogenic lower urinary tract dysfunction in neonates with anorectal malformation. *Journal of Pediatric Urology.* 2020 Oct 16.
7. Sofia Sjöström, Ulla Sillén, et al. Bladder/bowel dysfunction in pre-school children following febrile urinary tract infection in infancy. *Pediatric Nephrology* 2020 Dec 4.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

Cathrine Gatzinsky, Projekt Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun. Biträdande handledare; överläkare Helena Borg samt professor Ulla Sillén.

### Huvudman

Kerstin Albertsson-  
Wikland  
[kerstin.albertsson.wikland@gu.se](mailto:kerstin.albertsson.wikland@gu.se)

### Medarbetare

Björn Andersson  
Ebba Brann  
John Chaplin  
Lars Gelander  
Anton Holmgren  
Berit Kriström  
Lauren Lissner  
Elena Lundberg  
Lotta Moraeus  
Andreas Nierop  
Aimon Niklasson  
Anders Nygren  
Agneta Sjöberg  
Anders Tidblad

### Finansiärer

ALF

## Varför är tillväxt hos barn en markör för hälsa och sjukdom?

### Matematiska modeller för analys av tillväxtmönster, bakomliggande hormonella regleringsmekanismer och seneffekter

#### Sammanfattning

Detta forskningsprogram har som mål att förstå hur barns tillväxt regleras och utröna dess prediktionsvärde för sjukdom under barndom & vuxenliv. Ett barns tillväxt, utgör ett integrerat mått på fysiskt och psykiskt välbefinnande och består av nutritionsberoende spädbarnstid, GH/IGF beroende barndom och en också könssteroid beroende pubertetsperiod.

Vår hypotes är, att ökad känslighet för omgivningsfaktorer mellan tillväxtperioder, via epigenetisk genförändring leder till ändrad hormonbalans, tillväxt och metabolism. Vi använder tillväxt som proxy, och kan med hjälp av olika matematiska modeller beskriva de olika tillväxtperioderna. Vi vill nu kartlägga tillväxt hos väldefinierade grupper av barn med olika sjukdomar och syndrom och därefter lägga in den erhållna kunskapen i en datoriserad tillväxtmodul.

Vi har utvecklat en unik mortalitetsmodell, baserad på födelseinformation av de ungefär 4 Milj som föddes i Sverige 1973-2010. Med hjälp av dessa har vi belagt, att den ökade dödlighet hos de tidigare GH-behandlade kan förklaras av födelsekaraktistika och inte GH-behandling, som felaktigt postulerats, och föranlett underbehandling av GH i världen. Vi har också visat, att den GH-beroende tillväxten utgör en funktion av ett barns GH-insöndring och dess GH-känslighet i vävnader. Vi har utvecklat matematiska prediktionsmodeller för tillväxtsvar på GH-behandling, ett mått på GH-känslighet hos ett enskilt barn. Detta möjliggör paradigmskifte från dagens viktbaserade fixa GH-dos till individuell känslighetsbaserad behandlingsregim, för att med hög säkerhet uppnå ett fördefinierat behandlingsmål avseende vuxenlängd, normaliserad metabolism, QoL och kognition.

Våra tillväxtkurvor, baserade på GrowUp1974Gothenburg-cohorten infördes vid milleniet som kliniskt verktyg inom svensk hälso-/sjukvård. De kommer att uppdateras med nya tillväxtkurvor baserade på friska barn från ej rökande mödrar från GrowUp1990Gothenburg-cohorten, med datoriserat beslutsstöd, då vår innovativa tillväxtmodell, QEPS, möjliggör individuell prediktion med känd precision.

Vår forskning berör samtliga barn i världen och stora patientgrupper inom vuxensjukvård. Den syftar till att besvara frågeställningar om hur barns tillväxtmönster normaliseras vid hormonbehandling liksom hur tillväxtmönster avspeglar fysisk/psykisk sjukdom. Händelser som under/övernutrition under övergångsperioder mellan tillväxtfaser kan ändra reglering av tillväxt, metabolism, fertilitet samt öka risk för morbiditet i vuxenlivet. Utveckling pågår av datoriserade beslutsstöd för tillväxt, att användas inom all barnhälsovård, för remittering av rätt barn till rätt instans inom sjukvården.

Våra förbättrade diagnostiska och terapeutiska redskap/regimer har redan

idag avgörande betydelse för prevention, förbättrad diagnostik och behandlingsstrategier.

Bland annat har vi tagit fram:

- Ny tillväxtmodell (QEPS), som matematisk förklarar tillväxt för att individualisera tillväxtprediktion och förstå patologisk tillväxt; vars matematiska mått (med individuell precision) kan användas för att beskriva och jämföra olika patientmaterial,
- Prediktionsmodeller för diagnostik och individualiserad GH-behandling för såväl tillväxt som icke tillväxteffekter
- Optimerad GH-behandling i hela världen tack vare förenklad och effektivare behandling i hemmet med daglig adekvat dos.
- Mortalitetsmodell (baserad på MFM 1973-2010, av 4 Milj), hitintills använd för att visa att födelsekaraktäristika och inte GH-behandling förklarar ökad mortalitet hos GH-behandlade.
- Innovativa tillväxt referenser som tar hänsyn till ett barns individuella mognad, dess biologiska ålder, och ger information om tillväxt enligt olika tillväxt funktioner.

Kommande resultat kommer att ytterligare effektivera hälso- och sjukvård, såväl ur hälsoekonomiskt perspektiv: bättre prevention, optimal diagnostik och behandling, som ur patientperspektiv med skräddarsydd behandling av enskilt barn. Vårt långsiktiga tvärvetenskapliga kliniska forskningsprogram, utgår från världsunika populations- och patientmaterial, följda under 15-40 år avseende tillväxt och hormoner, där våra matematiska modeller nu blir verktyg för att ge oss fördjupad insikt om hur tillväxt regleras och ett barn re- programmeras.

### **Why is growth in children a marker of health & morbidity?**

#### **Mathematic modelling for analysis of growth patterns, underlying hormonal mechanisms, and late consequences**

##### *Summary*

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 gender specific secular trends for growth and detected that childhood BMI is positively associated with earlier onset of reduced specific pubertal growth. Due to increased pre-pubertal growth they end up with unchanged adult height. We will now continue to scrutinize the different phases of growth of well characterized groups of children with different diseases and syndromes. The QEPS growthmodel 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 computerized growth model, 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. A growth model also for weight will be developed for the different growth functions; by that also for weight and BMI, references aligned for the onset of puberty can be obtained. Relation 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, gender 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. Further studies on cardiovascular morbidity will be undertaken in the GHtreated population cohort in relation to the Swedish population.

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. Albertsson-Wikland K, Holmgren A, Niklasson A, Holmgren A, Gelerander L, Nierop AFM. New Swedish references for total and preubertal height. *Acta Paediatr* 2020;109:754-63.
2. Sävendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, Clayton P, Coste J, Hokken-Koelega ACS, Kiess W, Kuehni CE, Albertsson-Wikland K, et al. Mortality after childhood Growth Hormone treatment - the SAGhE study. *Lancet Diabetes & Endocrinol*. 2020; 8(8):683-692.
3. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Holmgren A, Gelerander L, Nierop AFM. Novel type of pubertal Height reference. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(9):1173-1182.
4. Dauber A, Meng Y, Audi L, Vedantam S, Weaver B, Carrascosa A, Albertsson-Wikland K, et al. A Genomwide Pharmacogenetic Study of Growth Hormone Responsiveness. *J Clin Endocrinol & Metab* 2020; 105(10):3203-3212.
5. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Holmgren A, Gelerander L, Holmgren A, Aronson SA, Sjöberg A. Nierop AFM. Swedish references for weight, weight-for-height and BMI. *Acta Paediatr* 2020 Aug 11.
6. Andersson-Hall UK, Pivodic A, de Mare HK, Svedin JP, Mallard EC, Albertsson-Wikland KG, Holmäng, AB. Relationship of infant body composition to maternal adipokines and fat mass in normal-weight women and women with obesity: the PONCH study. *Pediatric Research* 2020 Sep 14.
7. Holmgren A, Martos-Morten GA, Niklasson A, Martinez-Villaneueva J, Argente J, Albertsson-Wikland K. The pubertal growth spurt is diminished in children with severe obesity. *Pediatric Research* 2020 Nov 10.
8. Petraitiene I, Vitkauskiene A, Albertsson-Wikland K, Verkuskiene R. Sex hormones and gonadal size in pubertal girls born SGA with catch-up growth. *J Pediatric & Adolescent Gynecology*. 2020;33(2):125-132.



### Huvudman

Stefan Berg  
stefan.berg@vgregion.se

### Medarbetare

Anders Fasth  
Vanda Friman  
Eric Ronge  
Rebecca Rupröder  
Per Wekell

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland

### Sammanfattning

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. Familjär Medelhavsfeber (FMF) och Hyper-IgD syndrom (HIDS) är autosomt recessiva sjukdomar. Till de autosomt dominanta räknas TNF-receptor associerad periodiskt syndrom (TRAPS), Muckle-Wells syndrom (MWS), Familjär köldurticaria (FCU) och Chronic Infantile Neurological and Cutaneous Articular syndrome (CINCA). 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.

Fortfarande kan dock en stor andel av patienter med periodisk feber ej klassificeras till någon av de kända specifika sjukdomarna. Autoinflammatoriska sjukdomar är viktiga att studera av flera skäl. Med en stor invandring från Östra Medelhavsområdet har FMF kommit att få en allt större betydelse. Sjukdomen är behandlingsbar och utan behandling utvecklar en betydande andel av patienterna amyloidos och njurinsufficiens. Ökad kunskap om mekanismer för inflammation hos de ärftliga autoinflammatoriska sjukdomarna öppnar dörren till terapi. För många barn med autoinflammatorisk sjukdom innebär sjukdomen försämrad livskvalitet med feber, sjukdomskänsla och smärta. För en lite grupp innebär sjukdomen komplikationer i form av amyloidos, njurinsufficiens och för tidig död. Sjukdomsepisoderna får också stora sociala konsekvenser såväl för barnet som dess föräldrar.

Syftet med studien är att beskriva incidens och prevalens av autoinflammatoriska sjukdomar, vilket hittills är mycket knapphändigt. Vi avser att beskriva den kliniska bilden inklusive inflammatoriska parametrar, ärftlighetsgång och förlopp.

### Preliminära resultat

Etthundrafemtio två patienter har undersökts avseende autoinflammatorisk sjukdom. Familjär medelhavsfeber (FMF) var den enskilt största sjukdomen med 68 patienter. Ingen av patienterna med FMF har etniskt ursprung från Sverige. Av de med klinisk diagnos FMF, så har mutationsanalys gjorts på 53. Av dessa var 23 (43%) homozygota för mutation i MEFV genen. Åtta (15%) var heterozygota. Ingen mutation påträffades i 22 fall (42%).

Den näst vanligaste sjukdomen var PFAPA med 30 fall. Detta är en rent klinisk diagnos och någon känd mutation finns ej. Av dessa har 10 tonsillektomerats på indikationen PFAPA. Alla har förbättrats och åtta (10%) har blivit helt symptomfria. En familj med CINCA/FCU har identifierats. En familj med MWS/FCU utreds. En familj (fyra personer) med misstänkt TRAPS undersöks. Totalt har mutationsanalys gjorts på 24 patienter med symptom som skulle kunna stämma med HIDS men alla mutationsanalyser har varit negativa. En stor grupp är autoinflammatorisk sjukdom som varken kliniskt eller "genetiskt" kan klassificerats till en känd sjukdomsgrupp. Fyrtiosju fall av detta har identifierats.

Vi förväntar oss att kunna beskriva incidens och prevalens av autoinflammatoriska sjukdomar. Uppgifter om incidens och prevalens är ytterst bristfällig förutom avseende FMF. Kliniska data och laboratorieparametrar finns beskrivna för de ärftliga formerna av autoinflammatorisk sjukdom. Vi hoppas att kunna beskriva mer noggrant de icke ärftliga formerna där mycket kunskap saknas. Detta görs för att kunna ge mer information till patienter om prognos och eventuell behandling. Ökad kunskap om de autoinflammatoriska sjukdomarna kan medföra att många onödiga undersökningar undviks, minskade antal sjukbesök och att antibiotikakurer kan förhindras. Bättre kunskap om sjukdomen både hos behandlande läkare och patienter ger även en ekonomisk besparing.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade originalartiklar*

1. Rice GI, Park S, Gavazzi F, Adang LA, Ayuk LA, Van Eyck L, Seabra L, Barrea C, Battini R, Belot A, Berg S, et al. Genetic and phenotypic spectrum associated with IFIH1 gain-of-function. *Hum Mutat.* 2020;41(4):837-49.

### Huvudman

Malin Berghammer  
malin.berghammer@vgregion.se

### Medarbetare

Margaretha Jenholt Nolbris  
John Chaplin  
Mohamad Hajir  
Elisabeth Jangsten  
Pia Alsén  
Eva Furenäs  
Anette Ekström Bergström  
William Jobe

### Finansiärer

Högskolan Väst  
Hjärtebarnsfonden  
South Africa - Sweden  
University Forum

Den forskning jag bedriver beskrivs utifrån tre olika forskningsområden:

1. Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla användandet av digitalt bildstöd anpassat till barn och ungdomar
  - a. Utveckla och validera en PREM enkät
  - b. Skapa underlag för kommunikation med barn och ungdomar genom digitalt bildstöd
2. Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet
3. 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 symtom och tecken hos kvinnor med medfödda hjärtfel är många gånger även komplicerat för hälso-och sjukvården eftersom symtom och tecken från hjärtsjukdomen och symtom 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 planeras att startas under 2021 och innefattar olika delstudier.

### 3) Mentorskap för sjuksköterskor

#### *Sammanfattning*

Aktuellt projekt är ett fullfinansierat doktorandprojekt med fokus på mentorskap för sjuksköterskor. Projektets syfte är 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 planeras starta i början av 2021 och inrymmer flera delstudier.

#### Vetenskaplig rapport

##### *Publicerade originalartiklar*

1. Moons P, Luyckx K, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Lu CW, Jackson JL, Khairy P, Cook SC, Chidambarathanu S, Alday L, Eriksen K, Dellborg M, Berghammer M, 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.* 2020 Apr 6:S0828-282X(20)30317-2.
2. Van Bulck L, Goossens E, Luyckx K, Apers S, Oechslin E, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Lu CW, Jackson JL, Khairy P, Cook SC, Chidambarathanu S, Alday L, Eriksen K, Dellborg M, Berghammer M, et al; APPROACH-IS consortium and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). Healthcare system inputs and patient-reported outcomes: a study in adults with congenital heart defect from 15 countries. *BMC Health Serv Res.* 2020 Jun 3;20(1):496.
3. Moons P, Apers S, Kovacs AH, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Wang JK, Jackson JL, Khairy P, Cook SC, Chidambarathanu S, Alday L, Oechslin E, Eriksen K, Dellborg M, Berghammer M, 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.* 2020 Jun 11:1474515120930496.
4. Garcia de Avila MA, Hamamoto Filho PT, Jacob FLDS, Alcantara LRS, Berghammer M, et al. Children's Anxiety and Factors Related to the COVID-19 Pandemic: An Exploratory Study Using the Children's Anxiety Questionnaire and the Numerical Rating Scale. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 9;17(16):5757.
5. Casteigt B, Samuel M, Laplante L, Shohoudi A, Apers S, Kovacs AH, Luyckx K, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Lu CW, Jackson JL, Cook SC, Chidambarathanu S, Alday L, Eriksen K, Dellborg M, Berghammer M, et al; of the 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*. 2020 Sep 19:S1547-5271(20)30894-8.
6. 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*. 2020 Oct 30:1474515120963314.

*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 kammares utflödesanomali". Medicinska Fakulteten, Lunds universitet. Huvudhandledare: Petru Liuba.



### Huvudman

Per Brandström

### Medarbetare

Sverker Hansson,  
Eira Stokland  
Frida Dangardt  
Kerstin Lagerstrand

### 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, bildiagnostik, 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 resistens samt följsamheten till nationella vårdriktlinjer. I ett samarbete med Universitetet i Lund studeras också genetiska förutsättningar för UVI-symtom och njurskada i denna population. I en prospektiv studie har vi värderat möjligheten att med ultraljudsanalys av njursvullnad och biomarkörer påvisa pyelonefrit/njurskada. I ett MR- projekt studerar vi om invasiva metoder för njurskadediagnostik kan ersättas med MR (diffusionsteknik). Slutligen studeras njurtransplantation hos barn vad gäller 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. Other projects include ultrasonographic renal swelling and test of biomarkers to reveal pyelonephritis and renal damage. In a MR project the ability to replace invasive methods with MR (diffusion technique) for diagnosing renal damage is explored. Finally renal transplantation in children will be studied regarding graft function, opportunistic viral infections and longterm complications with focus on chronic rejection and cardiovascular health.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Hua Y, Bai X, Zhang J, Jernberg C, Chromek M, Hansson S, et al. Molecular characteristics of eae-positive clinical Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Sweden. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 1:2562-70.2.
2. Ladfors SW, Lindahl JK, Hansson S, et al. Long-lasting chronic high load carriage of Epstein-Barr virus is more common in young pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 2020; 35 3:427-39.
3. Simren Y, Stokland E, Hansson S, Sixt R, Svensson PA, Lagerstrand KM. Diffusion weighted imaging is a promising method to detect acute pyelonephritis in non-sedated free breathing infants. *Journal of pediatric urology* 2020; 16 3:320-5.
4. Brandstrom P, Linden M. How Swedish guidelines on urinary tract infections in children compare to Canadian, American and European guidelines. *Acta Paediatr* 2020, Dec 19.
5. 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* 2020.

### *Disputation*

Yvonne Simrén Titel: New Perspectives on Imaging of Urinary Tract Infections in Infants. 2020-11-13

### Huvudman

Jovanna Dahlgren  
jovanna.dahlgren@gu.se

### Medarbetare

Kerstin Allvin  
Gerd Almqvist-Tangen  
Marita A Grönlund  
Carina Ankarberg-Lindgren  
Anna Björk  
Katarina Boustedt  
Ebba Carbonnier  
Maria Dellenmark-Blom  
Karin Fast  
Hans Fors  
Eva Gronowitz  
Kajsa Järholm  
Emma Kjellberg  
Kjersti Kvernebo  
Sunnergren  
Helena Ly  
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  
Knut och Alice  
Wallenbergs Stiftelse  
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 med konsekvenser för hälsan - framförallt ett ökat insjuknande i typ-2 diabetes. I Sverige har vi under senaste 10 åren lyckats nå en plåtå där ökningen stannat av och kanske till och med färre är överviktiga. Likväl är dagens siffror på 14% övervikt och 4-5% barnfetma alldeles för höga med stora 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. Flera studier har visat att ju tidigare insatser sätts in desto mer framgångsrika resultat. Dessutom leder fetman i sig till sjukdom redan i barndomen såsom insulinresistens, högt blodtryck och lågt HDL-kolesterol, alla symptom på det sk metabola syndromet, och i förlängningen ökad risk för diabetes typ 2, hjärtkärlsjukdom och för tidig död.

Data från våra två populationsstudier, där vi följt 400 fullgångna barn respektive 100 prematurfödda, visar på att man redan vid skolstart kan finna flera av symptomen 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 att utveckla icke-strålningsaktiv sensitiv röntgenmetod såsom MR-buk, har vi kunnat beräkna visceralt fett på så små barn som fem år gamla. Dessa förskolebarn har också andra tecken på metabola syndromet såsom låga HDL-kolesterol och höga blodsocker vid oral sockerbelastning. Vi har visat med flera publikationer från helkropps-MR på ett 80-tal förskolebarn att det redan i denna unga ålder fanns ett starkt samband mellan subkutant bukfett och höga insulinnivåer. Vidare var visceralt bukfett mer associerat till höga blodfetter. När brunt fett aktivitet 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 mer aktivt brunt fett och lägre BMI.

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 i omega 3, 6 och 9 kaskaden och tidig tillväxt. Födelsestörlek korrelerade till nivåer av arakidonsyra och linolensyra i navelsträngen. Särskilt påfallande skillnad fanns det mellan barn som var ammade och de som fick ersättning. De ammade hade en mer fördelaktig omega 3/6 kvot med högre omega 3 fettsyror. Detta korrelerade till signifikant lägre tillväxtfaktorer. Intressant är att ammade barn hade lägre nivåer av aptitreglerande hormonet leptin och högre nivåer av adiponektin samt osteocalcin i serum, samt att detta korrelerade till 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. I en vid tryckning av denna katalog accepterad publikation visar vi att detta medieras via påverkan på bakteriesammansättningar i tarmen, men experimentella studier behövs för att styrka kausalsamband. Tumregeln är ju annars att det gäller att tidigt i livet göda de goda bakterierna!

## **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 Swelife initierat en nationell studie där vi är en av de tyngre aktörerna. Planen är att äntligen gå till verket med implementering av evidensbaserad kunskap om betydelsen av bred samverkan där många forskare tidigare gått bet. Vi samordnar en av fyra arbetspaket som identifierar alla aktörer kring förskolebarnet från graviditet till skolstart. Dessa aktörer erbjuds involvering i framtagande av digitala lösningar och datadelning för att ta fram AI-modeller och lösningar. Hälsoekonomer kommer att bearbeta data för hälsoekonomiska beräkningsmodeller 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 svårt obesa barn har positiv screening för antingen ADHD eller autism. Våra höga siffror på samband mellan barnfetma och neuropsykiatri har nu även kunnat konfirmera med Hallandsdata.

Doktoranderna Anna Björk och Karin Fast studerar effekten av viktnedgång hos ett stort antal barn som behandlats med centralstimulantia och ser om vissa viktgrupper har större och bestående viktnedgång. Att diagnosticera barnfetma med samtidig ADHD och behandla med centralstimulantia leder i flertalet fall till samtidig viktnedgång, troligen via ökning av tidigare låga dopaminnivåer i centrala nervsystemet. Vi har nyligen accepterad publikation som visar på goda resultat av centralstimulantiabehandling hos barn med fetma och samtidigt ADHD. Å andra sidan, är de ungdomar som inte går ner på centralstimulantiabehandling också en intressant grupp att studera, där vår hypotes är att start av behandling under puberteten eller samtidig behandling med antipsykotika ger sämre viktsvar. 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 skoleåren hos barn med fetma som ha en komorbiditet 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 BMI-minskningsprogram. Vårt team har i samarbete med arbetsterapeut tagit fram skraddarsydda utbildningsmaterial. Kognitiv status i förhållande till neuropsykiatri och sömnstörningar studeras också med hjälp av polysomnografi.

I de mycket svåra behandlingsresistenta obesitasfallen har vi erbjudit ungdomarna kirurgisk behandling inom Adolescent-Morbide-Obese-Surgery (AMOS) studien under nationell ledning av kirurg Torsten Olbers. Data visar att de dryga 80 ungdomar som opererades för fetma i barnaåren fortsätter behålla viktnedgången 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 postdoc 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 respektive Silver-Russell syndrom. I år har vi även publicerat internationell data på slutlägsutfall av behandling hos barn med Noonan syndrom. Vi har under föregående år publicerat data från barn med Silver-Russell syndrom, 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 Silver-Russell till slutlängd. Här har vi funnit att könshormonet östradiol tidigt under förpubertet produceras i så höga nivåer att skelettåldern accelererar och slutlängd uppnås tidigt.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Allvin K, Ankarberg-Lindgren C, Niklasson A, Jacobsson B, Dahlgren J. Altered umbilical sex steroids in preterm infants born small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Dec;33(24):4164-4170.
2. Boustedt K, Dahlgren J, Twetman S, Roswall J. Tooth brushing habits and prevalence of early childhood caries: a prospective cohort study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020 Feb;21(1):155-159.
3. Järholm K, Bruze G, Peltonen M, Marcus C, Flodmark CE, Henfridsson P, Beamish AJ, Gronowitz E, Dahlgren J, Karlsson J, Olbers T. 5-year mental health and eating pattern outcomes following bariatric surgery in adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Mar;4(3):210-219.
4. Gkourogianni A, Andrade AC, Jonsson BA, Segerlund E, Werner-Sperker A, Horemuzova E, Dahlgren J, Burstedt M, Nilsson O. Pre- and postnatal growth failure with microcephaly due to two novel heterozygous IGF1R mutations and response to growth hormone treatment. *Acta Paediatr.* 2020 Oct;109(10):2067-2074.
5. Boustedt K, Roswall J, Kjellberg E, Twetman S, Dahlgren J. A prospective study of perinatal and metabolic risk factors for early childhood caries. *Acta Paediatr.* 2020 Nov;109(11):2356-2361.
6. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S; NN8022-4180 Trial Investigators (Dahlgren J). A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2117-2128.
7. Lind A, Dahlgren J, Morán A, Allvin K, Raffa L, Nilsson J, Aring E, Andersson Grönlund M. Ocular findings and growth in 5-year-old preterm children born to mothers with preeclampsia. *Acta Ophthalmol.* 2020 Nov;98(7):671-678.
8. Boguszewski MCS, Carlsson M, Lindberg A, Dahlgren J, et al. Near-adult height after growth hormone treatment in children born prematurely-data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7):dgaa203.
9. Twetman S, Boustedt K, Roswall J, Dahlgren J. Systematic review suggests a relationship between moderate to late preterm birth and early childhood caries. *Acta Paediatr.* 2020 Dec;109(12):2472-2478.
10. Janson A, Järholm K, Gronowitz E, Sjögren L, Klaesson S, Engström M, Peltonen M, Ekblom K, Dahlgren J, Olbers T. A randomized controlled trial comparing intensive non-surgical treatment with bariatric surgery in adolescents aged 13-16 years (AMOS2): Rationale, study design, and patient recruitment. *Contemp Clin Trials Commun.* 2020 Jun 27;19:100592.
11. 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.* 2020 Oct 20.
12. Lindholm A, Bergman S, Alm B, Bremander A, Dahlgren J, et al. Nutrition- and feeding practice-related risk factors for rapid weight gain during the first year of life: a population-based birth cohort study. *BMC Pediatr.* 2020 Nov 5;20(1):507.

13. Ankarberg-Lindgren C, Andersson MX, Dahlgren J. Determination of estrone sulfate, testosterone, androstenedione, DHEAS, cortisol, cortisone, and 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone by LC-MS/MS in children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Dec;80(8):672-680.
14. Björk A, Dahlgren J, Gronowitz E, et al. High prevalence of neurodevelopmental problems in adolescents eligible for bariatric surgery for severe obesity. *Acta Paediatr.* 2020 Dec 15.
15. Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, Birkegard AC, Blair J, Dahlgren J, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Childhood Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(6):380-95.

#### *Disputationer*

Kerstin Allvin mars 2020. Tillväxtfaktorer och könshormoner hos barn födda lätt prematura med eller utan intra-uterin tillväxthämning. Bihandledare: docent Aimon Niklasson och Carina Ankarberg-Lindgren, båda GU.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Kjersti Kvernebo Sunnergren: Intrauterina och perinatale faktorer, könssteroider och tillväxt hos pojkar. Bihandledare: docent Carina Ankarberg-Lindgren, GU och docent Karin Åkesson, Linköpings Universitet. Planerad disputation hösten 2021.
2. Karin Fast: Samband mellan fetma och symptom på ADHD respektive autism hos halländska barn. Bi-handledare: professor Stefan Bergman, Institutionen för allmänmedicin, och professor Elisabet Wentz, Institutionen för Neurovetenskap och fysiologi. Planerad halvtid hösten 2021.
3. Anna Björk. Childhood obesity and neurodevelopmental problems. Bihandledare: postdoc Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, professor Elisabet Wentz, GU. Halvtid mars 2021.
4. Maria Dellenmark-Blom: Kognitiva förutsättningar hos barn med fetma – Implikationer för skolgång och behandling. Bihandledare: postdoc Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, och Med Dr Lovisa Sjögren, GU.
5. Helena Ly: Optimizing GH treatment in clinical settings. Bihandledare: Med Dr Hans Fors, GU.

##### *Bihandledare*

1. Andrew Beamish: Adolescent bariatric surgery. Huvudhandledare professor Torsten Olbers, Linköpings Universitet
2. Alexandra Lind: Måttlig prematuritet, låg vikt och preeklampsi – inverkan på morfologiska, metabola och vaskulära tillstånd. Huvudhandledare lektor Marita Andersson Grönlund, Zoran Popovic och Eva Aring, alla GU.
3. Karin Dahlin: Vad predisponerar anorexia nervosa? Huvudhandledare professor Elisabet Wentz, GU.

### Huvudman

Olov Ekwall  
olov.ekwall@gu.se

### Medarbetare

Martin Berglund  
Stanley Cheuk  
Judith Gudmundsdóttir  
Viktoria Hennings  
Andri Leó Lemarquis  
Jenny Lingman-Framme  
Susanne Lindgren  
Vanja Lundberg  
Christina Lundqvist  
Solveig Óskarsdóttir  
Mattias Svensson  
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 & 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.
- Thymusexosomer. Exosomer är små cellbubblor som kan fungera som budbärare mellan olika celler. I projektet används human thymusvävnad, cellodlingar och försöksdjur för att undersöka om exosomer 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 prövas 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; dels effekter av könshormoner på epitelceller i thymus och dels effekter av avvikande X-inaktivering i thymocyter hos kvinnor.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Bergmann B, Fei Y, Jirholt P, Hu Z, Bergquist M, Ali A, Lindholm C, Ekwall O, et al. Pre-treatment with IL2 gene therapy alleviates Staphylococcus aureus arthritis in mice. BMC Infect Dis. 2020 Feb 28;20(1):185.
2. Wilhelmson AS, Lantero Rodriguez M, Johansson I, Svedlund Eriksson E, Stubelius A, Lindgren S, Fagman JB, Fink PJ, Carlsten H, Ekwall O, Tivesten Å. Androgen Receptors in Epithelial Cells Regulate Thymopoiesis and Recent Thymic Emigrants in Male Mice. Front Immunol. 2020 Jun 29;11:1342.

### *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: Esbjörn Telemo, Inst. för medicin, GU. Bihandledare: Olov Ekwall och Susanne Lindgren
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  
Maria Ekelund  
Olov Ekwall  
Vanda Friman  
Anna Karlsson  
Andri Lemarquís  
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-deletions- syndromet.

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 Ellen Dalen Arnstad disputerat med data från 18-årsuppföljningen och Maria Ekelund presenterat sin licenciatavhandling. 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. Maria Ekelund projekt handlar om psoriasisartrit hos barn och ungdomar.

Vidare ingår ytterligare två doktorandprojekt, ett annat om inflammatorisk ögonsjukdom som komplikation till JIA med planerad disputation 2021 och ett finskt om bl.a komorbiditet i andra autoimmuna sjukdomar.

#### *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 2020 har de första kliniska studierna påbörjats. Ett projekt om neutrofilfunktion vid Shwachmanns syndrom pågår. Se också Olov Ekwalls rapport om thymu 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. M Glerup, P Stoustrup, L Hauge, V Rypdal, Ellen Nordal, P Frid, E Dalen Arnstad, M Rygg, O Thorarensen, M Ekelund, L Berntson, A Fasth, et al. Long-term Outcomes of Temporomandibular Joints in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2020; 47:730-738.
2. Felber M, Steward C, Kentouche C, Volkmer B, Fasth A, et al, on behalf of Inborn Errors Working Party. Busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation in patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective multicenter study. *Blood Advance* 2020; 4:1998-2010.
3. Hespanha Marinho D, Lima Ribeiro L, Nichele S, Loth G, Koliski A, Gomes Mousquer RT, Moreira Funke VA, Page K, Fasth A, et al. The challenge of long-term follow-up of survivors of childhood acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation in resource-limited countries. A single center report from Brazil. *Ped Transplant* 2020;24:e13691.
4. Xian X, Moraghebi R, Löfvall H, Fasth A, et al. Generation of gene-corrected functional osteoclasts from osteopetrotic induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Therap* 2020; 11:179.

5. Fernandes JF, Nichele S, Arcuri LJ, Ribeiro L, Netto GZ, Loth G, Melo Rodrigues AM, Kuwahara C, Koliski A, Trennepohl J, Garcia JL, Esteves Daudt L, Seber A, Araujo Gomes A, Fasth A, et al. T Cell replete haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for 73 Patients with primary immunodeficiency diseases Biol Blood Bone Marrow Transplant 2020; 26:1923-1929.
6. Rypdal V, Glerup M, Songstad NT, Bertelsen G, Christoffersen T, Arnstad ED, Aalto K, Berntson L, Fasth A, et al, for the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis: 18-year Outcome in the Population-based Nordic Cohort Study. Ophthalmology 2020 Aug 29;S0161-6420(20)30842-3.

*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. Ellen Dalen Arnstad, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim (Disputerad 2020)
2. Veronika Gjertsen Rypdal, Norges arktiske universitet, Tromsø
3. Suvi Peltoniemi, Helsingfors universitet, Helsingfors.



### Huvudman

Gun Forsander  
gun.forsander@vgregion.se

### Medarbetare

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

### 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

### Bättre Diabetes Diagnos (BDD)

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

#### *Sammanfattning*

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 7000 patienter inkluderade, vi har en stor biobank och en longitudinell uppföljning som ger oss möjlighet att studera heterogeniteten i diabetespopulationen även vad gäller långtidskomplikationer.

### 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 optimal 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 kommer att få bästa tillgängliga insulinbehandling enligt internationella och nationella riktlinjer med stöd av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning (CGM) från diagnosen. Hälften av barnen kommer att randomiseras till att få tilläggsbehandling enligt AIDIT-protokollet. Insulinsekretionsförmågan kommer sedan att efter 12 månader jämföras 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 behandling enligt AIDIT-protokollets skyddande effekt på betacellsfunktionen. Längre tids uppföljning är planerad.

### **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 submittad. 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 hjärnskademärkörer och kognitiva funktioner. Studien förväntas kunna vara av stor betydelse för DKA-behandling i framtiden.

### **SweBoneDiab**

Det är väl känt att diabetessjukdomen ger en starkt ökad risk för mikro- och makroangiopati. Ett hittills tämligen outforskat område är hur diabetessjukdomen 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.

### **CHIC-D, Studie på kärhälsa hos barn med Typ1-diabetes**

Denna studie som är ett doktorandprojekt görs i som en tvärsnittsstudie på cirka 60 barn mellan 6-18 års ålder med minst 5 års diabetisduration samt friska kontroller. Målsättning är att med unikt känsliga metoder kartlägga tidiga förändringar i kärlnormologi, 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.

### **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.

### **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 outcome-data 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.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, Lernmark A, Forsander G, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):82-9.
2. Cerqueiro Bybrant M, Uden E, Frederiksen F, Gustafsson AL, Arvidsson CG, Fureman AL, Forsander G, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of tissue transglutaminase antibodies in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020,Dec 1.
3. Malmodin D, Pedersen A, Karlsson BG, Forsander G. NMR Spectroscopic Analysis to Evaluate the Quality of Insulin: Concentration, Variability, and Excipient Content. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(1):180-4.
4. Neiman D, Gillis D, Piyanzin S, Cohen D, Fridlich O, Moss J, Zick A, Oron T, Sundberg F, Forsander G, et al. Multiplexing DNA methylation markers to detect circulating cell-free DNA derived from human pancreatic beta cells. *JCI Insight*. 2020;5(14):e136579.
5. Novak D, Forsander G, Kristiansen E, Svedlund A, Magnusson P, Swolin-Eide D. Altered cortical bone strength and lean mass in young women with long-duration (19 years) type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):22367.

### *Pågående doktorandprojekt*

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



### Huvudman

Bill Hesselmar  
*bill.hesselmar@vgregion.se*

### Medarbetare

Robert Saalman  
Nils Åberg  
Göran Wennergren  
Ia Adlerberth  
Agnes Wold  
Bengt Andersson  
Anna Hicke-Roberts  
Anna Rudin  
Anna Sandin  
Chaifa Maria Al Tamprouri

### Allergi och astma hos barn: Livsstilsfaktorer som skyddar mot allergi och astmafenotyper hos förskolebarn

Forskningsprojektets primära frågeställningar är att studera hur vardagsnära faktorer i barns livsmiljö påverkar utvecklandet av immunologisk tolerans så att barnen inte blir allergiska eller utvecklar allergisk sjukdom.

Den andra primära frågeställningen är att undersöka hur och om vanliga astmaliknande besvär hos förskolebarn består av en eller flera undergrupper, så kallade fenotyper respektive endotyper. Båda dessa frågeställningar har specifikt studerats i våra tidigare och pågående epidemiologiska studier från Göteborg och Kiruna och frågan om tidig toleransutveckling har också varit en primära frågeställning i de olika ALLERGIFLORA-studierna.

Av de allergiskyddande vardagsnära faktorerna i barnens livsmiljö har vi funnit lägre risk för allergi och allergisk sjukdom hos barn med husdjur (Hesselmar 1999, Hesselmar 2018), med syskon (Åberg 1995), hos barn där man tidigt introducerat fisk i barnets kost (Hesselmar 2010, Jonsson 2017), där föräldrarna överfört egna munbakterier till barnet genom att själva suga rent barnets napp innan den ges tillbaka till barnet (Hesselmar 2013), i familjer där man handdiskar och använder en mer traditionell kosthållning (Hesselmar 2015), vid tidig introduktion av så kallad ”solids” under barnets första levnadsår (Hicke-Roberts 2020) samt om modern dricker eller på annat sätt använder komjölk under amningsperioden (Stråvik 2020).

De epidemiologiska studierna har också visat en kraftig ökning av de allergiska sjukdomarna under perioden 1979 – 1991 (Åberg 1995), men att ökningen av astma och eksem bromsat upp under perioden 1991 – 2007 medan den fortsatt öka för allergisk rinit (Hicke-Roberts 2016). Fyra av de ovan angivna studierna ingår i Anna Hicke-Roberts doktorandprojekt, där disputation planeras under 2021.

Astma används som samlingsbegrepp för tillstånd med variabel bronkobstruktion där ”astmasjukdomen” sannolikt består av flera olika undergrupper. Att astma består av olika undergrupper är särskilt tydligt hos förskolebarn, där vi kunnat visa att persisterande astma med debut före tre års ålder är av annan genotyp och uppvisar annan fenotyp än om den debuterar efter tre års ålder (Hesselmar 2012). Det finns också kliniska observationer och studier som visar att obstruktiva besvär med debut under de första levnadsåren är av minst två olika endotyper där den ena har inflammatorisk bakgrund (vanlig/äkta astma) medan den andra övergående typen (förkylningsastma) sannolikt är betingad strukturella orsaker i lungor och luftvägar hos det unga barnet. I ALLERGIFLORA-studien har vi med multivariata statistiska metoder och ROC-kurvor kunnat definiera ett index (Wheeze Asthma Index) som i ALLERGIFLORA-studien med hög säkerhet

redan under de första två levnadsåren identifierar vanlig/äkta astma respektive förkylningsastma (Hesselmar 2017). Validiteten av indexet kommer i samarbete med Dr. Anna Sandin att testas i NICE- studien.

#### *Beskrivning av de enskilda studierna*

Förekomsten av astma och allergi bland skolbarn i Sverige och Polen

Tvårsnittsstudie inkluderande 1029 barn i åldrarna 7-8 år från Mölndal och Kiruna. Datainsamling avslutades 2007 och studien leds av B Hesselmar, A Hicke-Roberts och G Wennergren. Studien är basen i Anna Hicke-Roberts doktorandprojekt där fyra vetenskapliga arbeten publicerats (Hesselmar 2015, Hicke-Roberts 2016 och 2020, Hesselmar 2018).

#### *FLORA-studierna*

ALLERGIFLORA-studien är en födelsekohort med 184 deltagande barn. Den startade 1998, och rekryteringen avslutades 2003. Huvudsyftet med studien är att studera om och hur den bakteriella koloniseringen av det nyfödda barnets tarm påverkar immunsvaret och allergiutveckling under spädbarnstiden och upp i tidig skolålder, men också hur kost och andra faktorer under barnets tidiga år påverkar tolerans- och allergi- utveckling. År 2011 avslutades åttaårsuppföljningen, där vi diagnostiserat och karakteriserat de allergiska sjukdomarna med hjälp av klinisk undersökning, mätning av lungfunktion och bronkreaktivitet, luftvägsinflammation, allergologisk och immunologisk kartläggning samt med genetiska markörer. Allergiflorastudien har hittills genererat ett flertal vetenskapliga originalartiklar och akademiska avhandlingar. Till den ursprungliga ALLERGIFLORA-studien har ytterligare två kohorter adderats: BONDGÅRDSFLORA-studien, där vi ser om barn uppväxta på bondgård med djurhållning har annan tarmflora och bakterieflora än barn som inte vuxit upp i lantbruksmiljö, och STAF-FLORA-studien, där vi studerar effekterna av tidig tarmkolonisering med toxinbildande stafylokocker. FLORA-studierna är ett samarbetsprojekt mellan avdelningen för infektionssjukdomar, avdelningen för reumatologi och inflammationsforskning samt avdelningen för pediatrik.

#### *NICE-studien*

NICE-studien är en födelsekohort i norra Sverige, där rekrytering påbörjades 2015. Studien, som leds av Dr Anna Sandin, skall inkludera drygt 600 barn där kontroller görs vid 4 månader, ett år och fyra år. För att kunna göra ytterligare studier av endo- och fenotyper av småbarnsastma, och för att kunna testa ovan beskrivna Wheeze Asthma Index på en större kohort förskolebarn, görs lungfunktionsmätningar vid 4-månader, 12 månader och 4 år. Allergitest och blodprov för kontroll av immunförsvaret och blodbild görs vid 12-månader och 4 år.

Normalvärde cellulär immunitet

Studien utgör ett separat projekt, ett samarbete mellan avdelningen för klinisk immunologi och transfusionsmedicin Sahlgrenska universitetssjukhuset, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus samt Angereds Närsjukhus.

Nedsatt cellulär immunfunktion förekommer vid olika sjukdomar och effekt på immunförsvaret ses också vid cytostatika- och annan immunhämmande behandling. Nya metoder finns för att mäta funktionen hos T-lymfocyter, naturliga mördarceller och fagocyter som alla är viktiga komponenter i det cellulära immunförsvaret. Normalmaterial finns för vuxna, men inte för barn. Syftet med studien är att ta fram ett normalmaterial för barn i olika åldrar, från sex månader till 18 år. Datainsamling pågår.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade originalartiklar*

1. Kondori N, Nowrouzian F, Ajdari M, Hesselmar B, Saalman R, Wold AE, Adlerberth I. Candida species as commensal gut colonizers: A study of 133 longitudinally followed Swedish infants. *Med Mycol.* 2020 Jun 1;58(4):485-492.
2. Hicke-Roberts A, Wennergren G, Hesselmar B. Late introduction of solids into infants' diets may increase the risk of food allergy development. *BMC Pediatr.* 2020 Jun 3;20(1):273.
3. Barman M, Rabe H, Hesselmar B, et al. Cord Blood Levels of EPA, a Marker of Fish Intake, Correlate with Infants' T- and B-Lymphocyte Phenotypes and Risk for Allergic Disease. *Nutrients.* 2020 Sep

30;12(10):3000.

4. Stråvik M, Barman M, Hesselmar B, Sandin A, Wold AE, Sandberg AS. Maternal Intake of Cow's Milk during Lactation Is Associated with Lower Prevalence of Food Allergy in Offspring. *Nutrients*. 2020 Nov 28;12(12):3680.
5. Gio-Batta M, Sjöberg F, Jonsson K, Barman M, Lundell AC, Adlerberth I, Hesselmar B, Sandberg AS, Wold A. Fecal short chain fatty acids in children living on farms and a link between valeric acid and protection from eczema. *Sci Rep*. 2020 Dec 31;10(1):22449.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

Anna Hicke-Roberts. Astma och allergi hos barn; förekomst, förändring över tid, geografiska skillnader, och analys av faktorer som påverkar risken för allergi. Prof. Göran Wennergren bihandledare. Disputation 2021.

*Bihandledare*

1. Annika Ljung, Bondgårdsflorastudien. Prof. Ia Adlerberth huvudhandledare.
2. Chaifa Maria Al Tamprouri, BAS/NICE-studierna. Dr Anna Sandin huvudhandledare.
3. Niklas Johansson, Komorbiditet hos patienter som genomgått levertransplantation. Docent Robert Saalman huvudhandledare.



### 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 originalartiklar*

1. Garcia de Avila MA, Hamamoto Filho PT, Jacob FLDS, Alcantara LRS, Berghammer M, Jenholt Nolbris M, et al. Children's Anxiety and Factors Related to the COVID-19 Pandemic: An Exploratory Study Using the Children's Anxiety Questionnaire and the Numerical Rating Scale. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 9;17(16):5757.
2. Nilsson S, Eriksson A, Sörman A, Kreicbergs U, Lövgren M, Nolbris MJ Children's and adolescents' experiences of living with cancer. *Nurs Child Young People*. 2020 Nov 23.

### *Pågående doktorandprojekt*

Bihandledare för Ulrika Mårtensson, barn/ungdomars och vårdnadshavares erfarenheter av att barnet eller ungdomen med neurologisk funktionsnedsättning lever med en gastrostomiport.

### 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 luftrören redan i spädbarnsåldern. Ytterligare förbättrade behandlingsresultat kräver tidigt insatt behandling under barndomen riktad mot infektion i de små luftrören. Huvudsökanden har vidareutvecklat en patientvänlig, riskfri och extremt känslig metod (inertgasutsköljning) att redan från spädbarns-åldern (MBW-metoden) mäta funktionen i de små luftrören 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 originalartiklar

1. Gustafsson, P M., Kadar, L., Kjellberg, S., Andersson, L., Lindblad, Anders & Robinson, P. D., End-expiratory lung volume remains stable during N-2 MBW in healthy sleeping infants, *Physiological Reports.*, 2020 Aug; 8(16): e14477.
2. Oshalim, M, Johansson, E, Rabe, H, Gilljam, M, Lindblad, A & Jönsson, B. Th17 associated cytokines in sputum samples from patients

- with cystic fibrosis. *Pathogens and disease.*, 78:6, 2020.
3. Svedberg, M, Gustafsson, P M., Tiddens, H, Imberg, H, Pivodic, A., Lindblad, A. Risk factors for progression of structural lung disease in school-age children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.*, 2020 Nov; 19(6): 910-916.

### Huvudman

Karl Mårild  
karlmarild@gmail.com

### Finansiärer

ALF  
Bengt Ihres fond  
FoU Västra Götaland  
Svenska Läkaresällskapet

## Risikfaktorer och följsjukdomar vid celiaki – ny kunskap genom klinisk epidemiologi

### Sammanfattning

Celiaki ("glutenintolerans") är en autoimmun sjukdom orsakad av gluten i vete och liknande sädeslag. Sjukdomen har de senaste åren ökat i förekomst och drabbar i dag cirka 2–3% av Sveriges befolkning (globalt, 1–2%). Bättre diagnostiska metoder förklarar en del av ökningen men ännu okända miljöfaktorer tros också bidra till utvecklingen av celiaki. Målsättningen med min forskning är att identifiera riskfaktorer för celiaki, men också bestämma dess prognos och risk för följsjukdomar. Genom regionala, nationella och internationella samarbeten omfattar forskningen registerstudier och födelsekohorter i Sverige, Norge och USA, samt kliniska studier i Göteborg. Flera projekten studerar också riskfaktorer för andra immunmedierade sjukdomar, ex typ 1 diabetes.

### Exempel på pågående projekt

#### *Serological Identification of Celiac disease in Kids (SICK; PI=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.

#### *Longitudinal study Of Growth In Celiac disease (LOGIC; PI=Mårild)*

Dålig tillväxt är en vanlig och tidig manifestation av celiaki. Ökad kunskap om tillväxtavvikelser vid celiaki kan leda till att fler upptäcks och att diagnosen tidigareläggs. Projektet syftar till att tillhandahålla befolkningsbaserade, longitudinella data på tillväxt före och efter celiakidiagnos. Projektet består av flera studier med data från Norge och USA samt BEST-kohorten (Co-PI=Kindblom/Ohlsson), en Göteborgsbaserad födelsekohort om cirka 37 000 män födda 1945–1961 med tillväxtdata under barndomen.

#### *Prediction of Autoimmune diabetes and celiac disease in childhood by Genes and perinatal Environment (PAGE, Co-PI=Størdal/Stene).*

Detta projekt studerar perinatale riskfaktorer för utvecklingen av celiaki och typ 1 diabetes genom data från MoBa, en födelsekohort med cirka 100 000 norska barn. Studierna innefattar både longitudinella registerdata, själv/ föräldra-rapporterade data och biologiska/genetiska data.

#### *Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden (ESPRESSO; PI=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 riskfaktorer och följsjukdomar för biopsi-verifierad celiaki, samt för andra sjukdomar.

### *Summary*

The aim of my research is to better understand risk factors and associated conditions of celiac disease (CD), an autoimmune disorder affecting 1-2% of populations worldwide. My previous fellowships at Karolinska Institutet, The Norwegian Institute of Public Health and the University of Colorado, have initiated the opportunity to explore the epidemiology of CD by the use of various data, from national registers and large-scale cohorts in Sweden, Norway and USA to screening protocols for CD in Gothenburg. My research includes LOGIC, a multipronged approach aimed at providing population-based, longitudinal data on growth before and after screening- respective symptom-detected CD. I am also involved in several research projects using questionnaire and biological data from the Norwegian birth cohort MoBa. Finally, using the vast ESPRESSO cohort (PI=Ludvigsson) with its combination of data from national registers and histopathology reports, I study risk factors and associated diseases of CD with a particular focus on research questions that so far have been restricted by insufficient statistical power.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade originalartiklar*

1. Bergman D, Hagstrom H, Capusan AJ, Marild K, et al. Incidence of ICD-Based Diagnoses of Alcohol-Related Disorders and Diseases from Swedish Nationwide Registers and Suggestions for Coding. *Clin Epidemiol.* 2020;12:1433-42.
2. Lund-Blix NA, Tapia G, Marild K, et al. Maternal fibre and gluten intake during pregnancy and risk of childhood celiac disease: the MoBa study. *Sci Rep.* 2020;10(1):16439.
3. Lund-Blix NA, Tapia G, Marild K, et al. Maternal and child gluten intake and association with type 1 diabetes: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *PLoS Med.* 2020;17(3):e1003032.
4. Marild K, Ohlsson C, Bygdell M, et al. Growth and Pubertal Timing in Boys With Adult-diagnosed Celiac Disease: A Population-based Longitudinal Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(6):853-7.
5. Marild K, Soderling J, Bozorg SR, Everhov AH, et al. Costs and Use of Health Care in Patients With Celiac Disease: A Population-Based Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(8):1253-63.
6. Stahl MG, Dong F, Lamb MM, Waugh KC, Taki I, Stordal K, Stene LC, Rewers MJ, Liu E, Norris JM, Marild K. Childhood growth prior to screen-detected celiac disease: prospective follow-up of an at-risk birth cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(11):1284-90.
7. Tapia G, Chuda K, Kahrs CR, Stene LC, Kramna L, Marild K, et al. Parechovirus Infection in Early Childhood and Association With Subsequent Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2020.
8. Tapia G, Mortimer G, Ye J, Marild K, et al. Maternal Microchimerism in Cord Blood and Risk of Celiac Disease in Childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(3):321-7.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Bihandledare*

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

### Huvudman

Staffan Mårild  
staffan.marild@gu.se

### Medarbetare

Christer Forsell  
Peter Friberg  
Eva Gronowitz  
Jovanna Dahlgren  
John Chaplin  
Lauren Lissner  
Gabriel Eiben  
Monica Hunsberg  
Rebecka Bramsved  
Ingela Lindh  
Jenny Kindblom

### Finansiärer

Forte  
FoU Västra Götaland  
Majblommans  
forskningsbidrag

## I. Lippco (tidigare "FARTVIND" – Patofysiologi och behandling av barnfetma, ett samarbetsprojekt i Västra Götaland)

### Sammanfattning

Denna studie startade 2004 då 64 barn med fetma i tio-års-åldern inkluderades i en studie livsstilsbehandling av fetma. Gruppen randomiserades 1:1 till behandling som där sjuksköterska och dietist svarade för insatserna alternativt sjuksköterska, dietist och sjukgymnast med 12 besök. Under 2018 analyserade vi resultaten 4 år efter start, dvs vad en uppföljning vi gjorde 2008 visade. Vi hade lyckats nå 56 barn vid uppföljningen. BMI hade reducerats i grupperna men vi såg inte någon skillnad mellan de två behandlingsgrupperna. 14 barn hade ändrat vikt-klass från fetma till övervikt. Under 2018 sammanställdes dessa data och blev publicerade i Acta Paediatrica.

## II. Idefics och I-Family

### Sammanfattning

IDEFICS är en EU-finansierad studie som startade 2006 och som genomförts i 8 europeiska länder. I studien har totalt 16000 2-9 år gamla barn inkluderats. Göteborgs Universitet, med Staffan Mårild som ansvarig, har varit ett av de 8 studie-orterna; cirka 1800 barn i Partille, Alingsås och Mölndal har rekryterats här. Syftet med studien har varit att göra en detaljerad kartläggning av medicinska förhållanden, av kost, fysisk aktivitet, levnadsvanor och social situation och använda dessa data för att förklara hur barns BMI utvecklas. Studien har två strategiska mål: 1. Att förstå samspelet mellan sådant som hindrar respektive främjar hälsosamma livsmedelsval, fysisk aktivitet eller sömn. 2. Att utveckla och sprida strategier vars syfte är att åstadkomma förändringar som främjar hälsosamma levnadsvanor hos europeiska konsumenter, särskilt tonåringar och deras föräldrar, detta i form av en standardiserad intervention. Efter kartläggningen genomfördes en intervention i halva IDEFICS-kohorten, den andra halvan fick fungera som kontroll. Denna intervention under 2007- 2009 riktades till hela kommuner och skedde i samverkan med kommunledning, deras hälso-arbetare och framför allt i skolorna. Den visade att barn som hade fetma-övervikt 2007 hade ett signifikant reducerat BMI 2009.

Efter den initiala studien har ytterligare uppföljningar ägt rum 2013. Studien har efter de initiala 5 åren fortsatt under namnet I-family. Det är samma kohort som följs och de forskare som varit aktiva i starten har fortsatt delta.

Inom Idefics / I-family har nu ett stort antal artiklar publicerats där SM varit medförfattare i ett antal, men även haft ledande roll i vissa publikationer.

### III. Göstha studien

I denna studie ingår 513 ungdomar i åldern 18-20 år som genomgick en hälsoundersökning på de skolor de då tillhörde. BMI, blodtryck midjemått samt blodprover på dessa ungdomar har kartlagt och sammaställts i ett index för metabol påverkan, en kontinuerlig variabel som visar hur mycket de har tecken på metabolt syndrom. Tillväxtdata från födelsen till vuxen ålder har också samlats in. Studien har analyserat en rad tänkbara prediktorer i denna tidiga tillväxt till metabol påverkan mätt enligt det metabola index vi arbetat med. Analysen visar att BMI vid tio års ålder är en oberoende prediktor för den metabola situationen vid 18-20 år. Manus ska submittas i början av 2021 till tidningen Obesity facts.

### IV. Barns födelsevikt i förhållande till olika mödrafaktorer

Det finns stora kunskapsluckor kring hur föräldrafaktorer såsom utbildningsnivå, inkomst, livsstilsvanor och viktutveckling påverkar barns födelsevikt och viktutveckling. Detta projekt önskar studera dessa samband. Vi har i vårt första delarbete på kunnat visa att lägre inkomstnivå hos föräldrarna var associerat med lägre födelsevikt, men störst risk för fetma vid åtta års ålder hade barn till föräldrar med låg utbildningsnivå. En accelererande BMI-utveckling kunde ses för dessa barn redan under första levnadsåret. Vi kommer nu att studera kvinnors viktutveckling och inverkan på deras barns födelsevikt på 3 129 kvinnor från fyra kohorter födda 1962, -72, -82, och -92. Vi har fått etiskt tillstånd att samla in kvinnornas födelsevikter från journalarkiv och Socialstyrelsens Medicinska Födelseregister (MFR), och uppgifter om vikt och hälsotillstånd under graviditet samt deras barns födelsevikter från MFR. Socioekonomiska uppgifter hämtas från SCB. Inverkan på barns födelsevikt av moderns egen födelsevikt och viktutveckling under livet samt rökning, ålder vid graviditet, utbildningsnivå och inkomst kommer att analyseras. Våra resultat kommer att öka kunskapen om föräldrafaktorerers inverkan på födelsevikt och viktutveckling hos barn. Dessa kunskaper kommer att bidra till att individer med ökad risk för fetmautveckling kan identifieras tidigare, och mer effektiva primärpreventiva insatser kan utformas för att förbättra folkhälsan. Många av dessa insatser kommer att kunna utformas i den mödra- och barnhälsovård där doktoranden och flera av handledarna har sin kliniska tjänst.

### Vetenskaplig rapport

#### *Publicerade originalartiklar*

1. Börnhorst C, Russo P, Veidebaum T, Tornaritis M, et al. The role of lifestyle and non-modifiable risk factors in the development of metabolic disturbances from childhood to adolescence. *International journal of obesity*. 2020;44(11):2236-45.
2. Nagrani R, Foraita R, Gianfagna F, Iacoviello L, Marild S, et al. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/I.Family study and meta-analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):7189.
3. Thumann BF, Börnhorst C, Ahrens W, Arvidsson L, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Associations Between Psychosocial Well-Being and Cardiometabolic Markers in European Children and Adolescents. *Psychosomatic medicine*. 2020;82(8):764-73.
4. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *The New England journal of medicine*. 2020;382(22):2117-28.

#### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Bihandledare*

Rebecka Bramsved

### Huvudman

Robert Saalman  
robert.saalman@vgregion.se

### Medarbetare

Timo Käppi  
Marianne Malmquist  
Vignir Sigurdsson  
Niklas Johansson

### Finansiärer

ALF  
Stiftelsen Professor Lars-  
Erik Gelins Minnesfond  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
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 immunregulatoriska tillstånd så som födoämnesallergi (t.ex. eosinofil esofagit), autoimmun hepatit och inflammatorisk tarmsjukdom. I vilken utsträckning även levertransplanterade vuxna drabbas av sådan komorbiditet är okänt. I våra kohorter av barn respektive vuxna som levertransplanterats studerar vi förekomsten av immunregulatoriska tillstånd och den bakomliggande felregleringen av immunsystemet. Analys utförs av patienternas immunreaktivitet med FACS, cytokinmönster och kvantifiering av antikroppar mot födoämnen och autoantigen. Den laborativa delen i studien sker i samarbete med Prof. Agnes Wold och Prof. Christine Wennerås, Institut. 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 undersöka de bakomliggande immunologiska mekanismerna med fokus på eosinofilens roll/karakteristika i relation till den kliniska bilden. Den laborativa delen av studien genomförs i samarbete med Prof. Christine Wennerås forskningsgrupp. Barn gastroenterolog Timo Käppi är doktorand i projektet.

#### 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 är doktorand i projektet.

Inflammatorisk tarmsjukdom och extraintestinala manifestationer – med inriktning på orofacial granulomatos och kronisk icke-bakteriell osteomyelit

*b) Barn med Crohns sjukdom löper en hög risk, jämfört med vuxna, att utveckla orofacial granulomatosis (OFG).*

Vidare kan barn med IBD också utveckla en extraintestinal manifestation i form av kronisk icke-bakteriell osteomyelit (CRMO).

OFG karakteriseras av svullna läppar och lesioner i munslemhinnan, medan CRMO är en inflammation lokalt i olika delar av skelettet. OFG kan uppträda enskilt men är också starkt kopplat till Crohns sjukdom. CRMO kan också utgöra ett separat tillstånd, men är ofta associerad med annan immunrelaterad systemsjukdom, såsom inflammatorisk tarmsjukdom. Vi avser att studera förekomsten och det kliniska förloppet av OFG respektive CRMO. 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, DSBUS. 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 aktiveringsgrad samt andra markörer analyseras med FACS. Analys av patienternas munflora och immunreaktivitet sker i samarbete med Prof. Agnes Wolds forskargrupp. Barn gastroenterolog Marianne Malmquist är doktorand i 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 Crohn's disease and orofacial granulomatosis. c) The role of the gut flora 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 originalartiklar*

1. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellström D, Ohlsson V, Karlsson M, Saalman R. Altered body composition profiles in young adults with childhood-onset inflammatory bowel disease. ; Scand. J Gastroenterol. 2020, Feb; 55(2):169-177.
2. Kondori N, Nowrouzian F, Adjari M, Hesselmar B, Saalman R, Wold AE, Adlerberth I. Candida Species as commensal gut colonizers: a Study of 133 longitudinally followed Swedish infants. Med Mycol. 2020, Jun 4. 58(4): 485-492.
3. Käppi T, Wanders A, Wolving M, Lingblom C, Davidsson Bårdén B, Arkel R, Hätting J, Anderzén J, Wennerås C, Saalman R. Collagenous Gastritis in Children: Incidence, Disease course, and Association with autoimmunity and inflammatory markers. Clin Transl Gastroenterol. 2020; Aug.11(8): e00219.

#### *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.

2. Marianne Malmquist. Inflammatorisk tarmsjukdom och extraintestinala manifestationer hos barn – inriktning på immunreaktivitet och munfloras sammansättning. Biträdande handledare: Prof. Agnes Wold, Inst. för biomedicin, GU. Utfört halvtidsseminarium november 2020.
3. Vignir Sigurdsson. Benkvalitet och kroppssammansättning hos unga vuxna med pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom. Biträdande handledare: Prof. Mattias Lorentzon, Inst. för medicin, GU. Planerad disputation 6 maj, 2021.
4. Niklas Johansson. Komorbiditet hos patienter som genomgått levertransplantation – med inriktning på immunregleringssjukdom och bentäthet. Biträdande handledare: Docent Bill Hesselmar och docent William Bennet, Instit. 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  
Doktorand  
Per Magnusson  
Daniel Novak  
Carin Skogastierna  
Anna Svedlund

### Finansiärer

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

## Translationella studier kring skelettutveckling under barndomen

### 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- och ungdomssjukhus, SU samt ett nära samarbete finns med Klinisk Kemi, Linköping. Eftersträvansvärt 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 benmassan och FTO-genen 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,  $\beta$ 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. Olika alleler av FTO-genen undersöks för att se om det kan prediktera vilka som går upp mest i vikt under behandlingen och var i kroppen denna viktökning är. 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. Vi har inkluderat ca hälften av 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. Register studie avseende förekomst av rakit och frakturer har publicerats under året. Doktorandprojekt för Amanda Magnusson.

## **IV. Nya internationella guidelines för hur barn ska mätas med DXA**

En revidering av ISCD 2013 guidelines för hur och var man ska mäta barn med DXA har pågått i ett större internationellt samarbete där jag deltagit och där nu nya internationella guidelines är publicerade och vi ska vidare undersöka bentätheten i underarmen på olika sätt.

## **V. 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 originalartiklar*

1. Patlaka C, Tubic B, Lang P, Paulie S, Swolin-Eide D, Magnusson P, Andersson G. Intensive weight gain therapy in patients with anorexia nervosa results in improved serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) 5a and 5b isoform protein levels. *Eat Weight Disord.* 2020;25(5):1387-97.
2. Swolin-Eide D, Magnusson P. Does Whole-Body Vibration Treatment Make Children's Bones Stronger? *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(5):471-9.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

Anna Svedlund: Longitudinell uppföljning av ungdomar med dietbehandling för anorexia nervosa och epilepsi. Biträdande handledare: Doc Anders Elfvin samt Prof Per Magnusson.

#### *Bihandledare*

Amanda Magnusson. Huvudhandledare Doc Anders Elfvin.

### Huvudman

Göran Wennergren  
goran.wennergren@pediat.gu.se

### Medarbetare

Bernt Alm  
Linda Ekerljung  
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

## Astma och allergi hos Västra Götalands barn, riskfaktorer och skyddsfaktorer

Huvudlinjen i vår forskning är att belysa riskfaktorer och skyddsfaktorer vid astma och allergi hos barn.

### I. Astma och allergi hos Västra Götalands Barn

I denna studie har vi följt 4000 barn från första levnadsåret, 2003. De centrala frågeställningarna har varit att kartlägga risk- och skyddsfaktorer för allergisk sjukdom hos barn samt de aktuella prevalenserna i olika åldrar. Viktiga fynd har varit att introduktion av fisk före 9 månader har minskat risken för astma, medan bredspektrumantibiotikum första levnadsveckan har ökat risken. För allergisk astma sågs dessa effekter fortfarande vid 12 års ålder (Strömberg Celind F, et al 2018). Överensstämmelsen mellan data för astmamedicin baserat på frågeformulären respektive LäkeMedelsregistret, har visat sig god (Strömberg Celind F, et al 2020). Även risken för allergisk rinit vid 12 års ålder ökades av antibiotikabehandling första levnadsveckan, medan risken var lägre hos barn som växte upp på lantbruk med djur (Vasileiadou S, et al 2018).

Vi tror att effekten av antibiotikan medieras via störning av den tidiga tarmfloran och därmed negativ påverkan på immunsystemets mognad. Våra resultat har således stämt överens med den så kallade hygienhypotesen eller en modifierad hygienhypotes.

År 2018 startade vi en ny födelsekohort, "Västra Götalands Barn, 15 år senare", för att kunna jämföra astma och allergi hos 4500 barn födda år 2018 med barn födda 2003. För närvarande bearbetas data från enkäterna från 6 och 12 månaders ålder.

### II. Plötslig spädbarnsdöd, SIDS

Vi studerar även epidemiologi och riskfaktorer för plötslig spädbarnsdöd (sudden infant death syndrome, SIDS). Trots den minskade incidensen efter introduktion av de förebyggande råden, är plötslig spädbarnsdöd en viktig dödsorsak bland spädbarn. Svenska spädbarnsföräldrar följer i stort de förebyggande råden men vinster kan göras om användande av magläge eller sidoläge minskas ytterligare. Att spädbarnet sover i samma säng som mamman de första 3 månaderna ökar risken för plötslig spädbarnsdöd, särskilt om mamman röker. I den nya födelsekohorten fann vi att de flesta spädbarn sov i egen säng under de första 3 månaderna men samsovning hade ökat sedan 2003 och så kallade baby nests (babybäddar) var populära. Samsovning var positivt kopplat till amning och ökad närhet mellan spädbarnet och mamman var kopplat till ökad benägenhet att amma, även om vi inte kan uttala oss om orsakssambanden (Wennergren G, et al 2020). Freda Lennartsson, som disputerade år 2019, har för barnhälsovården

utvecklat ett utbildningsprogram för att förebygga sneda eller platta skallar, vilket är en oönskad bieffekt när spädbarn sover på rygg (Lennartsson F, 2020).

### III. Samarbeten

Vi samarbetar med två andra VGR-baserade studier av astma och allergi: West Sweden Asthma Study, som leds av Bright Nwaru och Linda Ekerljung vid Krefting 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 Nordforsk-projektet Epilung som stöds av Nordiska ministerrådet, samt i STELLAR-projektet (ReSpiraTory EpidemioLogY Research PLAtfoRm) som är en del av Vetenskapsrådets nätverk för registerbaserad forskning.

#### **Asthma and allergy in children of Western Sweden, protective factors and risk factors**

##### *Summary*

##### *I. Children of Western Sweden*

In the birth cohort Children of Western Sweden, risk factors and protective factors for asthma and allergy have been studied in more than 4,000 children. Important results have been a reduced risk of asthma by the introduction of fish before 9 months, while treatment with broad-spectrum antibiotics in the first week of life increased the risk of asthma. Still at 12 years the effects of antibiotics in the first week were seen for asthma, especially allergic asthma. A recent analysis showed good agreement between the questionnaire-based data on asthma medication and the Swedish drug register (Strömberg Celind F, et al 2020). A new birth cohort, "Children of Western Sweden, 15 years later" was started in 2018. Data from questionnaires at 6 and 12 months for 4,500 children are currently being analysed.

##### *II. Sudden infant death syndrome, SIDS*

We also study the epidemiology and risk factors for sudden infant death syndrome, SIDS. Despite the reduced incidence following introduction of preventive advice, SIDS is an important cause of death in infancy. Overall, Swedish parents follow the preventive advice but further reduction of SIDS incidence could be achieved if the use of prone or side sleeping is reduced further. Bed-sharing during the first 3 months has been noted as a risk factor for sudden infant death, especially if the mother smokes. In the new birth cohort we found that most infants slept in separate cots during the first 3 months. However, bed-sharing showed an increasing trend since 2003 and baby nests were popular. Bed-sharing was positively associated with breastfeeding, and closer contact between the infant and the mother during bed-sharing was associated with an increased tendency to breastfeed, although a causal relationship cannot be established (Wennergren G, et al 2020).

Freda Lennartsson has developed an educational program to prevent plagiocephaly or brachycephaly, which can develop when the infant sleeps on its back (Lennartsson F, 2020).

### III. Network

We co-operate with two other VGR based studies on asthma and allergy: The West Sweden Asthma Study, led by Bright Nwaru and Linda Ekerljung at the Krefting Research Centre, University of Gothenburg, and Bill Hesselmar's Mölndal and Kiruna study. Important results from these studies have been that the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis continues to increase, that pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion, and that late introduction of solids into infants' diets may increase the risk of food allergy development.

We participate in the Nordic Epilung project, supported by the Nordic Council of Ministers, and the STELLAR project (ReSpiraTory EpidemioLogY Research PLAtfoRm), which is part of the Swedish Research Council network for register based research.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade originalartiklar*

1. Hicke-Roberts A, Wennergren G, Hesselmar B. Late introduction of solids into infants' diets may increase the risk of food allergy development. *BMC Pediatr.* 2020; 20: (1): 273.
2. Wennergren G. Why do Finland and Sweden differ when it comes to trends in asthma medication and hospitalisation for children aged 0-4 years? *Acta Paediatr.* 2020; 109 (8): 1512-1513.
3. Amera YT, Baldeh AK, Ali MM, Goksör E, Wennergren G, Nwaru BI. Maternal age at delivery and risk of allergy and asthma in the offspring: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2020; 10 (10): e039288.
4. Strömberg Celind F, Vasileiadou S, Goksör E. Parental questionnaires provided reliable data on childhood asthma compared with national registers. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020 Nov 30. doi: 10.1111/pai.13423. Online ahead of print.
5. Lennartsson F. Nonsynostotic plagiocephaly: Prevention strategies in child health care. *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 3946.
6. 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.* 2020 Dec 13

### *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, Krefting Research Centre, Göteborgs universitet.
2. Anna Hicke-Roberts. Förekomsten av astma och allergi bland skolbarn i Mölndal och Kiruna: förändring över tid, geografiska skillnader och analys av riskfaktorer för allergiutveckling. Huvudhandledare: Bill Hesselmar. Biträdande handledare: Göran Wennergren.
3. 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

**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 originalartiklar*

1. Billstedt E, Nilsson G, Leffler L, Carlsson L, Olsson I, Fernell F, Gillberg C. (2020). Cognitive functioning in a representative cohort of preschool children with febrile seizures. *Acta Paediatr.* doi: 10.1111/apa.15059.
2. Cavonius-Rintahaka D, Aho, AL, Billstedt E, Gillberg C. (2020). Dialogical Family Guidance (dfg)—Development and implementation of an intervention for families with a child with a neurodevelopmental

- disorders. *Nursing Open*. 2020;00:1–12.
3. Häger L A, Øgrim G, Danielsen M, Billstedt E, Gillberg C, Åsberg Johnels J. (2020). Indexing executive functions with test scores, parent ratings and ERPs: How do the measures relate in children versus adolescents with ADHD? *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 17;16:465-477. doi: 10.2147/NDT.S230163.
  4. Hildebrand Karlén M, Nilsson T, Wallinius M, Billstedt E, Hofvander B. (2020). A Bad Start: The Combined Effects of Early Onset Substance Use and ADHD and CD on Criminality Patterns, Substance Abuse and Psychiatric Comorbidity among Young Violent Offenders. *J Pers Oriented Res*. 6(1):39-54. doi: 10.17505/jpor.2020.22045. eCollection 2020
  5. Katzin S, Andiné, P, Hofvander B, Billstedt E, Wallinius M. (2020). Exploring traumatic brain injuries and aggressive antisocial behaviors in young male violent offenders. *Frontiers in Psychiatry, section Forensic Psychiatry*, 11:507196. doi: 10.3389/fpsy.2020.507196.
  6. Klefsjö U, Kantzer AK, Gillberg C, Billstedt E. (2020). The road to diagnosis and treatment in girls and boys with ADHD – Gender differences in the diagnostic process: *Nordic Journal of Psychiatry*, 26:1-5. doi: 10.1080/08039488.2020.1850859
  7. Nyrenius J, Billstedt E. (2020). The functional impact of cognition in adults with autism spectrum disorders. *Nordic Journal of Psychiatry*. 25:1-6. doi: 10.1080/08039488.2019.1694698.
  8. Seidl H, Nilsson T, Hofvander B, Billstedt E, Wallinius M (2020). Personality and Cognitive Functions in Violent Offenders – Implications of Character Maturity? *Frontiers in Psychology, section Forensic and Legal Psychology*. 8;11:58. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00058

**Huvudman**

Margret Buchholz  
margret.buchholz@vgregion.se

**Medarbetare**

Kristina Holmgren  
Ulrika Ferm

**Fjärrkommunikation för personer med kognitiva och kommunikativa funktionsnedsättningar**

*Sammanfattning doktorsavhandling*

Vi ägnar oss alltmer åt att kommunicera med andra via telefon, sms, e-post, videosamtal, sociala medier och olika typer av meddelandetjänster, s.k. fjärrkommunikation. Att kunna använda fjärrkommunikation på något sätt är en förutsättning för delaktighet i dagens samhälle. Det används för social gemenskap och för att boka in olika slags av aktiviteter. Vi förväntas ha tillgång till internet och telefon, surfplatta eller dator för att kunna utföra viktiga aktiviteter som att kontakta hyresvärderna eller kontakta support för olika tjänster. Vi behöver också kunna fjärrkommunicera för att till exempel boka hälso- och sjukvårdsbesök och ha kontakt med försäkringskassa eller arbetsförmedling.

Personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter som har svårt att uttrycka sig i tal och skrift kan ha stora begränsningar i tillgången till fjärrkommunikation.

Denna avhandling har som syfte att utforska och beskriva fjärrkommunikation för personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter. Avhandlingen fokuserar på fjärrkommunikation i relation till självbestämmande och delaktighet. Tre olika perspektiv har undersökts: personernas egna erfarenheter, förskrivares och stödpersoners erfarenheter. Avhandlingen innefattar en ramberättelse och fyra delarbeten där deltagarnas erfarenheter av fjärrkommunikation beskrivs. Erfarenheterna har samlats in genom individuella intervjuer och fokusgruppsdiskussioner. Avhandlingen beskriver hur tillgång till fungerande fjärrkommunikation är viktigt för att ha kontroll över sitt eget liv, självbestämmande och delaktighet. Den beskriver också hur det behövs ökad tillgång till fungerande teknik, kunskap och stöd för att personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter ska kunna fjärrkommunicera som de själva önskar (1-4).

Avhandlingen finns att ladda ned här:

<https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/57718>

Introduction: Being able to use remote communication through digital channels is a prerequisite for participation in contemporary society, but some people have difficulties in accessing it. Aim: The overall aim was to explore and describe remote communication for people with communicative and cognitive disabilities. This thesis explored remote communication in relation to self-determination and participation from users', professionals' and support persons' perspectives. Methods: This thesis is based on four studies: three qualitative (I, III, IV) and a mixed method (II). For study I, semi-structured interviews were used, and they were analysed by content analysis. In study II, semi-structured interviews were combined with Talking Mats, a pictorial communication tool, where qualitative data for

systematic text condensation and ordinal scale data were obtained. Study III and IV's focus groups were analysed by focus group analysis. Results: In study I, professionals described how text messaging with both pictures and speech could increase independence and participation, and how individual assessments and user-friendly technology were important. For study II, people with communicative and cognitive disabilities described how remote communication related to self-determination. Having a choice between types of remote communication and levels of independence was important, and technological limitations forced them to find their own strategies to communicate. Support persons discussed how remote communication enabled users to have more control and feel safer while increasing self-determination and participation for study III. The results suggest communicative rights were not met, and there was a need for better provisions of technology and support. In the final study, support persons discussed what enhanced and hindered remote communication (1-4). Conclusion: This thesis contributes to the understanding of how people with communication difficulties need access to remote communication to have control, be self-determined and participate in society. It provides knowledge on the needed improvements for access, support and development to improve remote communication use.

Keywords: Augmentative and alternative communication, assistive technology, remote communication, digital communication, self-determination, participation, qualitative, Talking Mats, support persons, cognitive and communication disabilities

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade originalartiklar*

1. Buchholz, M., Ferm, U., & Holmgren, K. Support persons' views on remote communication and social media for people with communicative and cognitive disabilities. *Disability and Rehabilitation*, 42(10), 1439-1447 (2020).
2. Buchholz, M., Holmgren, K., & Ferm, U. Remote communication for people with disabilities: Support persons' views on benefits, challenges, and suggestions for technology development. *Technology and Disability*, 2(32), 69–80. (2020).

### 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

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 originalartiklar*

1. Donkervoort S, Kutzner CE, Hu Y, Lornage X, Rendu J, Stojkovic T, Baets J, Neuhaus SB, Tanboon J, Maroofian R, Bolduc V, Mroczek M, Conijn S, Kuntz NL, Töpf A, Monges S, Lubieniecki F, McCarty RM, Chao KR, Governali S, Böhm J, Boonyapisit K, Malfatti E, Sangruchi T, Horkayne-Szakaly I, Hedberg-Oldfors C, Efthymiou S, Noguchi S, Djeddi S, Iida A, di Rosa G, Fiorillo C, Salpietro V, Darin N, et al. Pathogenic Variants in the Myosin Chaperone UNC-45B Cause Progressive Myopathy with Eccentric Cores. *Am J Hum Genet.* 2020 Dec 3;107(6):1078-1095.
2. Hikmat O, Naess K, Engvall M, Klingenberg C, Rasmussen M, Tallaksen CME, Samsonsen C, Brodtkorb E, Ostergaard E, de Coo R, Pias-Peleiteiro L, Isohanni P, Uusimaa J, Darin N, Rahman S, Bindoff LA. The impact of gender, puberty, and pregnancy in patients with POLG disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Oct;7(10):2019-2025.
3. 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.* 2020 Aug 28.
4. Hedberg-Oldfors C, Darin N, et al. COX deficiency and leukoencephalopathy due to a novel homozygous APOPT1/COA8 mutation. *Neurol Genet.* 2020 Jun 16;6(4):e464.
5. Wijnen IGM, Veenstra-Knol HE, Vansenne F, Gerkes EH, de Koning T, Vos YJ, Tijssen MAJ, Sival D, Darin N, et al. De novo variants in CAMTA1 cause a syndrome variably associated with spasticity, ataxia, and intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2020 Jun;28(6):763-769.

6. Hikmat O, Naess K, Engvall M, Klingenberg C, Rasmussen M, Tallaksen CM, Brodtkorb E, Ostergaard E, de Coo IFM, Pias-Peleiteiro L, Isohanni P, Uusimaa J, Darin N, et al. Simplifying the clinical classification of polymerase gamma (POLG) disease based on age of onset; studies using a cohort of 155 cases. *J Inher Metab Dis*. 2020 Jul;43(4):726.
7. Rice GI, Park S, Gavazzi F, Adang LA, Ayuk LA, Van Eyck L, Seabra L, Barrea C, Battini R, Belot A, Berg S, Billette de Villemeur T, Bley AE, Blumkin L, Boespflug-Tanguy O, Briggs TA, Brimble E, Dale RC, Darin N, et al. Genetic and phenotypic spectrum associated with IFIH1 gain-of-function. *Hum Mutat*. 2020 Apr;41(4):837-849.

*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.

*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 25 – 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 island 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 interventionpart, 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 2019-2020 the project has also looked at the relationship between PANS (Pediatric Acute-onset Psychiatric Syndrome) and ESSENCE with one recent publication in The Lancet. Thirtyseven other peer-reviewed papers have been published from the project in 2018.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

1. Anckarsater H, Gillberg C. Methodological Shortcomings Undercut Statement in Support of Gender-Affirming Surgery. *Am J Psychiatry*. 2020;177(8):764-5.
2. Billstedt E, Nilsson G, Leffler L, Carlsson L, Olsson I, Fernell E, Gillberg C. Cognitive functioning in a representative cohort of preschool children with febrile seizures. *Acta Paediatr*. 2020;109(5):989-94.
3. Carlsson E, Asberg Johnels J, Gillberg C, Miniscalco C. Narrative Skills in Primary School Children with Autism in Relation to Language and Nonverbal Temporal Sequencing. *J Psycholinguist Res*. 2020;49(3):475-89.
4. Casanova MF, Frye RE, Gillberg C, Casanova EL. Editorial: Comorbidity and Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:617395.
5. Dobrescu SR, Dinkler L, Gillberg C, Rastam M, Gillberg C, Wentz E. Anorexia nervosa: 30-year outcome. *Br J Psychiatry*. 2020;216(2):97-104.
6. Fernell E, Gillberg C. Borderline intellectual functioning. *Handb Clin Neurol*. 2020;174:77-81.
7. Fernell E, Gustafsson P, Gillberg C. Bumetanide for autism: Open-label trial in six children. *Acta Paediatr*. 2020, Dec 17.
8. Gillberg C. Mental health problems in cerebral palsy: comprehensive management for children and their families. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(2):154.
9. Hager LA, Ogrim G, Danielsen M, Billstedt E, Gillberg C, Asberg Johnels J. Indexing Executive Functions with Test Scores, Parent Ratings and ERPs: How Do the Measures Relate in Children versus Adolescents with ADHD? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:465-77.
10. Hatakenaka Y, Maeda M, Ninomiya H, Hachiya K, Fernell E, Gillberg C. ESSENCE-Q obtained in routine Japanese public child health check-ups may be a valuable tool in neurodevelopmental screening. *Acta Paediatr*. 2020;109(4):764-73.
11. Hirvikoski T, Lajic S, Jokinen J, Renhorn E, Trillingsgaard A, Kadesjo B, Gillberg C, Borg J, group FTFw. 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*. 2020 Jul 25.
12. Klefsjo U, Kantzer AK, Gillberg C, Billstedt E. The road to diagnosis and treatment in girls and boys with ADHD - gender differences in the diagnostic process. *Nord J Psychiatry*. 2020:1-5.
13. Lang J, McKie J, Smith H, McLaughlin A, Gillberg C, Shiels PG, Minnis H. Adverse childhood experiences, epigenetics and telomere length variation in childhood and beyond: a systematic review of the literature. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(10):1329-38.
14. Pahlman M, Gillberg C, Wentz E, Himmelmann K. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with cerebral palsy: results from screening in a population-based group. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(11):1569-79.
15. Sarovic D, Hadjikhani N, Schneiderman J, Lundstrom S, Gillberg C. Autism classified by magnetic resonance imaging: A pilot study of a potential diagnostic tool. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2020;29(4):1-18.
16. Stubner C, Flynn T, Gillberg C, et al. Schoolchildren with unilateral or mild to moderate bilateral sensorineural hearing loss should be screened for neurodevelopmental problems. *Acta Paediatr*. 2020;109(7):1430-8.
17. Tamouza R, Fernell E, Eriksson MA, Anderlid BM, Manier C, Mariaselvam CM, Boukouaci W, Leboyer M, Gillberg C. HLA Polymorphism in Regressive and Non-Regressive Autism: A Preliminary Study. *Autism Res*. 2020;13(2):182-6.
18. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, et al. Etiology of Autism Spectrum Disorders and Autistic Traits Over Time. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):936-43.
19. Victorin A, Asberg Johnels J, Bob E, Kantzer AK, Gillberg C, Fernell E. Significant gender differences according to the Problematic and Risky Internet Use Screening Scale among 15-year-olds in Sweden. *Acta Paediatr*. 2020;109(9):1891-2.
20. Wentz E, Dobrescu SR, Dinkler L, Gillberg C, Gillberg C, Blennow K, Rastam M, Zetterberg H. Thirty years after anorexia nervosa onset, serum neurofilament light chain protein concentration indicates neuronal injury. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Oct 11.

*Pågående doktorandprojekt*

1. Lisa Dinkler – disputerade december 2020
2. David Eberhard
3. Sara Landberg
4. Valdemar Landgren
5. Petra Linnsand
6. Magnus Pålman – disputerade december 2020
7. Darko Sarovic
8. Ulrika Schachinger-Lorentzon
9. Charlotte Stübner
10. Max Thorsson



### 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,  
Gunnar Braathen,  
Maria Magnusson

### Finansiärer

FoU Västra Götaland  
FoU Angeredes 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 inläring, 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 socioekonomisk 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 kommer 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 originalartiklar*

1. Heggstad N, Hafström M. Seizure-like events leading to hospital referrals in infants: A retrospective population-based study. *Acta Paediatr.* 2020 Jul 10.

### Huvudman

Tove Hallböök  
tove.hallbook@vgregion.se

### Medarbetare

Paul Uvebrant  
Kristina Malmgren  
Bertil Rydenhag  
Ingrid Olsson  
Magnus Thordstein  
Gunilla Rejnö-Habte  
Selassie  
Diana Swolin-Eide  
Jovanna Dahlgren  
Ann-Charlotte Andreasson  
Björn Bjurulf  
Kalliopi Sofou  
Colin Reilly  
Gerd Viggedal  
Jesper Reinholdson  
Anna Svedlund

### Finansiärer

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

## Svårbehandlad 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 forskningspartnerskap 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 partnerskapsprojekt 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 originalartiklar*

1. Sylvén I, Olsson I, Hallböök T, Rydenhag B, Reilly C. 'In the best case seizure-free' - Parental hopes and worries before and satisfaction after their child's epilepsy surgery.. *Epilepsy Behav* 2020;110:107153.
2. Andreasson A, Sigurdsson G, Pegenius G, Thordstein M, Hallböök T Cortical excitability measured with transcranial magnetic stimulation in children with epilepsy before and after antiepileptic drugs.. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2020 Jul;62(7):793-798.
3. Rejnö-Habte Selassie G, Pegenius G, Karlsson T, Viggedal G, Hallböök T, Elam M. Cortical mapping of receptive language processing in children using navigated transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy Behav* 2020;103(Pt A):106836.
4. Reilly C, Hallböök T, et al. Parent reported health related quality of life (HRQoL) and behaviour in young people with epilepsy before and two years after epilepsy surgery.. *Seizure* 2020;74:1-7.
5. Bjurulf B, Magnus P, Hallböök T, Strømme P. Potassium citrate and metabolic acidosis in children with epilepsy on the ketogenic diet: a prospective controlled study. *Dev Med Child Neurol* 2020;62(1):57-61.
6. Reilly CR, Hallböök TH, Soto Jansson JSJ. Intellectual functioning and behavior in Dravet syndrome: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2020;108:107079.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Ann-Charlotte Andreasson. Kortikal excitabilitet vid nydebuterad epilepsi hos barn. Effekt av cerebrala funktionsstörningar och antiepileptisk medicinering. Göteborgs Universitet.
2. Björn Bjurulf. Psychosocial Aspects of Dravet Syndrome in Sweden Göteborgs Universitet.

### Huvudman

Kate Himmelmann  
kate.himmelmann@vgregion.se

### Medarbetare

Berit Askkljung  
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 2000 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-panoramats. 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 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.

Current PhD project: Health and social integration in adults with CP (Ulrica Jonsson).

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

1. Pählman M, Gillberg C, Wentz E, Himmelmann K. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with cerebral palsy: results from screening in a population-based group. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Jan 11.
2. Horber V, Sellier E, Horridge K, Rackauskaite G, Andersen GL, Virella D, Ortibus E, Dakovic I, Hensey O, Radsel A, Papavasiliou A, Cruz J, Arnaud C, Krägeloh-Mann I, Himmelmann K. The Origin of the Cerebral Palsies: Contribution of Population-Based Neuroimaging Data. *Neuropediatrics*. 2020 Mar 2.
3. Himmelmann K, Pählman M, Andersen GL, Vik T, et al. Access to Intrathecal Baclofen Treatment for Children with Cerebral Palsy in European Countries: An SCPE Survey Reveals Important Differences. *Neuropediatrics*. 2020 Mar 2.
4. Lidman G, Himmelmann K, Peny-Dahlstrand M. Managing to learn bimanual activities - experiences from children and adolescents with cerebral palsy - a qualitative analysis. *Disabil Rehabil*. 2020 May 29:1-9.
5. Goldsmith S, McIntyre S, Andersen GL, Gibson C, Himmelmann K, Blair E, Badawi N, Smithers-Sheedy H, Garne E; 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*. 2020 Jun 24.
6. Pählman 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*. 2020 Nov 18.

### Avslutade doktorandprojekt 2020

1. Lena Bergqvist: Life is doing. – Studier av vardagsfungerande, delaktighet och möjligheter vid cerebral pares. (bihandledare) Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU. Disputation 200131.
2. Magnus Pählman: Neuropsykiatriska funktionsnedsättningar vid cerebral pares. (huvudhandledare) Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU. Disputation 201204.

### 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. Licentiatexamen planerad 2021.

### 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 våldsupplevelsorna 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 traumasymptom 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](mailto:ulf.axberg@psy.gu.se)

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Hultmann, O., Broberg, A. G., Axberg, U. Child Psychiatric Patients Exposed to Intimate Partner Violence and/or Abuse: The Impact of Double Exposure. *J. Interpersonal Violence*. 2020, dec 6

**Huvudman**

Anna-Lena Lagerkvist  
anna-lena.lagerkvist@vgregion.se

**Medarbetare**

Pia Fransson  
Bill Hesselmar  
Ola Hjalmarson  
Annika Johansson  
Urban Johansson  
Staffan Redfors  
Paul Uvebrant

**Finansierare**

ALF  
Wellspect HealthCare  
FoU Västra Götaland

**I. Medfödd skada på plexus brachialis: En prospektiv långtidsuppföljning av läkning och funktionell förmåga**

*Sammanfattning*

Bland 38749 födda barn i VGR och Halland från 1999-2001 hittades 114 barn med en medfödd skada på plexus brachialis. Nittioåtta av barnen undersöktes av sjukgymnast vid sex tillfällen fram till 18 månaders ålder avseende muskelstyrka, ledrörlighet, handpreferens och funktionell förmåga. Svårighetsgraden av skadan bestämdes. Arton barn hade vid 18 månaders ålder symptom av skadan. Fem barn hade en mild, 11 en moderat och två barn en svår skada.

Syftet med studien var att undersöka om något av de barn, som friskförklarades vid 18 månaders ålder, nu har symptom från den arm, som vid födelsen hade en svaghet. Syftet var också att undersöka ledrörlighet, muskelstyrka, sensibilitet, förekomst av smärta, samt funktionell förmåga i den skadade armen, hos de barn som hade kvarvarande symptom av plexus brachialisskadan vid 18 månaders ålder.

*Slutsats*

Ett av fem barn med en medfödd skada på plexus brachialis har fortfarande symptom av skadan vid 10 till 12 års ålder. Aktiv supination av underarmen, utåtrotation av axelleden, samt armbågsfleksion kan användas för att förutsäga prognos av skadan. Barn med en bestående skada på plexus brachialis har en minskad muskelstyrka och ledrörlighet, men klarar de flesta dagliga aktiviteter bra. Det är viktigt att följa upp barn med en medfödd skada på plexus brachialis med standardiserade sjukgymnastiska mätmetoder för att kunna förutsäga prognos och bestämma behov och effekt av terapeutiska och kirurgiska åtgärder.

**II. Styrketräning av andningsmuskler hos barn och ungdomar, som upplever andningssvårigheter i samband med fysisk träning**

*Sammanfattning*

Många fysiskt aktiva barn och ungdomar anger andningssvårigheter i samband med träning och tävling. Syftet med aktuell studie var att undersöka om fysiskt aktiva barn och ungdomar, som får andningssvårigheter i samband med fysisk ansträngning, kan eliminera eller minska sina andningsbesvär om de regelbundet tränar inandningsmusklerna.

*Preliminära resultat*

Trettiofyra barn och ungdomar (28 flickor, 4 pojkar) i åldrarna 9-18 år inkluderades i studien, varav 26 barn och ungdomar (24 flickor, 2 pojkar) har fullföljt den. Deltagarna randomiserades till två olika grupper.

Båda grupperna skulle tre gånger per dag under åtta veckor andas i en ventil, en minut x 3 per tillfälle. Träningsgruppen använde motstånd på in- respektive utandning och kontrollgruppen endast motstånd på utandning (spamträning). Båda grupperna fick vid starten av studien lära sig olika andningstekniker, samt fick råd om träningsupplägg. Dagligen under två veckor före träningen med ventilen och under de åtta träningsveckorna graderade de andningssvårigheter på en visuell analog skala (VAS). Alla deltagare genomförde flöde- volymregistreringar och testade styrkan i in- respektive utandningsmusklerna före och efter träningsperioden. Tjugotvå barn och ungdomar (84,6%) (11 i vardera gruppen) angav att deras andningssvårigheter var mindre uttalade efter träningen med ventilen. Fyra flickor (två i vardera gruppen) tyckte inte att denna träning hade haft någon effekt på deras andningssvårigheter.

### *Diskussion*

Lika många i båda grupperna angav att andningssvårigheterna i samband med fysisk träning blivit mindre uttalade efter träningsperioden med ventilen. Några personer angav att andningssvårigheterna blivit mindre, trots att styrkan i deras inandningsmuskler inte hade ökat. Orsaken till minskade andningsproblem är oklar och hypotesen att starkare inandningsmuskler skulle vara en orsak stämmer inte helt. Kanske har träningen med ventilen gjort att deras andningsteknik blivit bättre, vilket då har givit dem en mer ekonomisk andning och ett bättre gasutbyte jämfört med innan. Vidare analyser kommer att genomföras och en mer noggrann redovisning sammanställas.

### *Betydelse*

Att försöka minska andningsproblem i samband med fysisk aktivitet hos barn och ungdomar är angeläget, för att försöka hindra dem att sluta träna. Att vara regelbundet fysiskt aktiv ger en god kondition, samt förebygger hjärtkärlsjukdomar i vuxen ålder och det är därför viktigt att dessa barn och ungdomar fortsätter att vara fysiskt aktiva. Vi har på uppdrag av Sveriges habiliteringschefer också gjort en litteraturöversikt angående evidens för andningsvård till habiliteringens målgrupper Metoder för att förbättra respirationen hos barn, ungdomar och vuxna inom habilitering.

<http://habiliteringisverige.se/site/uploads/2018/09/Metoder-för-att-förbättra-respirationen-hos-barn-ungdomar-och-vuxna-inom-habilitering.pdf>

En mobilapplikation, PUST, har konstruerats innehållande muntliga och skriftliga råd angående andningstekniker och träningsupplägg och kan kostnadsfritt laddas ner från App Store eller Google Play.

### Huvudman

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

### Medarbetare

Tove Hallböök  
Gerd Viggedal  
Göran Pegenius  
Magnus Thordstein  
Mikael Elam

### Finansiärer

Föreningen  
Margaretahemmet

## 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.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade originalartiklar*

1. Cortical mapping of receptive language processing in children using navigated transcranial magnetic stimulation. Gunilla Rejnö-Habte Selassie, Göran Pegenius, Tomas Karlsson, Gerd Viggedal, Tove Hallböök, Mikael Elam. *Epilepsy & Behavior* 103 (2020) 106936.

**Huvudman**

Kalliopi Sofou  
kalliopi.sofou@vgregion.se

**Medarbetare**

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

**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 muskelförtvining 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, sjukdomsburda och livskvalitet, som t.ex. funktionsnivå, fatigue, smärta, skelettdeformiteter, extramuskulära manifestationer, operativa åtgärd mm. Mer än 150 patienter med muskeldystrofier har diagnostiserats och följs på Sahlgrenska Universitetssjukhus under de senaste åren.

Syftet med denna forskning är att studera muskeldystrofiernas naturalförlopp och progress över tid, hur olika sjukdomsassocierade faktorer påverkar sjukdomsburda 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 kopplat 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 kopplat 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. Pennings M, Schouten MI, van Gaalen J, Meijer RPP, de Bot ST, Kriek M, Saris CGJ, van den Berg LH, van Es MA, Zuidgeest DMH, Elting MW, van de Kamp JM, van Spaendonck-Zwarts KY, Die-Smulders C, Brilstra EH, Verschuuren CC, de Vries BBA, Bruijn J, Sofou K, et al. KIF1A variants are a frequent cause of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Eur J Hum Genet.* 2020 Jan;28(1):40-49.
2. 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.* 2020 Aug 28.
3. Bry K, Sofou K. Responding to feedback on the SITUPS mnemonic for medical students. *Acta Paediatr.* 2020 Jan;109(1):210.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

Sara Nordström - Muscular dystrophies in adulthood: A prospective study of disease progression and quality of life. Biträdande handledare: Christopher Lindberg och Már Tulinius.

#### *Bihandledare*

1. Lisa Wahlgren - Att leva med Duchennes muskeldystrofi i Sverige. Huvudhandledare: Már Tulinius. Biträdande handledare: Anna-Karin Kroksmark.
2. 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  
Mary Rudner  
Monica Reichenberg  
Katarina Mühlenbock  
Mats Lundälv  
Stefan R Nilsson

### Finansiärer

Vetenskapsrådet  
Stiftelsen Marcus och  
Amalia Wallenbergs  
minnesfond  
FoU Västra Götaland  
Barncancerfonden

### 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. Eleverna går i grundsärskola eller gymnasiesärskola och är beroende av alternativ och kompletterande kommunikation (AKK) för att kunna förstå och/eller uttrycka sig (oftast tecken, bilder/symboler och/eller talande hjälpmedel).

#### *Genomförande*

I studien kommer två olika digitala verktyg (appar) att användas. 120 (4 x 30) barn inskrivna i grundsärskola/gymnasiesärskola kommer att erbjudas att delta. Barnen fördelas till tre interventionsgrupper: Grupp 1 tränas med ALL, grupp 2 med Animega-is och grupp 3 med bägge programmen. Den fjärde gruppen är en jämförelsegrupp där barnen får sin vanliga undervisning. Läsutvecklingen mäts via observation, test, och intervjuer med lärare/föräldrar såväl före, under som efter interventionen.

#### *Lägesrapport*

Projekt KomLoss påbörjades 2019 då etikansökan skrevs och skolor rekryterades. För närvarande pågår insamling av data som kommer att vara färdigt juni 2021. 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 pågår där intervjudata från medverkande lärare kommer att analyseras kvalitativt.

### Vetenskaplig rapport

#### *Publicerade originalartiklar*

1. Fäldt A, Fabian H, Thunberg G, Lucas S. "All of a sudden we noticed a difference at home too": parents' perception of a parent-focused early communication and AAC intervention for toddlers. *Augment Altern Commun.* 2020 Sep;36(3):143-154.
2. Fäldt A, Fabian H, Thunberg G, Lucas S. The study design of ComAlong Toddler: a randomised controlled trial of an early communication intervention. *Scand J Public Health.* 2020 Jun;48(4):391-399.
3. Hansen D, Kristensen LF, Christensen ME, Eriksson K, Thunberg G. 'They get the opportunity to say what is important for them': exploring staff's early perceptions of the implementation of a new communicative

- approach to patients with aphasia. *Disabil Rehabil.* 2020 Dec 5:1-10.
4. Fäldt A, Fabian H, Dahlberg A, Thunberg G, Durbeej N, Lucas S, Infant-Toddler Checklist identifies 18-month-old children with communication difficulties in the Swedish child healthcare setting. *Acta Paediatr.* 2020 Nov 30.

**Huvudman**

Mår 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, muskelmorfologiska, 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 myopatier
- 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 pojknas 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 originalartiklar*

1. Heier CR, Zhang A, Nguyen NY, Tully CB, Panigrahi A, Gordish-Dressman H, Pandey SN, Guglieri M, Ryan MM, Clemens PR,

- Thangarajh M, Webster R, Smith EC, Connolly AM, McDonald CM, Karachunski P, Tulinius M, et al, Cooperative International Neuromuscular Research Group CInrg Investigators. Multi-Omics Identifies Circulating miRNA and Protein Biomarkers for Facioscapulohumeral Dystrophy. *J Pers Med*. 2020 Nov 19;10(4):236.
2. Hathazi D, Griffin H, Jennings MJ, Giunta M, Powell C, Pearce SF, Munro B, Wei W, Boczonadi V, Poulton J, Pyle A, Calabrese C, Gomez-Duran A, Schara U, Pitceathly RDS, Hanna MG, Joost K, Cotta A, Paim JF, Navarro MM, Duff J, Mattman A, Chapman K, Servidei S, Della Marina A, Uusimaa J, Roos A, Mootha V, Hirano M, Tulinius M, et al. Metabolic shift underlies recovery in reversible infantile respiratory chain deficiency. *EMBO J*. 2020 Dec 1;39(23):e105364.
  3. Smith EC, Conklin LS, Hoffman EP, Clemens PR, Mah JK, Finkel RS, Guglieri M, Tulinius M, et al; CINRG VBP15 and DNHS Investigators. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLoS Med*. 2020 Sep 21;17(9):e1003222.
  4. Lehtonen JM, Auranen M, Darin N, Sofou K, Bindoff L, Hikmat O, Uusimaa J, Vieira P, Tulinius M, Lönnqvist T, de Coo IF, Suomalainen A, Isohanni P. Diagnostic value of serum biomarkers FGF21 and GDF15 compared to muscle sample in mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020 Aug 28.
  5. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, Iannaccone ST, Jones KJ, Kirschner J, Mah JK, Mathews KD, McDonald CM, Mercuri E, Nevo Y, Péréon Y, Renfroe JB, Ryan MM, Sampson JB, Schara U, Sejersen T, Selby K, Tulinius M, et al; PTC124-GD-007-DMD Study Group; ACT DMD Study Group; Clinical Evaluator Training Groups. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res*. 2020 Oct;9(14):973-984.
  6. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, et al; STRIDE; CINRG Duchenne Natural History Investigators. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020 Apr;9(5):341-360.
  7. Fontinha C, Engvall M, Sjögreen L, Mårtensson Å, Ekström AB, Kiliaridis S. Occlusal traits and longitudinal dental changes in children and adolescents with congenital or childhood onset myotonic dystrophy. *Eur J Orthod*. 2020 Nov 16:cjaa068.
  8. Eriksson BM, Ekström AB, Peny-Dahlstrand M. Daily activity performance in congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jun;62(6):723-728.
  9. Hikmat O, Naess K, Engvall M, Klingenberg C, Rasmussen M, Tallaksen CME, Samsonsen C, Brodtkorb E, Ostergaard E, de Coo R, Pias-Peleiteiro L, Isohanni P, Uusimaa J, Darin N, Rahman S, Bindoff LA. The impact of gender, puberty, and pregnancy in patients with POLG disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Oct;7(10):2019

## Neurologi Psykiatri Habilitering

### Huvudman

Paul Uvebrant  
paul.uvebrant@gu.se

### Medarbetare

Nina Björkander  
Lisa Bondjers  
Anna-Lena Lagerkvist  
Ingrid Olsson  
Mangus Tisell

### Finansiärer

FoU Västra Götaland  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
Stiftelsen Torbjörn Jebners  
fond för barnneurologisk  
forskning

### Neurologiska skador och funktionsstörningar hos barn. Epidemiologi, etiologi, konsekvenser och behandling av hydrocefalus, ryggmärgsbråck och perinatal plexus brachialis pares

Projektet har mycket goda förutsättningar att ge resultat som inom överskådlig tid kan få avgörande betydelse för prevention, diagnostik, behandling och vård. Ny kunskap kommer omgående barnen till del.

Hydrocefalus. Populationsbaserad analys ger information som möjliggör prevention och ger viktig kunskap om exempelvis handläggning av för tidigt födda barn med hydrocefalus efter hjärnblödning. Utveckling av optimala shuntsystem och neurokirurgiska metoder har stor betydelse för mortalitet och morbiditet. Kunskap om kognition och beteende via långtidsuppföljningar är till direkt nytta för patienten då rehabilitering och behandling kan anpassas till påvisade funktionsstörningar.

Ryggmärgsbråck. Behandlingsmetoder för och konsekvenser av ryggmärgsbråck för barn och ungdomar, på kort sikt och i ett livslångt perspektiv, avseende motorik, kroppsvikt, tidig pubertet, kognition, beteende, syn, kontinens, njurfunktion och livskvalitet (QoL) är forskningsuppgifter med hög klinisk relevans.

Plexus brachialis pares är den vanligaste neurologiska förlossningsskadan, möjlig att förebygga och om den uppkommer är det möjligt att prediktera prognos vilket ger möjlighet till optimerad handläggning i form av sjukgymnastik och arbetsterapi, ortopedisk och handkirurgisk behandling samt nervrekonstruktionskirurgi.

Övergripande målsättning är att analysera förekomst, orsaker och konsekvenser för individen av neurologiska skador och funktionsstörningar hos barn, för att utveckla metoder för prevention, förbättrad diagnostik samt medicinsk och kirurgisk behandling samt rehabiliteringsinsatser vid a) hydrocefalus a) ryggmärgsbråck och c) perinatal plexus brachialis skada. Mer specifika frågeställningar anges i anslutning till delprojektet.

#### *Intressanta exempel*

- Kan hjärnskademärkorer i cerebrospinalvätska vid hydrocefalus användas för att optimera shuntbehandling och prognostisera funktionsnedsättning?
- Hypotes: Barn och ungdomar med ryggmärgsbråck har en störd hypothalamisk/hypofysär reglering där etiologin multifaktoriell och till stor del okänd. Är det en central hypothalamuspåverkan orsakad av ökat intracerebralt tryck som påverkar pubertetsutvecklingen, tillväxthormonsfrisättningen och aptitregleringen/energiomsättningen hos barn med MMC?
- Kan tidiga indikatorer vid perinatal plexus brachialis skada förutsäga utläkning respektive behov av nervrekonstruktion?

### *Hydrocefalus*

Populationsbaserad analys ger information som möjliggör prevention och ger viktig kunskap om exempelvis handläggning av för tidigt födda barn med hydrocefalus efter hjärnblödning. Utveckling av optimala shunt-system och neurokirurgiska metoder har stor betydelse för mortalitet och morbiditet.

### *Ryggmärgsbråck*

För barn med MMC är det av största vikt att vi har en bra uppföljning med möjlighet att följa deras utveckling för att om möjligt förhindra en för tidig pubertet och utveckling av övervikt. Genom att förhindra utveckling av övervikt och metabolt syndrom ökar chanserna för en förbättrad livskvalitet och hälsa även i vuxen ålder.

### *Perinatal plexus brachialis skada*

Plexus brachialis pares är den vanligaste neurologiska förlossningsskadan, möjlig att förebygga och om den uppkommer är det möjligt att prediktera prognos.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade originalartiklar*

1. Reilly C, Hallböök T, Viggedal G, Rydenhag B, Uvebrant P, et al. Parent reported health related quality of life (HRQoL) and behaviour in young people with epilepsy before and two years after epilepsy surgery. *Seizure*. 2020 Jan;74:1-7.

### *Pågående doktorandprojekt*

Nina Björkander: Hydrocefalus

**Huvudman**

Lina Wirehag Nordh  
*lina.wirehag@vgregion.se*  
*lina.wirehag@psy.gu.se*

**Medarbetare**

Ulf Axberg

**Finansiärer**

Socialstyrelsen  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
FoU Västra Götaland

**Stöd till barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa**

Barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa har en ökad risk att själva utveckla olika former av psykisk ohälsa jämfört med barn vars föräldrar inte är drabbade. En förälders psykiska ohälsa utgör en riskfaktor, men det innebär inte att alla barn som är anhöriga själva utvecklar egna svårigheter. Hur barn påverkas beror av risk- och skyddsfaktorer inom barnet, hos föräldern, i familjen och i det omkringliggande samhället.

Inom vuxenpsykiatri finns goda möjligheter att uppmärksamma och bedöma anhöriga barns behov och att ge information, råd och stöd med fokus på barnen. Inom barn- och ungdomspsykiatri (BUP) återfinns en grupp med familjer där både barn och förälder har psykisk ohälsa. Föräldrar påverkas av hur deras barn mår och utfall av behandling för barn med psykisk ohälsa påverkas av hur föräldrarna mår. Detta ställer särskilda krav på hur behandlingen inom BUP behöver utformas för denna grupp familjer.

Delarbete 1 och 2 undersöker hur barn till patienter inom vuxenpsykiatri mår och undersöker effekt av förebyggande insatser som ges inom vuxenpsykiatri riktade till denna grupp barn. Omkring 30% av de vuxenpsykiatriska patienterna beräknas ha barn under 18 år.

Undersökningsgruppen i de aktuella studierna är vuxenpsykiatriska patienter med depression, ångest och/eller bipolär sjukdom som är föräldrar till barn mellan 8-17 år. De förebyggande insatser som undersöks är Beardslees familjeintervention, Föra Barnen på Tal och reguljära insatser.

Delarbete 3 undersöker hur föräldrar till patienter inom BUP mår psykiskt och hur stor andel av patienterna inom BUP som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa. Syftet med kartläggningen är att få ökad kunskap om hur stor denna grupp är och utifrån det diskutera implikationer för behandling inom BUP.



### 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

### 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. Patienttilfredsställelse
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 databaser 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 register och på så sätt klargöra om IVF-barnen löper ökade obstetriska och neonatala risker samt ökade risker på länge sikt. Projektet har sedan ett par 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.

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 samt skolprestationer. Studier angående psykiska sjukdomar, pubertetsavvikelser och cancer i barndomen pågår. Även mamma utfall undersöks. Projektet avseende fetma och infertilitet visade att en kontrollerad viktnedgång 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 patienttilfredsställelse har utvecklat ett webbaserat, kortfattat frågeformulär för att mäta patienttilfredsställelse 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/tinging. Ingen skillnad i graviditets- eller födelsefrekvens noterades mellan grupperna. Ytterligare en randomiserad, multicenter studie pågår för att testa om selektion av embryon via en time-lapse utvecklade algoritmer 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.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci.* 2020 May;125(2):158-166 .
2. Bergh C, Wennerholm UB. Long term health in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci.* 2020 May;125(2):152-157 .
3. Gatzinsky K, Bergh C, Liljegren A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Primary Motor Cortex in Management of Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review , *Scandinavian Journal of Pain* 2020; Sept 7; 21(1):8-21. Bergh C, Kamath M, Wang R, Lensen S. Strategies to reduce multiple pregnancies during medically assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2020;114(4):673-679.
4. M Alkmark, J KJ Keulen, J C Kortekaas, C Bergh, J van Dillen, R G Duijnhoven, Henrik Hagberg, et al: The SWINDEX Group Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks; an individual participant data meta-analysis of randomised trials *PLoS Med.* 2020 Dec 8;17(12):e1003436.
5. Norrman E, Petzold M, Dalsgaard Clausen T, A-K. Henningsen , S. Opdahl, A. Pinborg, A. Rosengren , C. Bergh, U-B. Wennerholm. Type 1 Diabetes in Children born after Assisted Reproductive Technology: a register based national cohort study. *Hum Reprod.* 2020;35(1):221-231.
6. Norrman E, Petzold M, Bergh C, Wennerholm UB. School performance in children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Hum Reprod.* 2020;35(2):340-354.
7. Hoff Petersen S, Bergh C, et al .Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technologies in the Nordic countries. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):226.e1-226.e19.
8. Stormlund S, Sopa N, Zedeler A, Bogstad J, Prætorius L, Nielsen HS, Laczna Kitlinski M, Skouby SO, Mikkelsen AL., Spangmose AL, Jeppesen JV, Khatibi A, la Cour Freiesleben N, Polyzos NP, Bergh C, et al. Freeze-all vs. Fresh Blastocyst Transfer Strategy in IVF: a multicentre randomised trial in regular cycling women. *BMJ.* 2020 Aug 5;370:m2519.
9. Aaris Henningsen AK, Gissler M, Rasmussen S, Opdahl S, Wennerholm UB, Spangmose AL, Tiitinen A, Bergh C, et al. Imprinting disorders in children born after assisted reproductive technology (ART): a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2020;;35(5):1178-1184.
10. Spangmose AL, Ginström Ernstad E, Malchau S, Forman J, Tiitinen A, Gissler M., Opdahl S, Romundstad LB, Bergh C, et al. Obstetric and perinatal risks in 4,601 singletons and 884 twins conceived after fresh blastocyst transfers in the Nordic countries - a CoNARTaS collaboration. *Hum Reprod.* 2020;35(4):805-815.
11. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Bergh C, et al; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2020 Feb 24;2020(1):hoz038.
12. Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Bergh C, et al; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open.* 2020 Jul 31;2020(3):hoaa032.

*Disputerade 2020*

*Huvudhandledare*

1. Erica Ginström Ernstad. Safety and quality aspects of IVF-neonatal and maternal outcomes following advanced techniques
2. Emma Norrman. Long-term outcome of children born after assisted reproductive technology

*Biträdande handledare*

Hannah Park. Embryo culture. Huvudhandledare: Kersti Lundin. Biträdande handledare: Charles Hanson, GU.

*Pågående doktorandprojekt*

1. Snorri Einarsson. Weight management interventions for obese women and the outcome of IVF – a randomized controlled trial. Huvudhandledare: Ann Thurin-Kjellberg, GU.
2. Johan Fistouris. Extrauterina graviditeter. Huvudhandledare: Annika Strandell, SU.
3. Linda Kluge. Obesity in IVF. Huvudhandledare: Ann Thurin Kjellberg.



## Huvudman

Mats Brännström  
mats.brannstrom@obgyn.gu.se

## Medarbetare

Ahmed Alshaikh  
Pernilla Dahm-Kähler  
Anders Enskog  
Klaus Groth  
Mats Hellström  
Johan Mölne  
Randa Racho  
Farnosh Zakerish

## Finansiärer

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

## Kvinnans reproduktiva hälsa: translationell och klinisk forskning

### Sammanfattning

Huvudsyftet med projektet är att genom experimentella, kliniska och epidemiologiska studier som berör ett antal vanliga kvinnosjukdomar öka vår kunskap för att förbättra diagnostik, behandling och omhändertagande efter behandling.

### Frågeställningar

1. Ovulationsmekanismer
2. Uterustransplantation
3. Bioengineered uterus och ovarium

## Female reproductive health; translational and clinical research

### Summary

The main goal is to improve diagnostics, treatment and postoperative care for a number of common female health issues by performing experimental, clinical and epidemiological studies.

Main topics:

1. Ovulation mechanisms
2. Uterus transplantation
3. Bioengineered uterus and ovary

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

1. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Schmidy J, Brännström M, Dahlgren E. Type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome during a 24-year period: importance of obesity and abdominal fat distribution. *Hum Reprod Open* 2020 (1):hoz042
2. Tiemann TT, Padma AM, Sehic E, Bäckdahl H, Oltean M, Song MJ, Brännström M, Hellström M. Towards uterus tissue engineering: a comparative study of sheep uterus decellularization. *Mol Hum Reprod* 2020;26:167-178
3. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Akouri R, et al. Livebirth after robotic-assisted live donor uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:1222-1229.
4. Pittman J, Mogensen L, Brännström M, Chan W, et al. Uterus transplantation: perspectives of Australian women with absolute uterine factor infertility regarding desirability and utility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60:264-270.
5. Hu M, Zhang Y, Li X, Cui P, Li J, Brännström M, Shao LR, Billig H. Alterations of endometrial epithelial-mesenchymal transition and MAPK signaling components in women with PCOS are partially

- modulated by metformin in vitro. *Mol Hum Reprod* 2020; 26:312-326.
6. Järholm S, Enskog A, Hammarling C, Dahm-Kähler D, Brännström M. Uterus transplantation – joys and frustrations of becoming a “complete” woman. A qualitative study regarding self-image in the 5-year period after transplantation. *Hum Reprod* 2020;35:1855-1863.
  7. Järholm S, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Brännström M. Psychosocial outcomes of uterine transplant recipients and partners up to 3 years after transplantation: results from the Swedish trial. *Fertil Steril* 2020;114:407-415 .
  8. Zakerkish F, Brännström M, Carlsohn E, Sihlbom C, van der Post S, Thoroddsen A. Proteomic analysis of follicular fluid during human ovulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:917-924 .
  9. Zhang Y, Hu M, Jia W, Liu G, Zhang J, Wang B, Li J, Cui P, Li X, Lager S, Sferruzzi-Perri AN, Han Y, Liu S, Wu X, Brännström M, Shao LR, Billig H. Hyperandrogenism and insulin resistance modulate gravid uterine and placental ferroptosis in PCOS-like rats. *J Endocrinol* 2020;246:247-263.
  10. Brännström M, Dahm-Kähler P, Ekberg J, et al. Outcome of recipient surgery and 6-month follow-up of the Swedish live donor robotic uterus transplantation trial. *J Clin Med* 2020;9:E2338
  11. Brucker SY, Strowitzki T, Taran FA, Rall K, Schöller D, Hoopmann M, Henes M, Guthoff M, Heyne Z, Zipfel S, Schäffeler N, Bösmüller H, Fend F, Rosenberger P, Heim E, Wiesing U, Nikolau K, Fleischer S, Bakchoul T, Poets CF, Goelz R, Wiechers C, Kagan KO, Krämer B, Reisenauer C, Oberlecher E, Hubner S, Abele H, Dahm-Kähler P, Kvarnström M, Brännström M, Nadalin S, Wallwiener D, Königsrainer A. Living-donor uterus transplantation: pre- intra- and post-operative parameters relevant to surgical success, pregnancy and obstetrics with live births. *J Clin Med* 2020;9:E2485.
  12. Alshaikh AB, Padma AM, Dehlin M, Akouri R, Song MJ, Brännström M, Hellström M. Decellularization and recellularization of the ovary for bioengineering applications; studies in the mouse. *J Ovarian Res* 2020;18:75
  13. Broecker V, Brännström M, Ekberg J, Dahm-Kähler P, Mölne J. Uterus transplantation: histological findings at elective hysterectomy. *Am J Transplant.* 2020 Jul 13.
  14. Bister J, Crona Guterstam Y, Strunz B, Dumitrescu B, Haij Bhattarai K, Özenci V, Brännström M, et al. Human endometrial MAIT cells are transiently tissue resident and respond to *Neisseria gonorrhoeae*. *Mucosal Immunol.* 2020 Aug 5.
  15. Brännström M, Kvarnström N, Groth K, Akouri R, et al. Evolution of surgical steps in robotics-assisted donor surgery for uterus transplantation: results of the eight cases in the Swedish trial. *Fertil Steril* 2020;114:1097-1107.
  16. 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* 2020;Nov 25.
  17. Carbonnel M, Dahm-Kähler P, Revaux A, Brännström M, Ayoubi JM. Adapting surgical skills from robotic-assisted radical hysterectomy in cervical cancer to uterine transplantation: a look to an optimistic future! *J Robot Surg.* 2020;14:841-847.
  18. Brännström M, Tullius S. Pioneer in Uterus Transplantation. *Transplantation.* 2020;104:1117–1118
  19. Krogh Herlin M, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:214 ,
  20. Brännström M, Bergh C. Developments and controversies in uterus transplantation. *Fertil Steril* 2020;114:978.
  21. Brännström M, et al. Novel approaches in uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2020;25:584-593.

### Huvudman

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

### Medarbetare

Anna Lindfors  
Charlotte Palmqvist  
Åsa Åkesson  
Emilia Afonzo  
Magnus Palmer

### Finansiärer

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

### Mot excellensbaserad gynekologisk cancervård

De gynekologiska cancerformerna består utav ovarial-, corpus-, cervix- och vulvacancer, vilka utgör cirka 12% av all kvinnlig cancer i Sverige. Ovarialcancer (äggstockscancer) har den högsta mortaliteten av de gynekologiska cancerformerna med en 5-årsöverlevnad på ca 48% och majoriteten diagnostiseras i ett avancerat stadium och återfall/recidiv är vanliga. Primär behandling består av kirurgi, i synnerhet radikal omfattande kirurgi i kombination med systemisk kemoterapi och specifika målinriktade läkemedel. Det föreligger stor brist på kliniska studier på befolkningskohorter internationellt kring gynekologisk cancer och i synnerhet ovarialcancer.

Corpuscancer (endometriecancer eller livmoderkroppscancer) är den vanligaste gynekologiska cancerformen där cirka 1500 kvinnor diagnostiseras per år i Sverige. Incidensen ökar och detta på grund av ökad förekomst av övervikt samt en åldrande befolkning. Kirurgi är även vid denna cancerform primärt den rekommenderade behandlingen och är utmanande då många är överviktiga och åldriga. Enligt nationella riktlinjer rekommenderas ofta lymfkörtelutrymning pelvint och vid högrisk kompletterande paraaortal lymfkörtelutrymning. Det föreligger behov av utvärdering av lymfkörtelutrymningarna både angående morbiditet och onkologiskt utfall. Minimalt invasiva kirurgiska tekniker såsom robotassisterad laparoskopi har föreslagits värdefulla hos kvinnor med corpuscancer där många är överviktiga och till åren komna, men är kostsam och behöver utvärderas vetenskapligt. Därutöver finns möjligen att detektera sentinel lymph nodes (SLNs) via robotassisterad teknik med specifika metoder och avstå den systematiska lymfkörtelutrymningen med dess morbiditet. Det finns behov av att utvärdera och evaluera den kirurgiska behandlingen och studera associationer med onkologiskt utfall.

Incidensen av cervixcancer (livmoderhalscancer) har i Sverige minskat under de senaste årtiondena, sannolikt på grund av det framgångsrika cervixcancerpreventions-screeningprogrammet, men fortfarande diagnostiseras cirka 500 kvinnor per år och mer än 25% är under 40 år. Primärbehandlingen för cervixcancer är kirurgi och traditionellt bör den vara radikal med hysterektomi som omöjliggör framtida reproduktion. Det finns klara behov på fertilitetsbevarande kirurgiska alternativ om den onkologiska säkerheten kan säkerställas och dessa behandlingsmetoder bör analyseras och utvärderas vetenskapligt. Vidare att utvärdera det onkologiska utfallet av den robotassisterade kirurgin som används för att behandla tidiga stadier av cervixcancer.

### *Syfte*

Det övergripande målet är att öka överlevnaden för gynekologisk cancer, i synnerhet ovarialcancer. Sekundära mål är att optimera behandlingsalternativen för ovarial-, corpus- och cervixcancer som skulle

kunna resultera i en mer individuell rekommenderad behandling med minimal morbiditet, ökad livskvalitet och om möjligt en påverkan på överlevnad.

### *Mål*

1. Att utvärdera och förbättra ovarialcancer vården i syfte att förbättra det onkologiska utfallet
2. Att värdera hälsoekonomin gällande behandling av avancerad ovarialcancer
3. Att utvärdera kirurgiska behandlingsalternativ, inklusive robotassisterad laparoskopi, för att minska morbiditeten och öka livskvaliteten för fler kvinnor med corpuscancer
4. Att utvärdera komplikationspanoramata och dess associationer vid avancerad gynekologisk tumörkirurgi
5. Att utvärdera bilddiagnostik vid corpuscancer för invasionsdjupbestämning och lymfkörtelspridning

### *Metoder*

I det Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer (Swedish Quality Registry for Gynecologic Cancer; SQRGC) registreras canceranmälan, all behandling både kirurgiskt och onkologiskt, uppföljning, återfall och död. Västra sjukvårdsregionen (Västra götalandetsregionen och norra Halland) har sedan starten av registret 2008 haft 100% täckningsgrad mot cancerregistret, vilket är helt unikt nationellt och internationellt. Det är en kunskapsbank att nyttja för forskning och utveckling. Med SQRGC som underlag uthämtas data som valideras och kompletteras med bland annat journalgranskning och därefter utföra Cox och Propensity score regressionsanalyser samt uni- och multivariabla analyser för att identifiera om möjligt oberoende signifikanta prognostiska faktorer för överlevnad och risk för återfall som kan möjliggöra förbättringar i de olika cancervårdsprocesserna. Därutöver utföra komplikationskomplettering och utföra regressionsanalyser för att värdera risk för komplikation och i förhållande till överlevnad och återfall av cancersjukdomen. Ny teknik för bilddiagnostik håller på att utvecklas när det gäller lymfkörtelstatus och invasionsdjup bedömning av tumör i livmoderväggen och dessa nya tekniker utvärderas och undersöks.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade originalartiklar*

1. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Akouri R, Rova K, Olausson M, Groth K, Ekberg J, Enskog A, Sheikhi M, Mölne J, Bokström H. Livebirth after robotic-assisted live donor uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 Sep;99(9):1222-1229.
2. Lindfors A, Heshar H, Adok C, Sundfeldt K, Dahm-Kähler P. Long-term survival in obese patients after robotic or open surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020 Jun 9.
3. Broecker V, Brännström M, Ekberg J, Dahm-Kähler P, Mölne J. Uterus transplantation: Histological findings in explants at elective hysterectomy. *Am J Transplantation*. 2020. Jul 13.
4. Järvholm S, Enskog A, Hammarling C, Dahm-Kähler P, Brännström M. Uterus transplantation: joys and frustration of becoming a 'complete' woman- a qualitative study regarding self-image in the 5-year period after transplantation. *Human Reprod*. 2020 Aug 1;35(8):1855-1863.
5. Brucker SY, Strowitzki T, Taran FA, Rall K, Schöller D, Hoopmann M, Henes M, Guthoff M, Heyne N, Zipfel S, Schäffeler N, Bösmüller H, Fend F, Rosenberger P, Heim E, Wiesing U, Nikolaou K, Fleischer S, Bakchoul T, Poets CF, Goelz R, Wiechers C, Kagan KO, Krämer B, Reisenauer C, Oberlechner E, Hübner S, Abele H, Dahm-Kähler P, et al. Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live births. *J Clin Med*. 2020 Aug 3;9(8):2485.
6. Järvholm S, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Brännström. Psychosocial outcomes of uterine transplant recipients and partners up to 3 years after transplantation: results from the Swedish trial. *Fertil Steril*. 2020 Aug; 114(2):407-4015.
7. Brännström M, Dahm-Kähler P, et al. Outcome of Recipient Surgery and 6-month Follow-Up of the Swedish Live Donor Robotic Uterus Transplantation Trial. *J Clin Med*. 2020 Jul 22;9(8):2338.
8. Brännström M, Kvarnström N, Groth K, Akouri R, Wiman L, Enskog A, Dahm-Kähler P. Evolution of surgical steps in robotics-assisted donor surgery for uterus transplantation: results of the eight cases in the Swedish trial. *Fertil Steril*. 2020 Aug 19
9. Palmqvist C, Staf C, Mateoiu C, Johansson M, Albertsson P, Dahm-Kähler P. Increased disease-free and

- relative survival in advanced ovarian cancer after centralized primary treatment. *Gynecol Oncol.* 2020 Nov;159(2):409-417
10. 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.* 2020 Sep 22.
  11. Hellman K, Holmberg E, Bjurberg M, Borgfeldt C, Dahm-Kähler P, et al. Primary treatment and relative survival by stage and age in vulvar squamous cell carcinoma: A population-based SweGCG study. *Gynecol Oncol.* 2020 Sep 25:
  12. Johansen G, Dahm-Kähler P, et al. A Swedish Nationwide prospective study of oncological and reproductive outcome following fertility-sparing surgery for treatment of early stage epithelial ovarian cancer in young women. *BMC Cancer.* 2020 Oct 19;20(1):1009.
  13. Ekdahl L, Wallin E, Alfonzo E, Reynisson P, Lönnerfors C, Dahm-Kähler P, Falconer H, Persson J. Increased institutional surgical experience in robot-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer reduces recurrence rate: Results from a nationwide study. *J. Clin Med.* 2020 Nov 19;9(11):3715.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Anna Lindfors: planerad disputation 7 maj 2021
2. Charlotte Palmqvist: Godkänd halvtidskontroll oktober 2020
3. Åsa Åkesson; planerad halvtidskontroll HT21/VT22

##### *Bihandledare*

1. Emilia Alfonzo, planerad disputation 16 april 2021
2. Elisabeth Werner Rönnerman
3. Magnus Palmer
4. Verena Bröcker
5. Gry Johansen, planerad disputation HT21/VT22



### 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), USA  
National Institutes of  
Health (NIH), USA  
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 önskad 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 originalartiklar*

1. 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.* 2020 Nov 29:e13870.
2. Nilsson IEK, Åkervall S, Molin M, Milsom I, Gyhagen M. Symptoms of fecal incontinence two decades

- after no, one, or two obstetrical anal sphincter injuries. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug 21:S0002-9378(20)30879-6.
3. Kindblom JM, Kjellén T, Finizia C, Milsom I, Mellgren K. The Convention on the Rights of the Child (UNCRC) and its implementation in paediatric clinical research. *Acta Paediatr*. 2020 Dec;109(12):2454-2458
  4. Bohlin KS, Löfgren M, Lindkvist H, Milsom I. Smoking cessation prior to gynecological surgery-A registry-based randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Sep;99(9):1230-1237.
  5. Åkervall S, Al-Mukhtar Othman J, Molin M, Gyhagen M. Symptomatic pelvic organ prolapse in middle-aged women: a national matched cohort study on the influence of childbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Apr;222(4):356.e1-356.e14.
  6. Holdø B, Møllersen K, Verelst M, Milsom I, et al. Surgeon's experience and clinical outcome after retropubic tension-free vaginal tape-A case series. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Aug;99(8):1071-1077.
  7. Alfonzo E, Holmberg E, Sparén P, Milsom I, Strander B. Risk of vaginal cancer among hysterectomised women with cervical intraepithelial neoplasia: a population-based national cohort study. *BJOG*. 2020 Mar;127(4):448.
  8. Wang J, Andrae B, Strander B, Sparén P, Dillner J. Increase of cervical cancer incidence in Sweden in relation to screening history: population cohort study. *Acta Oncol*. 2020 Aug;59(8):988-993.
  9. Chapple CR, Mironska E, Wagg A, Milsom I, et al. Multicriteria Decision Analysis Applied to the Clinical Use of Pharmacotherapy for Overactive Bladder Symptom Complex. *Eur Urol Focus*. 2020 May 15;6(3):522-530. Review.
  10. Othman JA, Åkervall S, Molin M, Gyhagen M. Childhood nocturnal enuresis-a marker for pelvic floor disorders and urinary tract symptoms in women? *Int Urogynecol J*. 2020 May 30.
  11. Ekdahl L, Wallin E, Alfonzo E, Reynisson P, Lönnerfors C, et al. Increased Institutional Surgical Experience in Robot-Assisted Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer Reduces Recurrence Rate: Results from a Nationwide Study. *J Clin Med*. 2020 Nov 19;9(11):3715.
  12. 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*. 2020 Aug 31:bmjsrh-2020-200632.

#### *Pågående doktorandprojekt*

1. Ulf GH Malmsten. Epidemiologisk och klinisk studie över urininkontinens och urogenitala problem hos män.
2. Jwan 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. Mattias Pålsson. Hysterektomi och inkontinens.
5. Ida Nilsson. Prediktorer för obstetriska sfinkterrupturer och dess konsekvenser på lång sikt för bäckenbottenfunktion hos 2 para kvinnor.
6. Åsa Åkesson. Livmodercancer; Betydelse av olika tumörkaraktistika, lymfkörtelstatus och givna behandlingar för komplikationer, tid till återfall och överlevnad.
7. Johanna Rydelius. Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective.
8. Jennie Larsudd-Kåverud. The influence of mode of delivery and parity on the short- and long-term health of the mother and child.



### 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 Sandström  
Anna-Karin Wikström  
Magnus Domellöf  
Malin Veje  
Marie Blomberg  
Mehreen Zaigham  
Ola Andersson  
Sophia Brismar Wendel  
Ulrika Ådén  
Lina Bergman  
Malin Barman  
Mahsa Nordqvist  
Sofia Berglundh  
Sofia Karlsson  
Dominika Modzelewska  
Bo Jacobsson  
Staffan Nilsson  
Cecilia Kärrberg  
Björn Strander  
Anders Elfvin  
Anne-Lise Brantsæter  
Margarete Erika Vollrath  
Helen Elden  
Elin Naurin  
Karolina Lindén  
Marie Berg  
Melissa Bauer  
Benjamin J.S. al-Haddad  
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) Epidemiologiska studier baserat på norska Mor, Far och Barn studien

Baserat på den prospektiva norska Mor, Far och Barn Studien med ca 108 000 inkluderade graviditeter samt våra svenska hälsoregister, försöker vår grupp att kartlägga påverkan av kostrelaterade faktorer (t ex koffein, probiotika, fisk) på olika graviditets- och barnutfall såsom förtidsbörd, preeklampsi, amningskomplikationer, barnets tillväxt och neurokognitiv utveckling.

#### 2) HPV infektion och graviditetutfall

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.

#### 3) Infektion under graviditet

Graviditeten anses vara som ett stresstest för sjukdomar senare i livet, t ex har kvinnor med graviditetsdiabetes en ökad risk för att insjukna i typ 2 diabetes. I ett doktorandprojekt baserat på svenska hälsoregister undersöks om chorioamnionit och andra infektiösa tillstånd under graviditeten påverkar risken för infektionskänslighet hos mamman senare i livet. Eventuell påverkan på barnets hälsa relaterat till mammans infektion och/eller antibiotikabehandling följs upp.

#### 4) CDC4G studien ([www.cdc4g.se](http://www.cdc4g.se))

CDC4G studien (Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Sweden, [www.cdc4g.se](http://www.cdc4g.se)) är en randomiserad nationell multicenter studie för utvärdering av Socialstyrelsens 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.

### 5) *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)

### 6) *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.

### 7) *COPE – Covid-19 under graviditet och tidig barndom (www.apestudien.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.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade originalartiklar*

1. Abel MH, Caspersen IH, Sengpiel V, et al: Insufficient maternal iodine intake is associated with subfecundity, reduced foetal growth, and adverse pregnancy outcomes in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *BMC medicine* 2020, 18(1):211.
2. Barman M, Brantsaeter AL, et al: Maternal dietary selenium intake is associated with increased gestational length and decreased risk of preterm delivery. *Br J Nutr* 2020, 123(2):209-219.
3. Berglundh S, Vollrath M, Brantsaeter AL, Brandlistuen R, Sole-Navais P, Jacobsson B, Sengpiel V: 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* 2020 May 26.
4. Karlsson S, Brantsaeter AL, Meltzer HM, Jacobsson B, Barman M, Sengpiel V: Maternal probiotic milk intake during pregnancy and breastfeeding complications in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Nutr* 2020, 59(5):2219-2228.
5. Kjolhede K, Berntorp K, Kristensen 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* 2020 Nov 11.
6. Sole-Navais P, Brantsaeter AL, Caspersen IH, Lundh T, Muglia LJ, Meltzer HM, Zhang G, Jacobsson B, Sengpiel V, et al: Maternal Dietary Selenium Intake during Pregnancy Is Associated with Higher Birth Weight and Lower Risk of Small for Gestational Age Births in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Nutrients* 2020, 13(1).
7. Zambrana IM, Vollrath ME, Jacobsson B, Sengpiel V, Ystrom E: Preterm birth and risk for language delays before school entry: A sibling-control study. *Dev Psychopathol* 2020:1-6.

*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.

*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](mailto: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 buksmärter i tidig graviditet utgör en stor patientgrupp på en gynekologisk akutmottagning. I varierande omfattning kan man inte bedöma var graviditeten är lokaliserad och då inte heller utesluta att graviditeten är belägen i tuban eller på annan plats utanför uteruskaviteten (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 (Gynopregistret). 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

cancern är svår att upptäcka och har ett besvärligt förlopp, skulle den möjliga nyttan kunna överväga ev 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 Can- cer- registret och Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

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 tidigarelägger 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. Rekrytering av patienter planeras starta under våren 2019. 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 originalartiklar*

1. Wallerstedt SM, Nilsson Ek A, Olofsson Bagge R, Kovács A, Strandell A, Linderholm B. Eur J Clin Pharmacol 2020;76:1199-1211.
2. Chua SJ, Danhof NA, ..., Strandell A, et al. Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Hum Reprod 2020;35(8):1808-1820.
3. Melo P, Georgiou EX, ..., Strandell A, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev 2020;10:CD002125.
4. Lindh I, Othman J, Hansson M, Ekelund A-C, 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. 2020 Aug 31;bmjsrh-2020-200632.
5. JMN Duffy, H Al Ahwany, ..., A Strandell, et al, and the Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study. Hum Reprod. 2020: pp. 1–10.

6. JMN Duffy, Al Ahwany, ..., A Strandell, et al, and the Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Developing a core outcome set for future infertility research: an international consensus development study. *Fertil Steril* 2020: 0015-0282.
7. JMN Duffy, S Bhattacharya, ..., A Strandell, et al, and the Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Standardizing definitions and reporting guidelines for the infertility core outcome set: an international consensus development study *Hum Reprod* 2020: pp. 1–11.
8. JMN Duffy, S Bhattacharya, ..., A Strandell, et al, and the Core Outcome Measure for Infertility Trials (COMMIT) initiative. Standardizing definitions and reporting guidelines for the infertility core outcome set: an international consensus development study. *Fertil Steril* 2020: 0015-0282.
9. JMN Duffy, G.D Adamson, ..., A Strandell, et al, and the Priority Setting Partnership for Infertility. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Hum Reprod.* 2020: pp. 1–10.
10. JMN Duffy, GD Adamson, ..., A Strandell, et al, and the Priority Setting Partnership for Infertility. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Fertil Steril* 2020:0015-0282.

*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  
Pernilla Dahm-Kähler  
Anna Darelius  
Carina Iloson  
Björg Kristjánsdóttir  
Jacob Lauesgaard  
Anna Linder  
Anna Lindfors  
Niclas Karlsson  
Maria Lycke  
Constantina “Claudia”  
Mateiou  
Peter Micallef  
Amanda Olsson Widjaja  
Mathias Pålsson  
Annika Strandell  
Eva Smith-Knutsson  
Teresia Svanvik  
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 originalartiklar*

1. Barone A, Linder A, Mateoiu C, Köster Larsen R, Blixt O, Teneberg S, Sundfeldt K. Evaluation of sialyl-lactotetra as a biomarker for epithelial ovarian cancer. *Frontiers in Oncology*. 2020 Sep 23;10:561888.
2. Gyllensten U, Bostdotter Enroth S, Stålberg K, Sundfeldt K, Enroth S. Preoperative fasting and general anaesthesia alter the plasma proteome. *Cancers*. 2020 Aug 27;12(9):2439.
3. Weiland F, Lokman NA, Klingler-Hoffmann M, Jobling T, Stephens A, Sundfeldt K, et al. Ovarian blood sampling identifies junction plakoglobin as a novel biomarker for early ovarian cancer detection. *Frontiers in Oncology*. 2020 Sep 25;10:1767.
4. Kang E-Y, Cheasley D, Le Page C, Wakefield M, Sundfeldt K, et al. Refined cut-off for TP53 immunohistochemistry improves prediction of TP53 mutation status in ovarian mucinous tumors: implications for outcome analyses. *Modern Pathology*. 2020 Jul 28.
5. Lindfors A, Heshar H, Adok C, Sundfeldt K, and Dahm-Kähler K. Obese women with endometrial cancer benefit from robotic surgery; a study on surgical outcomes and long-term survival. *Gynecol. Oncol.* 2020. Sep;158(3):673-680.
6. Engqvist H, Parris TZ, Biermann J, Rönnerman Werner E, Larsson P, Sundfeldt K, Kovács A, Karlsson P, Helou K. Integrative genomics approach identifies molecular features associated with early-stage ovarian carcinoma histotypes. *Scientific Reports* 2020 May 14;10(1):7946.
7. Engqvist H, Parris T, Kovács A, Rönnerman Werner E, Sundfeldt K, Karlsson P, Helou K. Validation of novel prognostic biomarkers for early-stage clear-cell, endometrioid and mucinous ovarian carcinomas using immunohistochemistry. *Front oncol.* 2020 Feb 18;10:162.
8. Lycke M, Ulfenborg B, Kristjansdóttir B, Sundfeldt K. Increased diagnostic accuracy of adnexal tumors with a combination of established algorithms and biomarkers. *J Clin Med*. 2020 Jan 21;9(2).
9. Gidwani K, Kekkil H, Teräväl J, Soukka T, Sundfeldt K, Pettersson K. Nanoparticle-aided glycovariant assays to bridge biomarker performance and ctDNA results. *Review. Molecular Aspects of Medicin.* 2020, Apr;72:100831. Rev.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Carina Iloson. 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.
2. Jacob Malchau-Lauesgaard. Tumour specific mutations in gynecological cancer and disease – how and when can we detect them?
3. 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 Stjernedahl, GU.

#### *Bihandledare*

1. 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. Planerad disputation 2021.
2. Anna Darelius. The Fallopian tube- to be or not to be removed. Huvudhandledare: Annika Strandell. Övriga biträdande handledare Annika Idahl. Planerad halvtidskontroll 2021.

### 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 värförstärkning 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 Panzisyjukhuset.

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 värförstart 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, förlossnings sätt, 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. 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*. 2020 Nov 11.
2. Bogren M, Denovan A, Kent F, Berg M, Lindén K. Impact of the Helping Mothers Survive Bleeding After Birth learning programme on care provider skills and maternal health outcomes in low-income countries. – An integrative review. *Women Birth*. 2020 Oct 8;S1871-5192(20)30326-7.
3. Bogren M, Grahn M, Kaboru BB, & Berg M. Midwives' challenges and factors that motivate them to remain in their workplace in the Democratic Republic of Congo-an interview study. *Hum Resour Health*, 2020: 18(1), 65.
4. Eri, T. S., Berg, M., Dahl, B., Gottfreðsdóttir, H., Sommerseth, E., & Prinds. Models for midwifery care: A mapping review. *European Journal of Midwifery*. 2020 Jul 30;4:30.
5. Dencker A, Bergqvist L, Berg M, Greenbrook JTV, Nilsson C, & Lundgren I. Measuring women's experiences of decision-making and aspects of midwifery support: a confirmatory factor analysis of the revised Childbirth Experience Questionnaire. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020: 20(1), 199.
6. Dahlberg H, & Berg M. The lived experiences of healthcare during pregnancy, birth, and three months after in women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Qual Stud Health Well-being*, 2020: 15(1).

### *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  
Ove Karlsson  
Sven Egron Thörn  
Jonatan Oras  
Johan Zelano  
Teresia Svanvik  
Ylva Carlsson  
Anna Karin Wikström  
Susanne Hesselman  
Karolina Linden  
Anna Sandström  
Peter Lindgren  
Peter Conner  
Stefan Hansson  
Marius Kublickas  
Malin Andersson  
Lilja Thorgeirsdottir  
Niclas Carlberg  
Karolina Linden  
Roxanne Hastie  
Stephen Tong  
Susan Walker  
Catherine Cluver  
Carlos Escudero  
Manu Vatish  
James Roberts  
Janet Catov  
Michael Belfort  
Teelkien van Veen  
Henrik Zetterberg  
Kaj Blennow

### Finansiering

Vetenskapsrådet  
Hjärnfonden  
STINT  
Svenska läkaresällskapet  
Göteborgs läkaresällskap  
Svenska sällskapet för  
medicinsk forskning  
Märta Lundqvist Stiftelse  
Jeanssons stiftelser  
Jane och Dan Olssons  
Stiftelse för Vetenskapliga  
ändamål  
FoU Västra Götaland

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

### Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är att genom en translationell approach;

- förstå och kartlägga olika patofysiologiska mekanismer och potentiella prediktorer kring maternella organskomplikationer 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  
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 ineliggande 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 medicinerings på olika utfall.

### 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

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 consist of blood pressure control and in more serious cases magnesium sulphate to prevent seizures (eclampsia).

Our research group works with projects in four 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.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Hastie R, Bergman L, et al. Duration of labor among women with hypertensive disorders of pregnancy; A Swedish Register Cohort Study. *European journal of obstetrics & Gynecology and Reproductive biology.* 2020 Aug;251:114-118
2. Bergman L, Nordlöf-Callbo, et al. Multi-fetal pregnancy, preeclampsia and long-term cardiovascular disease. *Hypertension* 2020;76:00-00.
3. Hastie R, Tong S, Wikström AK, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: A Swedish population-based cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020 Jul 17.
4. Bergman, L., Acurio, J., Leon, J., Gatu, E., Friis, T., Nelander, M., Wikström, J., et al. Preeclampsia and increased permeability over the blood brain barrier - a role of vascular endothelial growth receptor 2. *Am J Hypertens.* 2020 Sep 1;hpaa142.
5. Dehaene I, Lorthe, E., Gurney, L., Turtiainen, P., Schwickert, A., Svenvik, M., Care, A., Bergman L, 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* 2020 Dec 14.
6. Bergman, L., Sandström, A., Jacobsson, B., et al. Study for Improving Maternal, Pregnancy and Child outcomes (IMPACT): a study protocol for a Swedish prospective multicentre cohort study. *BMJ Open.* 2020 Sep 23;10(9):e033851.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

Niclas Carlberg; Dynamic cerebral autoregulation and endothelial dysfunction in preeclampsia (bihandledare Sven Egron Thörn)

#### *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.
5. Joline Asp: Maternal outcomes and placental alterations after alcohol and drug exposure during pregnancy.



## 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 Birgirsdotter-  
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 nyutvecklade 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 symptom 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. Studien är avslutad och manuskriptskrivande pågår.

## **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 bäckensmärter, 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 bäckensmärter under graviditeten innan insjuknande, debutsymtom, diagnostik och given behandling för PPSS har registrerats från kvinnornas journaler. Manuskriptet är under review.

## 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. Naurin E, Markstedt E, Stolle D, Elden H, Sengpiel, Linden K. Does Transition to Parenthood Affect Gender Traits? JPG, Journal of Politics and Gender.2020 Oct.
2. Fathai N, Kustrimovic M, Elden H. Radiography staff's experiences of inter-professional communication -A qualitative focus group study from Sweden. Journal of Multidisciplinary Healthcare. 2020, Vol.13, p 393-401.
3. Gutke A, Stuge B, Elden H, Sandell C, Asplin G, Fagevik-Olsen M, Gutke A. The Swedish version of the pelvic girdle questionnaire. Disabil Rehabil. 2020 Apr;42(7):1013-1020.
4. E Naurin, E Markstedt, D Stolle, D Enström, A Wallin, I Andreasson, B Attebo, O Eriksson, K Martinsson, H Elden, 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. 2020 Nov 24.

### *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). Planerat halvtidsseminarium maj 2021.

#### *Bihandledare*

1. MD Linnea Lindroos: Obstetrisk triage. Huvudhandledare: Verena Sengpiel (Inst för klin vet). Bihandlare: Ove Karlsson (NÄL). Planerat 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  
Action Medical Research

## Perinatala 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 MgSO<sub>4</sub> 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 MgSO<sub>4</sub> 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. Thorell A, Hallingström M, Hagberg H, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity is associated with impaired cognitive and motor function at school age in preterm children. *Pediatr Res.* 2020 Apr;87(5):924-931.
2. Li T, Li K, Zhang S, Wang Y, Xu Y, Cronin SJF, Sun Y, Zhang Y, Xie C, Rodriguez J, Zhou K, Hagberg H, et al. Overexpression of apoptosis inducing factor aggravates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal mice. *Cell. Death. Dis.* 2020 Jan 30;11(1):77.
3. Mottahedin A, Blondel S, Ek J, Leverin AL, Svedin P, Hagberg H, et al. N-acetylcysteine inhibits bacterial lipopeptide-mediated neutrophil transmigration through the choroid plexus in the developing brain. *Acta Neuropathol Commun* 2020 Jan 23;8(1):4.
4. Rodriguez J, Xie C, Li T, Sun Y, Wang Y, Xu Y, Li K, Zhang S, Zhou K, Wang Y, Mallard C, Hagberg H, Doti N, Wang X, Zhu C. Inhibiting the Interaction Between Apoptosis-Inducing Factor and Cyclophilin A Prevents Brain Injury in Neonatal Mice After Hypoxia-Ischemia. *Neuropharmacology.* 2020 Apr 8;171:108088.
5. Poupon-Bejuit L, Rocha-Ferreira E, Thornton C, Hagberg H, Rahim AA. Neuroprotective Effects of Diabetes Drugs for the Treatment of Neonatal Hypoxia-Ischemia Encephalopathy. *Front Cell Neurosci.* 2020 May 6;14:112.
6. Kuusela P, Wennerholm UB, Fadl H, Wesström J, Lindgren P, Hagberg H, Jacobsson B, Valentin L. Second trimester cervical length measurements with transvaginal ultrasound: A prospective observational agreement and reliability study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Nov;99(11):1476-1485.
7. Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be downplayed. 2020 Jul;99(7):815-816.
8. Lingam I, Avdic-Belltheus A, Meehan C, Martinello K, Ragab S, Peebles D, Barkhuizen M, Tann CJ, Tachtsidis I, Wolfs TGAM, Hagberg H, et al. Serial blood cytokine and chemokine mRNA and microRNA over 48 h are insult specific in a piglet model of inflammation-sensitized hypoxia-ischaemia. *Pediatr Res.* 2020 Jun 10.
9. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, et al. Second trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG.* 2020 Sep 21.
10. Zelco A, Rocha-Ferreira E, Nazmi A, Ardalán M, Chumak T, Nilsson G, Hagberg H, Mallard C, Wang X. Type 2 Innate Lymphoid Cells Accumulate in the Brain After Hypoxia-Ischemia but Do Not Contribute to the Development of Preterm Brain Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020 Aug 7;14:249.

11. Nair S, Rocha-Ferreira E, Fleiss B, Nijboer CH, Gressens P, Mallard C, Hagberg H. Neuroprotection offered by mesenchymal stem cells in perinatal brain injury: Role of mitochondria, inflammation and reactive oxygen species. *J Neurochem.* 2020 Dec 12.
12. Alkmark M, Keulen JKJ, Kortekaas JC, Bergh C, van Dillen J, Duijnhoven RG, Hagberg H, et al. Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks: A systematic review and an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *PLoS Med.* 2020 Dec 8;17(12):e1003436.
13. Jinnai M, Koning G, Singh-Mallah G, Jonsdotter A, Leverin AL, Svedin P, Nair S, Takeda S, Wang X, Mallard C, Ek CJ, Rocha-Ferreira E, Hagberg H. A Model of Germinal Matrix Hemorrhage in Preterm Rat Pups. *Front Cell Neurosci.* 2020 Dec 3;14:535320.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

1. Mårten Alkmark: "Is 41 weeks of gestation the best time for induction of labor in low risk pregnancies? A study on management of prolonged pregnancy considering perinatal and maternal outcome as well as health economical aspects." Bihandledare: Ulla-Britt Wennerholm och Ylva Carlsson.
2. Hanna Toorell: "Development of novel biomarkers for brain injury and fetal sepsis in birth asphyxia" Bihandledare: Karin Sävman, Ylva Carlsson.
3. 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 Björgvinsdottir  
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 hemostasrubbnings vid blödning, diagnostik och behandling av tromboemboliska komplikationer, hemostasrubbnings 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 antikoagulantbehandling.

### *IV. Trombocytfunktion vid habituellt abort behandlad med acetylsalicylsyra*

Trombocyttaggregation 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**

*Pågående doktorandprojekt*

Adalbjörg Björgvinsdóttir. Riskscore for pulmonary embolism in pregnancy. Samarbete med Universitet i Reykjavík, Island. Biträdande handledare.

### Huvudman

Bo Jacobsson  
bo.jacobsson@obgyn.gu.se

### Medarbetare

Kristina Adams Waldorf  
Jonas Bacelis  
Malin Barman  
Ylva Carlsson  
Teresa Cobo  
Linda Englund-Ögge  
Christopher Flatley  
Tomas Fritz  
Maria Hallingström  
Julius Juodakis  
Marian Kacerovský  
Dominika Modzelewska  
Ronny Myhre  
Pol Solé Navais  
Mahsa Nordqvist  
Patricia Nyeboe  
Eleni Papadopoulou  
Verena Sengpiel  
Jaroslav Stranik  
Panagiotis Tsiartas  
Johanna Wiik

### Finansiärer

ALF  
Burroughs Wellcome  
Fund  
FoU Västra Götaland  
March of Dimes  
Norges Forskningsråd  
Vetenskapsrådet

### Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika

#### Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är;

- a) att förstå och kartlägga olika bakomliggande aspekter kring förtidsbörd och barnutfall,
- b) att studera genetiken och gen-miljöinteraktionen för förlossningstidpunkt (inklusive förtidsbörd och överburenhet)
- c) att kartlägga grundläggande epidemiologiska samband mellan förtidsbörd och barnutfall
- d) 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 postnatala 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 graviditetstidslängd 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;

- a) to understand and describe different aspects of the preterm delivery process and child outcome,
- b) to explore the genetics and gene by environment interaction of timing of birth (including preterm delivery and post term delivery)
- c) to explore basic epidemiological relations regarding preterm delivery and child outcome
- d) 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. Zambrana IM, Vollrath ME, Jacobsson B, Sengpiel V, Ystrom E. Preterm birth and risk for language delays before school entry: A sibling-control study. *Dev Psychopathol.* Jan 3;1-6. 2020.
2. Rogers LM, Serezani CH, Eastman AJ, Hasty AH, Englund-Ögge L, Jacobsson B, Vickers KC, Aronoff DM. Palmitate induces apoptotic cell death and inflammasome activation in human placental macrophages. *Placenta.* Jan 15;90:45-51. 2020.
3. Barman M, Brantsæter AL, Nilsson S, Haugen M, Lundh T, Combs GF, Zhang G, Muglia LJ, Meltzer HM, Jacobsson B, Sengpiel V. Maternal dietary selenium intake is associated with increased gestational length and decreased risk of preterm delivery. *Br J Nutr.* Jan 28;123(2):209-219. 2020.
4. Hallingström M, Cobo T, Kacerovsky M, Skogstrand K, Hougaard DM, Holst RM, Tsiartas P, Bullarbo M, Carlsson Y, Nilsson S, Jacobsson B. The association between selected mid-trimester amniotic fluid candidate proteins and spontaneous preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Feb;33(4):583-592. 2020.
5. Stinson L, Hallingström M, Barman M, Viklund F, Keelan J, Kacerovsky M, Payne M, Jacobsson B. Comparison of Bacterial DNA Profiles in Mid-Trimester Amniotic Fluid Samples From Preterm and Term Deliveries. *Front Microbiol.* Mar 24;11:415. 2020.
6. Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, Gerychova R, Janku P, Matlak P, Simetka O, Faist T, Mls J, Vescicik P, Zemlickova H, Jacobsson B, Musilova I. Lactobacilli-dominated cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Pediatr Res.* Apr;87(5):952-960. 2020.
7. Thorell A, Hallingström M, Hagberg H, Fyhr IM, Tsiartas P, Olsson I, Chaplin JE, Mallard C, Jacobsson B, Sävman K. Microbial invasion of the amniotic cavity is associated with impaired cognitive and motor function at school age in preterm children. *Pediatr Res.* Apr;87(5):924-931. 2020.
8. Stranik J, Kacerovsky M, Vescicik P, Faist T, Jacobsson B, Musilova I. A rodent model of intra-amniotic inflammation/infection, induced by the administration of inflammatory agent in a gestational sac, associated with preterm delivery: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Apr 29;1-9. 2020.
9. Hallingström M, Zedníková P, Tambor V, Barman M, Vajrychová M, Lenčo J, Viklund F, Tancred L, Rabe H, Jonsson D, Kachikis A, Nilsson S, Kacerovský M, Adams Waldorf KM, Jacobsson B. Mid-trimester amniotic fluid proteome's association with spontaneous preterm delivery and gestational duration. *PLoS One.* May 7;15(5):e0232553. 2020.
10. Berglundh S, Vollrath M, Brantsæter AL, Brandlistuen R, Solé-Navais P, Jacobsson B, Sengpiel V. 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.* May 26. 2020.
11. Musilova I, Andrys C, Holeckova M, Kolarova V, Pliskova L, Drahosova M, Bolehovska R, Pilka R, Huml K, Cobo T, Jacobsson B, Kacerovsky M. Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Jun;33(11):1919-1926. 2020.
12. Ingerslev HJ, Kesmodel US, Jacobsson B, Vogel I. Personalized medicine for the embryo and the fetus - Options in modern genetics influence preconception and prenatal choices. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Jun;99(6):689-691. 2020.
13. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatinois V, Strange H, Jacobsson B, Wapner R, Robert Vermeesch J, Vogel I; NIPT-map study group. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Jun;99(6):722-730. 2020.
14. Hallingström M, Barman M, Savolainen O, Viklund F, Kacerovsky M, Brunius C, Jacobsson B. Metabolomic profiles of mid-trimester amniotic fluid are not associated with subsequent spontaneous preterm delivery or gestational duration at delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Jun 16;1-9. 2020.
15. Golubinskaya V, Puttonen H, Fyhr IM, Rydbeck H, Hellström A, Jacobsson B, Nilsson H, Mallard C, Sävman K. Expression of S100A Alarmins in Cord Blood Monocytes Is Highly Associated With Chorioamnionitis and Fetal Inflammation in Preterm Infants. *Front Immunol.* Jun 16;11:1194. 2020.
16. Kacerovsky M, Holeckova M, Stepan M, Gregor M, Vescicik P, Lesko D, Burckova H, Pliskova L,

- Bolehovska R, Andrys C, Jacobsson B, Musilova I. Amniotic fluid glucose level in PPRM pregnancies: a glance at the old friend. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Jun 24;1-13. 2020.
17. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk Factors for Spontaneous Preterm Delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* Jul;150(1):17-23. 2020.
  18. Jacobsson B, Simpson JL. Preterm Birth: A Clinical Enigma and a Worldwide Public Health Concern. *Int J Gynaecol Obstet.* Jul;150(1):1-2. 2020.
  19. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, Maly J, Pliskova L, Bolehovska R, Palicka V, Zemlickova H, Hornychova H, Spacek J, Jacobsson B, Pacora P, Musilova I. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* Jul;223(1):114.e1-114.e20. 2020.
  20. Modzelewska D, Sole-Navais P, Zhang G, Muglia LJ, Nilsson S, Jacobsson B. Importance of the environment for gestational duration variability and correlation between relatives - results from the Medical Swedish Birth Registry, 1973-2012. *PLoS One.* Jul 24;15(7):e0236494. 2020.
  21. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Adams Waldorf KM. Reply to the Editor of the American Journal of Obstetrics and Gynecology: Other Causes of Fetal Brain Injury. *Am J Obstet Gynecol.* Aug;223(2):301-302. 2020.
  22. Abel MH, Caspersen IH, Sengpiel V, Jacobsson B, et al. Insufficient maternal iodine intake is associated with subfecundity, reduced foetal growth, and adverse pregnancy outcomes in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *BMC Med.* Aug 11;18(1):211. 2020.
  23. Chen J, Bacelis J, Sole-Navais P, Srivastava A, Juodakis J, Rouse A, Hallman M, Teramo K, Melbye M, Feenstra B, Freathy RM, Smith GD, Lawlor DA, Murray JC, Williams SM, Jacobsson B, Muglia LJ, Zhang G. Dissecting maternal and fetal genetic effects underlying the associations between maternal phenotypes, birth outcomes, and adult phenotypes: A mendelian-randomization and haplotype-based genetic score analysis in 10,734 mother-infant pairs. *PLoS Med.* Aug 25;17(8):e1003305. 2020.
  24. Kuusela P, Jacobsson B, et al. Second trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG.* Sep 21. 2020.
  25. Bergman L, Sandström A, Jacobsson B, et al. Study for Improving Maternal Pregnancy And Child outcomes (IMPACT): a study protocol for a Swedish prospective multicentre cohort study. *BMJ Open.* Sep 23;10(9):e033851. 2020.
  26. Vogelesang S, Bradfield JP, Ahluwalia TS, ....., Jacobsson B, et al. Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits. *PLoS Genet.* Oct 12;16(10):e1008718. 2020.
  27. Gustin K, Barman M, Stråvik M, Levi M, Englund-Ögge L, Murray F, Jacobsson B, et al. Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a Swedish prospective birth-cohort. *Environ Pollut.* Oct;265(Pt B):114986. 2020.
  28. Vajrychová M, Stránik J, Pimková K, Barman M, Kukla R, Zedníková P, Bolehovská R, Plíšková L, Hornychová H, Andrýs C, Tambor V, Lenčo J, Jacobsson B, Kacerovský M. Comprehensive proteomic investigation of infectious and inflammatory changes in late preterm prelabour rupture of membranes. *Sci Rep.* Oct 19;10(1):17696. 2020.
  29. Kuusela P, Wennerholm UB, Fadl H, Wesström J, Lindgren P, Hagberg H, Jacobsson B, Valentin L. Second trimester cervical length measurements with transvaginal ultrasound: a prospective observational agreement and reliability study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Nov;99(11):1476-1485. 2020.
  30. Modzelewska D, Sole-Navais P, Sandstrom A, Zhang G, Muglia LJ, Flatley C, Nilsson S, Jacobsson B. Changes in data management contribute to temporal variation in gestational duration distribution in the Swedish Medical Birth Registry. *PLoS One.* Nov 6;15(11):e0241911.
  31. Laisk T, Soares ALG, Ferreira T, ....., Jacobsson B, et al. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage. *Nat Commun.* Nov 25;11(1):5980. 2020.
  32. Sakabe NJ, Aneas I, Knoblauch N, ....., Jacobsson B, et al. Transcriptome and regulatory maps of decidua-derived stromal cells inform gene discovery in preterm birth. *Sci Adv.* Dec 2;6(49):eabc8696. 2020.
  33. Allvin K, Ankarberg-Lindgren C, Niklasson A, Jacobsson B, Dahlgren J. Altered umbilical sex steroids in preterm infants born small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Dec;33(24):4164-4170. 2020.
  34. Viklund F, Hallingström M, Kacerovsky M, Cobo T, Skogstrand K, Hougaard DM, Sävman K, Carlsson

- Y, Tsiartas P, Juodakis J, Nilsson S, Jacobsson B. Protein Concentrations of Thrombospondin-1, MIP-1 $\beta$ , and S100A8 Suggest the Reflection of a Pregnancy Clock in Mid-Trimester Amniotic Fluid. *Reprod Sci*. Dec;27(12):2146-2157. 2020.
35. 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*. Dec 8:1-12. 2020.
36. Sole-Navais P, Bacelis J, Helgeland Ø, Modzelewska D, Vaudel M, Flatley C, Andreassen O, Njølstad PR, Muglia LJ, Johansson S, Zhang G, Jacobsson B. Autozygosity mapping and time-to-spontaneous delivery in Norwegian parent-offspring trios. *Hum Mol Genet*. Dec 8:ddaa255. 2020.
37. Solé-Navais P, Brantsæter AL, Caspersen IH, Lundh T, Muglia LJ, Meltzer HM, Zhang G, Jacobsson B, Sengpiel V, Barman M. Maternal Dietary Selenium Intake during Pregnancy Is Associated with Higher Birth Weight and Lower Risk of Small for Gestational Age Births in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Nutrients*. Dec 23;13(1):E23. 2020.

#### *Disputationer*

##### *Huvudhandledare*

Maria Hallingström, disputation 5 juni. Biomarkers in mid-trimester amniotic fluid in relation to gestational duration and spontaneous preterm delivery.

##### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Dominika Modzelewska. Familial aggregation of gestational age.
2. Patricia Nyeboe. Pregnancy related infection and future health in mother and child.

##### *Bihandledare*

1. Anna Thorell, Behavioral and motor outcome of children born before 34 weeks of gestation.
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. Mahsa Nordqvist, Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
4. Johanna Wiik, HPV infection and preterm delivery.
5. Jaroslav Stránik, Pathophysiology and prediction of intra-amniotic inflammation in women with preterm labor with intact membranes.
6. Tove Wikström, Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies.
7. William Denault, Wavelet-based methods in genetic epidemiology.



### 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, förlossningsstätt, 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 caesarean 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 caesarean 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 cost-effective. 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 originalartiklar*

1. Alkmark M, Keulen JKJ, Kortekaas JC, Bergh C, van Dillen J, Duijnhoven RG, Hagberg H, Mol BW, Molin M, van der Post JAM, Saltvedt S, Wikström AK, Wennerholm UB, de Miranda E. Induction of labour at 41 weeks or expectant management until 42 weeks: A systematic review and an individual participant data meta-analysis of randomised trials. *PLoS Med.* 2020 Dec 8;17(12):e1003436.
2. Selin L, Berg M, Wennerholm UB, et al. Dosage of oxytocin for augmentation of labor and women's childbirth experiences: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Nov 11.
3. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart.* 2020 Oct;7(2):e001293.
4. 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.* 2020 Sep 21;128(2):195.
5. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Cardiac Complications during Pregnancy Related to Parity in Women with Congenital Heart Disease. *Cardiology.* 2020;145(8):533-542
6. Henningsen AA, Gissler M, Rasmussen S, Opdahl S, Wennerholm UB, et al. Imprinting disorders in children born after ART: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2020 May 1;35(5):1178-1184.
7. Kuusela P, Wennerholm UB, et al. Second trimester cervical length measurements with transvaginal ultrasound: A prospective observational agreement and reliability study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Nov;99(11):1476-1485.
8. Spangmose AL, Ginström Ernstad E, Malchau S, Forman J, Tiitinen A, Gissler M, Opdahl S, Romundstad LB, Bergh C, Wennerholm UB, Henningsen AA, Pinborg A. Obstetric and perinatal risks in 4601 singletons and 884 twins conceived after fresh blastocyst transfers: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2020 Apr 28;35(4):805-815.
9. Stål I, Wennerholm UB, Nordstrom L, Ladfors L, Wiberg-Itzel E. Fetal scalp blood sampling during second stage of labor - analyzing lactate or pH? A secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Mar 31:1-8.
10. Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci.* 2020 May;125(2):158-166.
11. Petersen SH, Bergh C, Gissler M, Åsvold BO, Romundstad LB, Tiitinen A, Spangmose AL, Pinborg A, Wennerholm UB, Henningsen AA, Opdahl S. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):226.e1-226.e19.
12. Bergh C, Wennerholm UB. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Ups J Med Sci.* 2020 May;125(2):152-157.
13. Norrman E, Petzold M, Clausen TD, Henningsen AK, Opdahl S, Pinborg A, Rosengren A, Bergh C, Wennerholm UB. Type 1 diabetes in children born after assisted reproductive technology: a register-based national cohort study. *Hum Reprod.* 2020 Jan 1;35(1):221-231.
14. Norrman E, Petzold M, Bergh C, Wennerholm UB. School performance in children born after ICSI. *Hum Reprod.* 2020 Feb 29;35(2):340-354.
15. Olsson A, Radulovic V, Wennerholm UB. Maternal and neonatal outcomes in carriers of haemophilia A and B: A Swedish Medical Birth Register study. *Haemophilia.* 2020 Jan;26(1):e14-e17
16. Opdahl S, Henningsen AA, Bergh C, Gissler M, Romundstad LB, Petzold M, Tiitinen A, Wennerholm UB, Pinborg AB. Data Resource Profile: Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort. *Int J Epidemiol.* 2020 Apr 1;49(2):365-366f.

### *Disputationer*

1. Erica Ginström Ernstad: Safety aspects of assisted reproductive technology - obstetric and paediatric outcome following new advanced techniques in IVF-treatment. Maj 2020 (Huvudhandledare Christina Bergh).
2. Emma Norrman: Long-term morbidity of children born after assisted reproductive technology (ART). December 2020. (Huvudhandledare Christina Bergh).

*Pågående doktorandprojekt*

1. Eva Furunäs: Graviditet hos kvinnor med medfödda hjärtfel (Huvudhandledare Mikael Dellborg).  
Disputation 18 februari 2021.
2. Mårten Alkmark: Management of late term pregnancy (Huvudhandledare Henrik Hagberg).
3. Tove Wikström: Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies” (Huvudhandledare Henrik Hagberg)



### Huvudman

Frida Dangardt  
frida.dangardt@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiering

ALF  
Barndiabetesfonden  
Svenska diabetesstiftelsen  
Göteborgs Universitet  
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 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 diabetes typ 1, som har haft diabetes i minst 5 år, redan har påverkan på blodkärlen. Genom olika undersökningar av hjärtat och kärlen försöker vi ta reda på hur denna påverkan ser ut och hur den utvecklas över tid.

Projektet) kom igång under 2019, och hittills har vi undersökt 47 barn med T1D samt 29 friska kontroller vid baseline. Inklusion för 2-års uppföljningen kommer starta i mars 2021. En doktorand (Ebba Bergdahl) arbetar med detta projekt. Vi planerar att inkludera 50 unga individer med T1D (sjukdomsduration  $\geq 5$  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.

Preliminära resultat från 28 barn med T1D och 14 friska kontroller som inkluderats och analyserats, 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. 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 kärllhälsan hos barn med Juvenil Idiopatisk Artrit med samma metoder som i CHiC-D, vilket förhoppningsvis kommer resultera i ett doktorandprojekt framöver. 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. Vi har hittills undersökt 5 patienter med JIA.

#### *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. Analyser är nu klara och två manuskript är under preparation, "Longitudinal follow-up on cardiopulmonary exercise capacity and ambulatory blood pressure in children with kidney transplants" samt "Children with renal transplants show increased blood pressure but not arterial changes".

Doktorand i detta projekt är Susanne Westphal. Två ST-läkare har gjort vetenskapliga arbeten i projektet.

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

I samarbete med Charlotte DeLange och Hanna Hebelka på Radiologi Barn, Jan Sunnegårdh, Britt-Marie Ekman-Joelsson, Mats Synnergren och Annika Öhman på Barnhjärtcentrum samt Kerstin Lagerstrand på MTA kommer vi att i studien Uni-Ped med MR 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 kärilmorfologi med UHFUS.

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

#### *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 diagnosticera 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.

Doktorand i detta projekt är Ronni Jacobsen.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade originalartiklar*

1. Chikritzhs T, Dangardt F, Pettigrew S. Pregnancy, partners and alcohol warning labels. *Addiction*. 2020. Dec 27.
2. Dangardt F, Chikritzhs T. Is foetal alcohol syndrome in children as old as alcohol consumption? *Acta Paediatr*. Epub 2020/07/03.
3. Stockwell T, Andréasson S, Cherpitel C, Chikritzhs T, Dangardt F, et al. Time for carefully tailored set of alcohol policies to reduce health-care burden and mitigate potential unintended consequences? *Drug Alcohol Rev*. Epub 2020/10/09.
4. Stockwell T, Andreasson S, Cherpitel C, Chikritzhs T, Dangardt F, et al. The burden of alcohol on health care during COVID-19. *Drug Alcohol Rev*. Epub 2020/08/25.



### Huvudman

Hanna Hebelka  
hanna.hebelka@vgregion.se

### Medarbetare

Kerstin Lagerstrand  
Charlotte de Lange  
Håkan Boström  
Frida Dangardt  
Nils Ekwall  
Yvonne Simrén  
P-A Svensson

### 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 diagnosticeras/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 socio-economically

Kerstin Allvin, disputation 2 mars 2020

### **Sex steroids, IGF-I, and vascular morphology from birth to adulthood in individuals born small for gestational age**

#### **Individer födda små för tiden har annorlunda könshormonprofil**

Barn födda små för graviditetsålder har ökad risk för medicinska komplikationer som blodsocker-fall eller gulsot redan under nyföddhetsperioden. Som vuxna har de en ökad risk att utveckla hjärtkärlsjukdomar och insulinresistens, och forskarna vet inte riktigt varför.

- Vi saknar fortfarande kunskap om hur steroidhormoner, och mer specifikt könssteroider som androgener och östrogener, påverkas hos dessa individer. Vi tror att en förändrad hormonprofil skulle kunna bidra till utvecklingen av hjärt-kärlsjukdomar, säger Kerstin Allvin, som kliniskt arbetar som överläkare vid Neonatalenheten, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus.

Hon har studerat två grupper av individer födda små för sin graviditetsålder. Den ena gruppen bestod av barn födda måttligt och lätt för tidigt, och de studerades från födelsen upp till ett års ålder. Den andra gruppen bestod unga vuxna män födda små för graviditetsåldern. Sammanfattningsvis visade forskningen att individer födda små för graviditetsåldern har en annorlunda könshormon-profil, och den ser olika ut vid olika åldrar, jämfört med individer som fötts normalstora. Det verkar dessutom finnas en viss variation mellan flickor och pojkar.

- Det är svårt att uttala sig om vad våra fynd kommer att ha för betydelse. Det behövs longitudinella studier för att undersöka om dessa förändringar är bestående och av vikt rent medicinskt.



Magnus Pählman, disputation 4 december 2020

### **Autism and ADHD in children with cerebral palsy**

Bakgrund: Cerebral pares (CP) är den vanligaste orsaken till rörelsehinder hos barn, och 2 av

1000 levande födda barn får denna diagnos med varierande grad av funktionsnedsättning. Ofta är andra funktionsnedsättningar mer begränsande än själva rörelsehindret. Nedsatt syn, hörsel, kommunikation, intellektuell funktionsnedsättning och epilepsi är vanliga hos barn med CP. Autism och ADHD är vanliga vid CP, men vår hypotes var att dessa tillstånd ofta är underdiagnostiserade.

Syfte: Målet med forskningsprojektet var att bestämma förekomsten av autism och ADHD i en hel population av barn med CP, samt att beskriva sambanden mellan autism/ADHD och kön, graviditetslängd, CP-typ, motorisk funktion, intellektuell nivå, andra funktionsnedsättningar, epilepsi och typ av hjärnskada. Det västsvenska CP-registret ger goda möjligheter till forskning om barn med CP. Vi valde att undersöka barn i skolåldern för att lättare och säkrare kunna urskilja autism och ADHD. Gruppen bestod av alla barn med CP, totalt 264, födda 1999-2006 i Västra Götaland.

Delarbete I: För att få veta vilka funktionsnedsättningar barnen hade gick vi igenom samtliga tillgängliga journaler. Tre fjärdedelar hade minst en annan funktionsnedsättning utöver själva rörelsehindret, vanligast var intellektuell funktionsnedsättning och epilepsi. Autism och ADHD var diagnostiserat hos nästan en tredjedel (autism 18%, ADHD 21%), vilket var mer än dubbelt så vanligt som när samma barn var i förskoleåldern.

Delarbete II: Föräldrar till alla 264 barn erbjöds att delta i screening för att identifiera tecken till autism och ADHD. De fick fylla i ett omfattande frågeformulär med tre skalor för autism och tre för ADHD, riktade såväl till barn med normal begåvning som barn med intellektuell funktionsnedsättning. Svarefrekvensen var hög, 88% (232 barn). Screeningen gick inte att bedöma för 19 av barnen med svårast rörelsehinder och svår eller mycket svår intellektuell funktionsnedsättning. För återstående 213 barn visade screeningen betydligt oftare misstanke om autism (35%) och ADHD (50%) än vad som redan diagnostiserats.

Delarbete III: Vi jämförde redan ställda diagnoser med resultat från screeningen: autism, ADHD, autism + ADHD eller varken eller. För 110 barn med full överensstämmelse mellan diagnoser och screeningresultat bedömdes inte ytterligare utredning nödvändig. Av resterande 103 barn utreddes 90 neuropsykiatriskt. Tvåhundra av 264 barn genomgick alltså processen med både screening och utredning. Nya autism- och/

eller ADHD-diagnoser ställdes på 19 barn utan tidigare diagnos, medan 9 barn med en tidigare diagnos fick ytterligare en. Sammantaget hade 90 av 200 barn (45%) autism och/eller ADHD; 30 (15%) enbart autism, 31 (15%) enbart ADHD och 29 (15%) både autism och ADHD. Intellektuell funktionsnedsättning, diagnostiserad hos hälften av barnen, var den faktor som bäst kunde förutsäga risk för både autism och ADHD. Både autism och ADHD förekom huvudsakligen oberoende av rörelsehindrets svårighetsgrad och CP-typ. För tidig födsel ökade risken för autism.

Delarbete IV: Hjärnabbildning med MR (magnetkameraundersökning) eller datortomografi hade genomförts på 184 av de 200 barnen. Resultaten klassificerades enligt MRI Classification System, och relaterades till diagnostiserad autism och ADHD. Både autism och ADHD var vanliga vid alla typer av skademönster i hjärnan, även vid normal bild. Autism var vanligare hos barn med vitsubstansskada, som uppkommer tidigt under graviditeten och är den typiska skadan hos för tidigt födda barn. ADHD var vanligare hos barn efter arteria cerebri media-infarkt, vilket ofta sker runt fullgången tid.

Slutsats: Autism och ADHD är mycket vanligt hos barn med CP. I denna populationsbaserade undersökning av barn i skolåldern fanns autism hos 3 av 10 och ADHD hos 3 av 10. Intellektuell funktionsnedsättning fanns hos 5 av 10 och samvarierade ofta med autism och/eller ADHD. Två tredjedelar av barnen hade autism, ADHD och/eller intellektuell funktionsnedsättning. Att dessa svårigheter ofta förekommer samtidigt och överlappar varandra belyses av begreppet ESSENCE (early symptomatic syndromes eliciting neurodevelopmental clinical examinations).

Betydelse: Autism och ADHD bör betraktas som vanliga funktionsnedsättningar hos barn med CP, med liknande förekomst som intellektuell funktionsnedsättning och epilepsi. Vi rekommenderar därför att alla barn med CP genomgår screening för tecken till autism eller ADHD, och vid misstanke genomgår en fördjupad utredning. En tidig diagnos möjliggör att ge rätt stöd i rätt tid till rätt barn, vilket kan leda till förbättrad funktion och livskvalitet. Tidig diagnos hjälper också familjer och förskola/skola att bättre förstå och kunna stötta barnen. Mer forskning, inklusive neuroradiologi, behövs för att bättre förstå varför det är så vanligt med autism och ADHD hos barn med CP.

Maria Lycke, disputation 24 april 2020

### **Clinical implementation of novel diagnostic biomarkers for epithelial ovarian cancer - Can we improve diagnosis?**

#### **Nya diagnostiska test kan förbättra tidig upptäckt av äggstockscancer**

Äggstockscancer eller EOC (epithelial äggstockscancer) är en ovanlig sjukdom, som drabbar cirka 700 kvinnor i Sverige varje år, och har en hög dödlighet eftersom den diagnosticeras sent. Dessutom är det svårt att skilja de godartade förändringarna från de elakartade då de kan växa på liknande sätt. Detta kan medföra att kvinnor genomgår operation kanske helt i onödan, och för kvinnor i bar-nafödande ålder kan det resultera i att deras äggstockar avlägsnas alltför tidigt, då de fortfarande har en viktig hormonell funktion.

- Därför är det viktigt att hitta förbättrade metoder för att kunna upptäcka äggstockscancer (EOC) tidigare än man hittills gjort. Genom tidig upptäckt kan vi förbättra överlevnaden avsevärt och även minska de besvär som stor kirurgi kan innebära, detta handlar min avhandling om, säger Maria Lycke, specialistläkare inom gynekologi och obstetrik, snart med subspecialisering inom gyne-kologisk tumörkirurg.

Vården behöver även förbättrade diagnostiska metoder för att skilja mellan godartade och elakarta-de förändringar.

- Vi undersökte två ämnen i blodet så kallade biomarkörer, dels den redan etablerade CA125 och sedan HE4, samt kombinationer av dessa. Våra resultat styrker att CA125 är bra på att hitta kvinnor med äggstockscancer, och visar även att HE4 förbättrade diagnostiken genom att skilja ut de som hade en godartad förändring från de elakartade och är ett komplement till CA125. Samt att en kombination av markörerna och flera så kallade algoritmer ytterligare förbättrade diagnostiken.

Det sista delarbetet visar också att det är möjligt att med hög specificitet upptäcka mutationer och ctDNA från ovarialcancer i vätskebaserade biopsier från blod, livmoderhals och livmoderslemhinna

- Avhandlingen demonstrerar potentialen i ett framtida protein- och genmutationsbaserat diagnostiskt test för en förbättrad tidig upptäckt av äggstockscancer (EOC) och testet kan eventuellt bli en metod för screening av äggstockscancer.



Erica Ginström Ernstad, disputation 8 maj 2020

### **Safety and quality aspects of IVF-neonatal and maternal outcomes following advanced techniques**

#### **Avancerade IVF-tekniker säkra för så väl barn som mamma**

Infertilitet drabbar 10–15 procent av alla par och det föds i dag cirka 5000 barn årligen i Sverige efter provrörsbefruktning (in vitro fertilisering, IVF). Under senare år har flera avancerade tekniker införts. Bl.a. odlas embryon idag allt mer i 5–6 dagar istället för de 2–3 dagar som tidigare varit ru-tin. Återföring av frysta embryon har ökat och en ny frysteknik, vitrifiering, har utvecklats. Därtill har antalet barn födda efter preimplantatorisk genetisk testing (PGT) ökat. PGT är en teknik som erbjuds personer som är drabbade av eller bärare av en genetisk sjukdom. Tekniken möjliggör åter-förande av ett embryo som inte bär på den specifika sjukdomen och kan ses som ett alternativ till fosterdiagnostik och eventuellt avbrytande av graviditet vid konstaterad sjukdom hos fostret.

- Syftet med avhandlingen var att studera utfallet för IVF-barnen och deras mödrar efter introduktionen av dessa avancerade tekniker. Resultatet visar att teknikerna i det stora hela är säkra för så väl mor som barn, men att vissa skillnader i utfall föreligger utefter val av teknik och att en genomgång av riskfaktorer, t.ex. högt blodtryck eller diabetes, i varje enskilt fall kan vara av värde. Idag ligger fokus mycket på frekvensen levande födda barn efter de olika teknikerna, säger Erica Ginström Ernstad, specialistläkare i gynekologi och obstetrik och förlossningsläkare på Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra Sjukhuset.

Till exempel är graviditeter som uppkommit efter återförande av dag 5–6 embryon associerade med en ökad risk för föreliggande/lågt sittande moderkaka och avlossning av moderkakan jämfört med graviditeter som uppkommit efter återförande av dag 2–3 embryon.

- Hos kvinnor som blir gravida genom återförande av ett fryst embryo och där återförandet föregåtts av hormonell förberedelse av livmoderslemhinnan men inte av någon ägglossning, så kallad programmerad cykel, ses en ökad risk för högt blodtryck/havandeskapsförgiftning under graviditeten samt även ökad risk för stor blödning vid förlossningen jämfört med återförande i naturlig och stimulerad cykel. Programmerad cykel har ökat i popularitet då denna kräver mindre övervakning och behandling går att styra till kontorstid, men bör, med tanke på resultaten i vår studie, endast användas i de fall där ägglossning inte kan uppnås. Barnen födda efter denna cykelregim är därtill oftare stora ( $\geq 4500$  gram) och även oftare överburna ( $\geq 42$  veckor). Val av frysteknik eller den teknik som används vid PGT

påverkade inte utfallet för varken barn eller mor.

- Jag vill framhålla att det för personal som arbetar inom mödra- och förlossningsvården, men även för patienter, är viktigt att ha förståelse kring IVF-graviditeter och dess risker och att inte dra all IVF-behandling "över en kam" utan se gruppen som den heterogena grupp den är.

Maria Hallingström, disputation fredagen den 5 juni 2020

### **Biomarkers in mid-trimester amniotic fluid in relation to gestational duration and spontaneous preterm delivery**

#### **Avvikelser från graviditetsklockan ett möjligt tecken på spontan förtidsbörd**

Spontan förtidsbörd, det vill säga förlossning före graviditetsvecka 37, är ett allvarligt globalt folkhälsoproblem som står för majoriteten av all neonatal dödlighet\*. Graviditet och förlossningsstart, både i fullgången tid och i förtid, styrs av komplexa biologiska och fysiologiska mekanismer där inflammatoriska processer har en framträdande roll. Trots omfattande forskning saknas grundläggande kunskap om många av dessa processer, samt vid vilken tidpunkt och hur de uppstår.

- Målet med vår forskning har varit att identifiera specifika biomarkörer i fostervatten som skulle kunna användas i tidig graviditet för att förutsäga vilka kvinnor som löper risk att föda för tidigt, säger Maria Hallingström, leg. barnmorska och tidigare vårdenhetschef för den internationella forskargruppen vid Perinatallaboratoriet, Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra.

- Vi har under ett helt decennium samlat in ett världsunikt\*\* material av fostervattenprover från asymptomatiska kvinnor som har genomgått ett kliniskt fostervattenprov för genetisk testning i graviditetsveckorna 14–19. Analyserna av fostervattnet är av såväl hypotesdriven som hypotesgenererande karaktär och en omfattande databas av kliniska variabler har utvecklats specifikt för detta projekt, vilket möjliggör att biologiska data kan sammankopplas med kliniska data för att studera samband.

Forskningen har bidragit med nya insikter kring fostervattnets sammansättning

- Majoriteten av kvinnorna som födde spontant för tidigt och som deltog i vårt projekt födde sitt barn i den senare delen av förtidsbördsperioden och etiologin bakom dessa förlossningar verkar vara relativt snarlik den vid fullgången tid. Alarminer och kemokiner, vilka verkar ha en väsentlig funktion i de inflammatoriska processer som föregår en spontan förlossningsstart i fullgången tid, kan identifieras i fostervatten så tidigt som i graviditetsvecka 14–19. Dessa fynd, tillsammans med en stark association mellan graviditetstid vid provtagning och proteinkoncentrationerna i fostervattnet styrker konceptet om en graviditetsklocka. De antyder även att denna klocka reflekteras i

fostervatten, där avvikelser från klockan skulle kunna föregå en spontan förtidsbörd.

- Dock vet vi ännu inte hur tidigt dessa biologiska signaler i fostervatten yttrar sig hos kvinnor med en spontan förtidsbörd, och vilken styrka på signalerna som behövs för att upptäcka dem. Vår forskning har bidragit med nya insikter kring fostervattnets sammansättning i tidig graviditet och jag vill betona vikten av att justera för graviditetslängd vid provtagning i studier där fostervattnets sammansättning analyseras.

\* Neonatal mortalitet – Barn som dör inom de första 28 dyggen efter födseln definieras som neonatal dödlighet.

\*\*I och med införandet av NIPT (ett icke invasivt blodprov på den gravida kvinnan för fostergenetisk testning) har användandet av det kliniska fostervattenprovet minskat radikalt de senaste åren och en sådan här kohort kommer därför aldrig att kunna samlas in igen

Emma Norrman, disputation 4 december 2020

### **Long-term outcome of children born after Assisted Reproductive Technology**

#### **Det går bra på lång sikt för barn födda efter IVF**

Vart sjätte par i Sverige drabbas av ofrivillig barnlöshet\* och efter utredning\*\* kan de erbjudas provrörsbefruktning (in vitro-fertilisering, IVF). 1982 föddes det första barnet med hjälp av IVF i Sverige, och i dag föds det årligen mer än 5000 IVF-barn i Sverige och tekniken har utvecklats enormt.

Det är väl känt att barn födda efter IVF har ökade risker för bland annat förtidsbörd och låg födelsevikt. Denna riskökning kan till stor del förklaras av en högre andel flerbördsgraviditeter efter IVF men även enkelbördsgraviditeter är förbundna med ökade perinatale risker (dvs. tiden före, vid och strax efter förlossningen) samt risker under graviditeten.

- Riskerna under graviditeten och i samband med förlossningen är väl undersökta, men det finns fortfarande relativt få studier på hur det går för IVF-barnen på lång sikt. Syftet med min forskning var att undersöka IVF-barnens långtidsutfall och även att undersöka om olika tekniker såsom mikroinjektion (intracytoplasmatisk spermieinjektion, ICSI), som används för att behandla manlig infertilitet, och återföring av frysta/tinade embryon, kan påverka barnen på lång sikt, säger Emma Norrman, specialistläkare inom obstetrik och gynekologi och verksam som förlossningsläkare på Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra.

Avhandlingen handlar om hur det går på lång sikt för barn som är födda efter IVF. I de olika delarbetena undersöks IVF-barnens kognitiva utveckling, (genom skolprestationer), risken för att utveckla typ 1 diabetes, hjärtkärlsjukdomar, fetma och/eller typ 2 diabetes.

Fortsatta långtidsstudier behövs när det gäller hjärt-kärlsjukdomar och typ 2 diabetes

- Överlag går det bra för IVF-barnen på lång sikt, resultaten kring deras kognitiva utveckling är betryggande. Den tredje studien avseende risk för IVF-barnen att utveckla typ 1 diabetes visade inte heller några skillnader i risk överlag men dock en viss riskökning för barn födda efter frysåterförande. När det gäller risken för kardiovaskulär sjukdom och typ 2 diabetes visade studierna ingen skillnad mellan IVF-barn och barn födda efter spontan befruktning.

Eftersom de flesta IVF-barn fortfarande är relativt unga, och inte har hunnit komma till den ålder där hjärt-kärlsjukdomar och typ 2 diabetes vanligtvis inträffar, är det för tidigt att dra några säkra slutsatser angående dessa utfall och fortsatta studier krävs framöver på området. Angående fetma, så noterades en liten men signifikant ökad risk för fetma hos IVF-barnen jämfört med barn födda efter spontan befruktning. Detta resultat ska dock tolkas med försiktighet då studien baserades på register, där sannolikt inte alla med övervikt och fetma är registrerade.

- Det är fantastiskt roligt att tekniken utvecklats så mycket på så kort tid och att så många med ofrivillig barnlöshet nu kan bli hjälpta. Samtidigt som tekniken utvecklas och i takt med att barnen blir äldre behöver vi fortsätta studera hur det går för dem på lång sikt.

Läs mer:

\*Infertilitet, eller ofrivillig barnlöshet, definieras av WHO som utebliven graviditet trots regelbundna oskyddade samlag under ett års tid.

\*\*Läs mer om IVF, utredning och behandling på Sahlgrenska Universitetskliniken webbplats

\*\*\*Nationella kvalitetsregistret för assisterad befruktning Q-IVF, ett register drivs gemensamt av alla IVF-kliniker i Sverige

Yvonne Simrén, disputation 13 november 2020.

### **New Perspectives on Imaging of Urinary Tract Infections in Infants**

#### *Abstract*

**Background:** Urinary tract infection (UTI) is a common disease in infants that may lead to renal damage with an increased risk of long term complications. The diagnostic imaging aims to identify risk factors as underlying urinary tract abnormalities and renal involvement of the infection for prevention of long term adverse outcome. There is a need for alternative methods to the ones presently used for investigation and follow-up of this patient group without the use of invasive procedures, contrast agents or ionizing radiation.

The aim of this thesis was to evaluate the potential of ultrasound (US), diffusion weighted imaging (DWI) and diffusion tensor imaging (DTI) in the initial evaluation of the urinary tract in infants with their first UTI.

**Methods:** Infants with their first symptomatic UTI were included in four prospective studies. The infants were examined with US, magnetic resonance imaging (MRI) including DWI and DTI, and <sup>99m</sup>Tc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy during the acute phase of the infection. Inflammatory parameters, C-reactive protein and body temperature, were registered. Follow-up examinations included US after 1 month and scintigraphy after one year.

**Results:** Renal size measured at early US determined renal swelling in infants with a UTI. The renal swelling correlated with inflammatory parameters and was associated with renal damage at acute and follow-up DMSA scintigraphy. There was an agreement between DWI and DMSA scintigraphy in the detection of pyelonephritis. With the use of DTI, differences were found in quantitative and qualitative parameters in lesions compared to normal tissue and further lesion characterization patterns were recognised.

**Conclusion:** The results show that US, DWI and DTI are valuable non-invasive, non-radiating tools in the initial evaluation of infants with their first UTI. Renal length US measurements adds value to the early US examination by helping to identify patients at risk for renal damage even though it cannot replace DMSA scintigraphy. DWI and DTI have the potential to be advantageous alternatives to DMSA scintigraphy. However, studies of larger cohorts are needed to verify the results.

**Keywords:** Urinary tract infection, Ultrasound, Diffusion weighted imaging, Diffusion tensor imaging

ISBN 978-91-8009-026-1 (TRYCK)

ISBN 978-91-8009-027-8 (PDF)

<http://hdl.handle.net/2077/65139>

