

Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2019

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



GÖTEBORGS UNIVERSITET



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Carl Wilhelmson (1866–1928), Det sjuka barnet, målad i Fiskebäckskil sommaren 1896. Olja på duk, 114 x 146. Privat ägo. Foto: Patric Evinger.

Under decennierna kring skiftet mellan 1800- och 1900-talet kom flera nordiska konstnärer att fångas av det sjuka barnet som motiv.

Carl Wilhelmson vistades mycket i Paris under 1890-talet men han kom hem till Fiskebäckskil på somrarna. Det sjuka barnet är målad där sommaren 1896. Det är Carl Wilhelmsons mor Mathilda som står böjd över barnet och ger det något att dricka. Wilhelmsons syster Anna står i dörröppningen och Emma Christensson, som var vän till familjen, sitter tankfullt på pallen. På pinnstolen står en medicinflaska. Partiet med den öppna dörren och fönstret bakom, för tankarna till den samtida danske konstnären Vilhelm Hammershøis tavlor.

Göran Wennergren

Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2019

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

Obstetrik och gynekologi samt Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus bildar tillsammans Område 1 inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Sektionen för kvinnors och barns hälsa ingår i Institutionen för kliniska vetenskaper vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet. Sedan drygt ett decennium redovisar Område 1 och sektionen för kvinnors och barns hälsa årligen gemensamt aktuell forskning i en särskild katalog eller forskningsbokslut som i denna årgång omfattar publikationer utgivna under 2019.

Syftet med forskningsbokslutet är att samla information om forskningsprojekt som bedrivs så att alla som arbetar vid sjukhuset, Västra Götalandsregionen och vid Sahlgrenska akademien, men också forskare vid övriga universitetssjukhus liksom en större allmänhet, lätt kan få en bild av pågående forskning. Det är angeläget att tillvarata och engagera alla yrkeskategorier av medarbetare i sjukvården som önskar vara involverade i forskning, utveckling och implementeringsarbete.

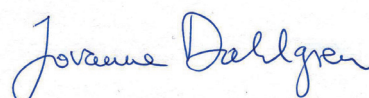
Som framgår av redovisningen bedrivs klinisk forskning av skiftande slag med hög klass. Området bedriver stora internationella och nationella prövningar för att utvärdera nya behandlingar av alltifrån folksjukdomar till ovanliga diagnoser. På barnsidan växer det kliniska prövningscentrum som sedan ett halvt decennium bistår med infrastruktur för prövningar. Vi har flera nationella kvalitetsregister som leds av våra medarbetare och bistår vid öppna jämförelser. Området fortsätter ha utmaningar vad gäller resursutnyttjande, vilket sätter på prov både vård och kvalitetssäkring. Infektionsutbrott såsom mässlingen förra året och innevarande år COVID19 leder till enorma påfrestningar, men även vardagliga bestyr såsom bemanningssvårigheter, ökande födslotal, nationella prioriteringsarbetet och så kallade omställningen, omflyttning av öppenvården närmare hemmet, snabbare hemgång och mer egenvård - allt detta utmanar gamla hjulspår. Detta kräver i än högre grad samverkan mellan sjukvård och akademi. Här har vi möjlighet till nytänkande, att med skärpa omdana vårdprocesser och likväl öka patientsäkerhet samt patientnöjdhet. Vetenskapligt grundad kunskap behöver komma till patientnytta och på ett mer målmedvetet sätt integreras i vårdvardagen för att bidra till framtagande av evidensbaserade vårdprocesser.

Kvinnosjukvård & Drottning
Silvias barn och ungdomssjukhus



Ian Milsom
Områdeschef

Sektionen för kvinnors
och barns hälsa



Jovanna Dahlgren
Sektionschef

I samarbete med professor Paul Uvebrant och Göran Wennergren.

Klinisk forskning 2019, Innehåll

Licentiat, disputerade, docenter, lektorer, och professorer 2019

Licentiat 2019	13
Disputerade 2019	13
Nyutnämnda docenter 2019	14
Adjungerade lektorer 2019	14
Nyutnämnda professorer 2019	14

AnOplva neonatal barn

Albert Gyllencreutz Castellheim

Minskning av akuta och kroniska organskador samt dödlighet i samband med öppen hjärtkirurgi på spädbarn med medfödda hjärtfel	15
Barnhjärtstopp utanför sjukhus	16

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
---	----

Birger Trollfors

Invasiva infektioner hos nyfödda med speciell hänsyn till Grupp B streptokocker	29
---	----

Barncancercentrum

Jonas Abrahamsson

I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och cytostatikaterapi samt reducera biverkningar vid akut barnleukemi	31
II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplantat efter stamcellstransplantation hos barn	33

Martin Dalin

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer	35
---	----

Birgitta Lannering

I. HIT-SIOP PNET 4 – en europeisk randomiserad multicenterstudie av hyperfraktionerad vs konventionell strålbehandling för medulloblastom hos barn	37
II. 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

Håkan Berggren

I. Congenital heart surgery	43
II. Cerebral oxygenation	43

Malin Berghammer

Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla användandet av digitalt bildstöd anpassat till barn och ungdomar	45
--	----

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)	47
2. Adole7C (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood- onset Chronic Conditions). Prevalens av och prediktorer för utebliven uppföljning av patienter med långvariga sjukdomstillstånd. Konsekvenser för morbiditet, mortalitet och vårdkonsumtion	47

Mats Mellander

1. Sen upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda. En nationell populationsbaserad studie	51
2. Tidigare upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda genom mätning av perifert perfusionsindex	51
3. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenosis.	51
4. Resultat av varierande indkationer för kirurgisk ductuslutning hos extremt underburna barn. En jämförelse mellan två universitetssjukhus i Sverige	52

Birgitta Romlin

Mätning av koagulation och trombocyt funktion under barnhjärtkirurgi	53
--	----

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	55
II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation	56
III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	56

Håkan Wåhlander

I. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel	59
II. Natriuretiska peptider och hjärtminutvolymsmätning för värdering av hemodynamisk påverkan efter hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin på barn	60
III. Hjärttransplantation på barn – En långtidsuppföljning	60

Ingegerd Östman-Smith

Improvee detection and treatment of heart disease in childhood	61
--	----

I. Early diagnosis of life-threatening congenital heart disease	61
II. Heart muscle disorders	62
III. Creation of a Swedish National Registry for Paediatric Cardiomyopathies	65
IV. Evaluation of the ECG-risk score in the screening of athletes	65

Kirurgi barn

Kate Abrahamsson

I. Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck	67
II. Kliniska studier av esofagusatresi	68
II. A. Lung- och matstrupsfunktion hos barn och vuxna opererade för esofagusatresi – riskfaktorer, prognos och standardisering av uppföljning	68
II. B. Livskvalitet, och coping hos barn och ungdomar födda med esofagusatresi	69
II. C. Vävnadsnybildning in vivo i matstrupe hos växande gris, en möjlig väg att förbättra behandlingen för barn födda med long-gap esofagusatresi	69
III. Gastroschisis	70

Michaela Dellenmark Blom

Hälsorelaterad livskvalitet och psykosocial hälsa vid gastro-intestinala och uro-genitala barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier ur barn och familjeperspektiv	73
--	----

Gundela Holmdahl

Långtidsuppföljningar av barn med hypospadi och andra genitala missbildningar/DSD	77
Long-term follow-up of children with genital malformations/DSD	77

Sofia Sjöström

Projektbeskrivningar vesicouretral reflux	79
I. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	79
II. Uppföljning av Svenska Spädbarnsrefluxstudien – Långtidseffekt av endoskopisk injektion jämfört med antibiotikabehandling vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn	79
III. Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn – föräldrars upplevelser av barnets sjuklighet, utredning och behandling	80
IV. Riskanalys och scoring för värdering av prognos vid höggradig urinvägsreflux	80
V. Kliniska studier av pojkar med uretravalvel; vilken betydelse har blåsdysfunktion och polyuri (stora urinmängder) för fortskridande njurfunktionsnedsättning	80
VI. Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun	81

Medicin barn

Kerstin Albertsson-Wikland

Varför är tillväxt hos barn en markör för hälsa och sjukdom?	83
Matematiska modeller för analys av tillväxtmönster, bakomliggande hormonella regleringsmekanismer och seneffekter	83
Why is growth in children a marker of health & morbidity?	84
Mathematic modelling for analysis of growth patterns, underlying hormonal mechanisms, and late consequences	84

Stefan Berg

Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland	87
---	----

Jovanna Dahlgren

I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning	89
II. Behandling av barnfetma	90
III. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn	90

Olov Ekwall

Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling	93
---	----

Anders Fasth

Barns immunologiska sjukdomar med särskilt fokus på autoinflammation, primära immundefekter och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet	95
Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome	96

Gun Forsander

I. Bättre Diabetes Diagnos (BDD)	99
II. Cellförlust vid diabetesdebut, Cell-Diab	99
III. AIDIT	100
IV. Diabetes Ketoacidosis, DKA	100
V. Tvärsnittsstudie av unga vuxna kvinnor med Typ 1-diabetes avseende kroppssammansättning och bentäthet samt SweBoneDiab	100
VI. CHIC-D, Studie på kärllhälsa hos barn med Typ1-diabetes	100
VII. NMR as a method to evaluate the quality of insulin analogues- concentration, variation and content of adding products	100
VIII. SWEET Study	101

Sverker Hansson

Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	103
--	-----

Bill Hesselmar

Allergi och astma hos barn: Livsstilsfaktorer som skyddar mot allergi och astmafenotyper hos förskolebarn	105
---	-----

Margaretha Jenholt Nolbris

Stödja barn/ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd (LST) med e-hälsa med hjälp av digital plattform.	109
---	-----

Anders Lindblad

N2-utsköljning vid uppföljning av cystisk fibros - genomförbarhet och nytta av förfinad lungfunktionsmätning	111
--	-----

Karl Mårild

Riskfaktorer och följsjukdomar vid celiaki – ny kunskap genom klinisk epidemiologi	113
--	-----

Staffan Mårild

I. Lippco (tidigare "FARTVIND" – Patofysiologi och behandling av barnfetma, ett samarbetsprojekt i Västra Götaland)	115
II. Idefics och I-Family	115
III. Göstha studien	116
IV. Barns födelsevikt i förhållande till olika mödrafaktorer	116

<i>Robert Saalman</i>	
1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade barn	117
2. Studie av eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn	117
3. Studier av sjukdomsbild relaterad till immunologiska och mikrobiella mekanismer vid inflammatorisk tarmsjukdom	117
<i>Diana Swolin-Eide</i>	
Translationella studier kring tillväxt och skelettutveckling under barndomen	119
I. Studie av benmassan och FTO-genen hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling	119
II. Effekter av ketogen kost på tillväxt och bentäthet	119
III. Tvärsnittsstudie av unga kvinnor och ungdomar med typ-1 diabetes avseende benmassan och kroppssammansättning	119
IV. Longitudinell uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt, rakit, frakturer och bentäthet	120
V. Nya internationella guidelines för hur barn ska mätas med DXA	120
VI. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar	120
<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. Långtidsförlopp efter astmabesvär som liten	123
III. Plötslig spädbarnsdöd, SIDS	124
IV. Samarbeten	124
Asthma and allergy in children of Western Sweden, protective factors and risk factors	124
I. Children of Western Sweden	124
II. Long-term outcome following early severe wheezing	124
III. Sudden infant death syndrome, SIDS	124
IV. Network	124
Neurologi psykiatri habilitering	
<i>Margret Buchholz</i>	
Fjärrkommunikation för personer med kognitiva och kommunikativa funktionsnedsättningar	127
<i>Niklas Darin</i>	
Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar	129
<i>Christopher Gillberg</i>	
Autism, autismliknande tillstånd och andra psykiatriska handikapp- tillstånd med debut under första levnadsåret - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos	133
Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics, neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome	133
<i>Maria Hafström</i>	
Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)	137
Epilepsy in children in Sør-Trøndelag- prevalence, type, and comorbidities - a prospective population-based study	138
<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>Gunilla Thunberg</i>	
KomLoss – Läsinlärning med digitala medier för elever i särskola och gymnasiesärskola som använder alternativ och kompletterande kommunikation (AKK)	151
KomHIT till SkaS – ökad jämlikhet och patientsäkerhet med bilder som kommunikation	151
<i>Mår Tulinius</i>	
Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar	153
<i>Paul Uvebrant</i>	
Neurologiska skador och funktionsstörningar hos barn. Epidemiologi, etiologi, konsekvenser och behandling av hydrocefalus, ryggmärgsbräck och perinatal plexus brachialispare	155
<i>Lina Wirehag Nordh</i>	
Stöd till barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa	157
Gynekologi och reproduktionsmedicin	
<i>Christina Bergh</i>	
Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet	159
<i>Mats Brännström</i>	
Kvinnans reproduktiva hälsa: translationell och klinisk forskning	161
Female reproductive health; translational and clinical research	161
<i>Pernilla Dahm-Kähler</i>	
Mot excellensbaserad gynekologisk cancervård	163
<i>Ian Milsom</i>	
Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa	167
Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health	169
<i>Verena Sengpiel</i>	
Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall	171

<i>Annika Strandell</i>	
Kvinnor med upprepade missfall; betydelsen av hämning av trombocyttaggregation	175
<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	179
Obstetrik	
<i>Helen Elden</i>	
Reproduktiv och perinatal hälsa	183
II. Konsekvenser på neonatal mortalitet och morbiditet och hälsoekonomi av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 - en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie	184
III. Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 förlossning i graviditetsvecka 41	184
IV. Effekter av nyutvecklade madrass och kudde för nattlig bäckensmärtor under graviditeten - en randomiserad kontrollerad cross-over studie	184
V. Graviditet och förlossning som en politisk process studeras i "Vänta barn studien"	184
VI. Post pueral septisk symfysit	186
<i>Henrik Hagberg</i>	
Perinatale hjärnskador	187
Perinatal Brain Injury	187
<i>Margareta Hellgren</i>	
Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas	191
<i>Bo Jacobsson</i>	
Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika	193
<i>Ulla-Britt Wennerholm</i>	
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42	197
A Swedish multicentre register based randomised controlled superiority trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks (GW) versus induction at 42 completed GW (SWEPI Study)	197

Licentiat, disputerade och nya docenter, lektorer, nya professorer

Licentiat 2019

Barnmedicin

Sanna Kjellberg, licentiatexamen 13 juni
Peripheral airway function in adult asthma-assessed by N2 washout and impulse oscillometry

Disputerade 2019

Verksamhet Kirurgi barn

Josefin Nordenström, disputation 12 december 2019
The Swedish Infant High-grade Reflux Trial - and a Focus group study of parents' experiences

Verksamhet Medicin barn

Cecilia Grinsvall, disputation 18 januari 2019
Brain-Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome (IBS)

Emma Kjellberg, disputation 8 mars 2019
Barnfetma och Metabola Syndromet hos förskolebarn - tidiga faktorer och identifiering av riskindivider från ett longitudinellt perspektiv

Freda Lennartsson, disputation 17 maj 2019
Nonsynostotic plagiocephaly. Prevention strategies in child health care

Lars Karlsson, disputation 13 juni 2019
Effects of PGC1 α -induced exercise adaptations on brain plasticity

Kristina Elfving, disputation 4 oktober 2019
Acute febrile illness in preschool children in Zanzibar - Infectious aetiologies, diagnosis and treatment

Katarina Boustedt, disputation 21 november 2019
Early childhood caries in relation to mode of delivery, preterm birth, tooth brushing habits, and signs of the metabolic syndrome

Verksamhet Neurologi Psykiatri Habilitering (NPH)

Margret Göransson Buchholz, disputation 18 januari 2019
Let's stay in touch! Remote communication for people with communicative and cognitive disabilities

Karin Melin, disputation 1 mars 2019
Långtidsuppföljning av OCD hos barn och vuxna

Verksamhet Gynekologi och reproduktion samt Obstetrik

Teresia Svanvik, disputation 5 april 2019
Long-term survival and prognostic factors in endometrial cancer - a populationbased cohort study

Pihla Kuusela, disputation 24 maj 2019

Ultrasound measurement of cervical length in the second trimester of pregnancy for prediction of preterm delivery

Anna Wessberg, disputation 27 september 2019

Management and women's experiences of pregnancies lasting more than 41 gestational weeks

Lennart Blomqvist, disputation 8 november 2019

Recurrent unexplained first-trimester miscarriage. Effects of acetylsalicylic acid, platelet aggregation and thyroid disease

Farnosh Zakerkish Sørensen, disputation 19 december 2019

OVULATION: Intra-ovarian mechanisms

Nyutnämnda docenter 2019

Verksamhet Barncancercentrum

Marianne Jarfelt

Verksamhet Medicin barn

Karl Mårild

Verksamhet Neurologi Psykiatri Habilitering (NPH)

Meta Nyström Ek

Verksamhet Radiologi och klinisk fysiologi barn

Frida Dangardt

Adjungerade lektorer 2019

Verksamhet Radiologi och klinisk fysiologi barn

Hanna Hebelka Bolminger

Verksamhet Gynekologi och reproduktion samt Obstetrik

Annika Strandell

Nyutnämnda professorer 2019

Verksamhet Neurologi Psykiatri Habilitering (NPH)

Niklas Darin

Huvudman

Albert Gyllencreutz
Castellheim
albert.castellheim@gu.se

Medarbetare

Elin Thorlacius
Pertti Suominen
Sven-Erik Ricjonaksten
Håkan Wåhlander
Tiina Ojala
Jenny Kindblom
Mats Synnergren
Birgitta Romlin
Juho Keski-Nisula
Maria Vistnes
Hannah Fovaeus
Araz Rawshani
Annika Rosengren
Johan Herlitz

Finansiärer

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

Minskning av akuta och kroniska organskador samt dödlighet i samband med öppen hjärtkirurgi på 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 läkemedlets effekt hos spädbarn saknas också, inte minst vad gäller hjärtskyddande effekten och läkemedlets koncentrationer i blodet efter administration.

Projektet är en randomiserad dubbel-blind studie som pågått i två nationella barnhjärtcentra i Norden (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 ultraljudsundersökningar.

Projektets första artikel har skickats till tidskriften *Pediatric Critical Care Medicine* och revisionen av manuskriptet pågår. Denna artikel handlar om studiens primära utfall, det vill säga om det finns skillnad mellan Levosimendan och Milrinone vad gäller förekomsten av AKI hos spädbarn som genomgår hjärtkirurgi för korrektion av sina hjärtfel (kammarseptumdefekt, förmak-kammar-septumdefekt, eller Fallot missbildning). Samtidigt pågår 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 universitetsledsprojekt, det vill säga initierats av ett universitet (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 (CRF) och kontinuerlig revision som utförts av en extern studiemonitor. Studiens statistiska analyser är också av hög kvalitet med utarbetning av Statistical Analyzes Protocol (SAP) 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.

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

SRCR har funnits sedan 1991 men hittills har ingen forskargrupp fokuserat på B-HUS som huvudforskningsämne. I Sverige saknar vi samlad B-HUS kunskap om incidens (total och åldersstratifierad), riskgrupper, överlevnad till sjukhus och till utskrivning, andel 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 år, fem år efter utskrivning) samt långtidsmorbidity (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>). Projektet godkänts av Etikprövningsnämnden i Göteborg; Dnr 964–18; 2018-11-29.

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.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Hansen TG, Borke WB, Isohanni MH, Castellheim A. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia in Scandinavia: Secondary analysis of Anaesthesia PRactice In Children Observational

- Trial (APRICOT). *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2019;63(5):601-609.
2. Thorlacius EM, Suominen PK, Wahlander H, Keski-Nisula J, Vistnes M, Ricksten SE, et al. The Effect of Levosimendan Versus Milrinone on the Occurrence Rate of Acute Kidney Injury Following Congenital Heart Surgery in Infants: A Randomized Clinical Trial. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019;20(10):947-956.

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

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.

Huvudman

Anders Elfvin
anders.elfvin@vgregion.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

Finansiärer

ALF
Lilla Barnets Fond
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Svenska Läkaresällskapet
Stiftelsen Samariten

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

Sammanfattning på svenska

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

Resultat och pågående projekt under år 2019:

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.

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 early onset infektioner är publicerade under 2019 i BMC Pediatrics under titeln: Changes in incidence and etiology of early-onset neonatal infections 1997-2017 - a retrospective cohort study in western Sweden.

Doktorand Margret Johansson Gudjonsdottir har under hösten 2019 upparbetat ett nära samarbete med Dr Kristina M. Adams Waldorf i Seattle USA och kommer att besöka 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.

Halvtidskontroll för Margret Johansson Gudjonsdottir planeras till våren 2020.

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. Bearbetning av manuskript för publikation pågår för närvarande.

4) Att klargöra om barn som insjuknat i NEC mellan åren 1987-2009 har ökad risk för frakturer och näringsbristrelaterade sjukdomar under uppväxten jämfört med barn födda i samma gestationsvecka, men som inte haft NEC

Studien ingår i Amanda Magnussons doktorandprojekt. Resultat från denna studie har under 2019 publicerats i *Pediatric Research* under titeln: Increased risk of rickets but not fractures during childhood and adolescence following necrotizing enterocolitis among children born preterm in Sweden.

Hos 371 NEC-fall, identifierades 39 frakturfall. 1839 kontroller hade 204 frakturer. Ingen statistisk skillnad vad gäller förekomsten av frakturer sågs. En signifikant skillnad sågs avseende rakitis, där 11 (3%) av barn med NEC diagnostiserades med rakitis jämfört med 21 (1,1%) av kontrollerna. Denna studie har visat att underburna barn med en historia av NEC har en ökad risk för rakitis men inte frakturer under barndomen och tonåren jämfört med kontroller.

5) Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomized controlled trial
Hypotes: Extremt prematura spädbarn erhåller enbart bröstmjölk (mors egen mjölk och/eller donermjölk) berikad med humanmjölkbaserad 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 humanmjölk baserad berikning (Prolact+6 H2MF®) med standard komjölksproteinbaserad berikning och att utvärdera om kosttillskott med den humanmjölkbaserade 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. Göteborgsdelen av studien har en heltidsanställd forskningssjuksköterska Anna-Lena Fransson och en deltidsanställd forskningssjuksköterska Christina Ragnarsson

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 neurotrophic factor (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 angiogenic 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 clarify whether children diagnosed with NEC between the years of 1987-2009 have an increased risk of vitamin-D deficiency, rickets and fractures during childhood compared to children born at the same gestational age without NEC.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Challis P, Larsson L, Stoltz Sjöström E, Serenius F, Domellöf M, Elfvin A. Validation of the diagnosis of necrotising enterocolitis in a Swedish population-based observational study. *Acta Paediatr.* 2019 May;108(5):835-841.
2. Modzelewska D, Bellocco R, Elfvin A, Brantsæter AL, Meltzer HM, Jacobsson B, Sengpiel V. Caffeine exposure during pregnancy, small for gestational age birth and neonatal outcome - results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Feb 26;19(1):80.
3. Céline J, Hedlund M, Bygdell M, Sondén A, Elfvin A, Kindblom JM. Secular trends of birthweight in boys from 1950 to 2010. *Pediatr Neonatol.* 2019 Oct;60(5):543-548.
4. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, Knop FK, Wiberg N, Katsarou A, Shaat N, Kristensen L, Berntorp K. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia.* 2019 Jul;62(7):1143-1153.
5. Magnusson A, Ahle M, Andersson RE, Swolin-Eide D, Elfvin A. Increased risk of rickets but not fractures during childhood and adolescence following necrotizing enterocolitis among children born preterm in Sweden. *Pediatr Res.* 2019 Jul;86(1):100-106.
6. Bonnevier A, Björklund L, Elfvin A, Håkansson S, Altman M. [Born a few weeks too early; does it matter?] *Lakartidningen.* 2019 Oct 7;116.
7. Johansson Gudjónsdóttir M, Elfvin A, Hentz E, Adlerberth I, Tessin I, Trollfors B. Changes in incidence and etiology of early-onset neonatal infections 1997-2017 - a retrospective cohort study in western Sweden. *BMC Pediatr.* 2019 Dec 12;19(1):490.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare för

Amanda Magnusson. Longitudinell uppföljning av prematurfödda barn med nekrotiserande enterokolit avseende tillväxt, skelettutveckling och tarmflora. Planerad halvtidskontroll våren 2020.

Thordur Thordarson. Nekrotiserande enterokolit och sepsis hos nyfödda barn – aspekter på tidig bakterieflora i munhåla, magsäck, hud och tarm.

Bihandledare för

Katarina Lannering Early detection of critical coarctation of the aorta in the newborn - a diagnostic challenge. Halvtidskontroll 2019

Anna Svedlund. Studier av tillväxt och skelettutveckling hos barn och ungdomar med dietbehandling för anorexia nervosa och epilepsi. Halvtidskontroll 2019

Och blir huvudhandlare för Margret Johansson Gudjónsdóttir Invasiva infektioner (sepsis, meningit) hos nyfödda med speciell tonvikt på Grupp B streptokockinfektioner. Planerad halvtidskontroll våren 2020

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 graviditetslängd) har inlärningssvårigheter och mindre uttalade motoriska problem. Under senare år har man även uppmärksammat en kraftig överrepresentation av neuropsykiatriska tillstånd som autism och ADHD hos dessa barn. Infektion eller inflammation i livmodern är den vanligaste orsaken till spontan för tidig 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 att rutinmässig blodprovstagning från extremt för tidigt födda barn utgör mer än hälften av barnens totala blodvolym bara under första levnadsveckorna och att blodförlusten är kopplad till ökad neonatal sjuklighet. Detta innebär också att såväl blodkroppar som blodplasma anpassade efter det för tidigt födda barnets behov ersätts med behandlade blodprodukter från vuxna – och barnet kan därmed berövas faktorer som är viktig för hjärnans utveckling. I en multicenterstudie med start under 2020 studerar vi hur mikrometoder som minimerar provtagningsvolymen påverkar sjuklighet, hjärnans utveckling och långtidsprognos hos extremt för tidigt födda barn.

EPITOP – spara gammalt blod istället för att ta nytt!

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

English summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. 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.* 2019 Nov 11.
2. Ådén U, Sävman K, Norman M. Children born too soon and outcomes. *Lakartidningen.* 2019 Oct 7;116.
 3. Hellström W, Forssell L, Morsing E, Sävman K, Ley D. Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2019 Sep 10.
 4. Hellström W, Hansen-Pupp I, Hellgren G, Engström E, Stigson L, Sävman K, Ley D, Löfqvist C. C-peptide suppression during insulin infusion in the extremely preterm infant is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 6.
 5. Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, Sävman K, et al. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2019 Aug;86(2):276-282
 6. Nilsson AK, Löfqvist C, Najm S, Hellgren G, Sävman K, Andersson MX, Smith LEH, Hellström A. Influence of Human Milk and Parenteral Lipid Emulsions on Serum Fatty Acid Profiles in Extremely Preterm Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019 Jan;43(1):152-161.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

William Hellström, Anna Thorell

Bihandledare

Ulrika Sjöbom, Hanna Toorell

Huvudman

Birger Trollfors
birger.trollfors@vgregion.se

Medarbetare

Margret Johansson
Gudjonsdottir
Anders Elfvin
Elisabet Hentz
Ingemar Tessin
Stefan Berg

Invasiva infektioner hos nyfödda med speciell hänsyn till Grupp B streptokocker

Det nyfödda barnet är mera känsligt för allvarliga infektioner än människor i andra åldersgrupper (förutom äldre ≥ 65 år). Allvarliga infektioner hos nyfödda är en oerhört viktig orsak till barnadödlighet globalt. Även i den industrialiserade världen, inklusive Sverige, är infektioner en viktig orsak till barnadödlighet och till allvarliga resttillstånd av flera olika slag hos de överlevande. Vi studerar sepsis och meningit hos nyfödda upp till 120 dagar efter födseln. De nedan beskrivna studierna är fortsättningsstudier på liknande studier från Göteborgsområdet sedan 1970-talet. Detta innebär att det i många fall rör sig om de längsta longitudinella studierna inom området i hela världen.

Pågående och planerade studier:

1. Serotyper av GBS

Orsakerna till invasiva neonatala infektioner har ändrat sig under de årtionden man utfört studier. Från 1970-talet har den viktigaste orsaken till neonatal sepsis och meningit varit Grupp B streptokocker (GBS). Denna bakterie var tidigare känd som en djurpatogen och det är okänt varför den då blev patogen för framför allt nyfödda. GBS omges av en extracellulär polysackaridkapsel. Det finns nu 10 kända kapseltyper, som utgör basen för indelning i serotyper: Ia, Ib, II-IX. Förekomsten varierar geografiskt och över tid. Det finns ingen korsimmunitet mellan typerna. Framtida vacciner kommer sannolikt att innehålla konjugerade polysackarider, som ger upphov skyddande antikroppar. Inför vaccinsammansättning är det viktigt att veta vilka serotyper, som är vanligast och hur de fördelar sig över tid och rum. Två studier har gjorts tidigare av GBS serotyper i Västra Sverige. Invasiva GBS isolat samlades in 1988 – 1997 och 1998 – 2001. Studierna visade att serotyp III var vanligast under hela studieperioden, men 1992 ökade serotyp V plötsligt upp, som den näst vanligaste från att tidigare ha varit nästan obefintlig (1,2). En tredje studie omfattande åren 2002 – 2009 pågår. Alla invasiva stammar från de bakteriologiska laboratorierna i Göteborg, Trollhättan, Skövde, Borås och Halmstad har samlats in och typats. Sammanställning pågår.

2. Epidemiologi och klinik vid invasiva GBS infektioner

GBS drabbar inte bara nyfödda utan också individer med starkt nedsatt infektionsförsvar p.g.a. hög ålder eller allvarliga underliggande sjukdomar, som påverkar immunförsvaret. GBS efter nyföddhetsperioden har bara studerats in några få studier bl. a. i Göteborg och 5 kranskommuner 1981-95. Göteborgsstudien visade en total incidens innefattande alla åldrar på 2.4/100,000 per år med högst incidens hos nyfödda och äldre. Den vanligaste manifestationen var sepsis utan påvisbart fokus samt förvånansvärt många ledinfektioner.

En ny studie pågår. Alla patienter under åren 1996 – 2008 med invasiv GBS infektion har identifierats, protokollförts och lagts in i en databas. Bearbetning av data pågår. Den publicerade och pågående studien blir tillsammans den längsta studien av invasiva GBS infektioner omfattande alla åldrar.

Det etiologiska panoramat, riskgrupper och prognos vid invasiva neonatala infektioner förändras ständigt. En konstant övervakning måste ske dels för att få vägledning vid empirisk antibiotikaterapi och dels för att inrikta vaccinforskningen på relevanta mikroorganismer. Två studier har utförts i Göteborgsområdet (Göteborg och 5 kranskommuner) av alla fall av neonatal sepsis och meningit har utförts. De täcker åren 1975-1986 respektive 1987-1996. De visar att incidensen är drygt 3/1000 levande född och att dominerande agens är Grupp B streptokocker, Gram-negativa tarmbakterier (fr.a. E.coli) och Staph aureus. Dessutom har koagulas-negativa staphylokocker blivit allt vanligare på grund av den förbättrade överlevnaden hos mycket för tidigt födda barn. En tredje studie har påbörjats, som kommer att omfatta åren 1997 – 2015. Den totala uppföljningen kommer att bli 41 år. Detta är den längsta uppföljningen i världen vid sidan av studier från Yale-New Haven University i USA.

Summary

At the Department of Neonatology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg invasive neonatal infections have been studied from an epidemiological and clinical point of view. Studies of serotypes of Group B streptococci have been performed since 1988 and a new study which includes strains during the first decade of 2000 is ongoing. The second group of studies concern the clinical and epidemiological picture of Group B streptococcal infections in children and adults of all ages. Finally, studies of etiology, risk factors and prognosis of all cases of neonatal sepsis and meningitis of all etiologies have performed between 1975 and 1986 and between 1987 and 1986. A third study covering 1997 – 2015 is ongoing.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Bergfors E, Inerot A, Falk L, Nyström U, Trollfors B. Patch testing children with aluminium chloride hexahydrate in petrolatum: a review and a recommendation. 81:2, s. 81-88: Contact dermatitis; 2019.
2. Gudjónsdóttir MJ, Elfvin A, Hentz E, Adlerberth I, Tessin I, Trollfors B. Changes in incidence and etiology of early-onset neonatal infections 1997-2017 - a retrospective cohort study in western Sweden. 19:1: BMC pediatrics; 2019.
3. Kebede TT, Svensson M, Addissie A, Trollfors B, Andersson R. Cost-effectiveness of childhood pneumococcal vaccination program in Ethiopia: Results from a quasi-experimental evaluation. 19:1: BMC Public Health; 2019.

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 terapivar, 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 terapivar.

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 $1,5-3 \times 10^9/L$. Om barnen ofta ligger över målvärdet ökar risken för återfall medan de som ligger under löper risk för allvarliga biverkningar. Metabolismen av 6MP är komplicerad med stor inter-individuell variation. Grovt förenklat metaboliseras 6MP till 6-thioguanine (6TG) som anses stå för den huvudsakliga anti-leukemiska effekten och till 6-metylmertaptopurin (6MMP) som mer tros orsaka biverkningar framför allt från levern. Majoriteten av barnen kan behandlas så att de ligger inom målintervallet 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 cancertyper. Därför kommer cytostatika att fortsätta utgöra en hörnpelare för behandling av barncancer. Både den anti-neoplastiska effekten liksom biverkningarna är direkt beroende av de intracellulära koncentrationerna av de cytostatika som används. Idag doseras alla cytostatika i relation till barnens kroppsytta eller vikt. Eftersom det är en stor inter-individuell variation i metabolism och eliminering av dessa droger innebär detta att en del individer exponeras för suboptimala nivåer vilket leder till sämre effekt mot tumörcellerna och en del till för höga nivåer vilket leder till svåra biverkningar. Vi har i många år försökt utveckla en metod att i enskilda levande celler kvantifiera mängden cytostatika. Vi använder Raman spektroskopi för att mäta de specifika Raman signaler som många cytostatika avger. Vårt stora problem är att drogerna finns i låga halter i en miljö där många andra Raman aktiva molekyler finns. Vi har därför utvecklat sofistikerade metoder för signalförstärkning där vi intro- ducerar silverkolloider täckta med ett monolager av en Raman aktiv standard in i cellerna. För att utnyttja informationen från spektra optimalt använder vi sedan avancerad multivariat kalibrering för kvantifikation. Vi kan nu mäta halten av flera cytostatika i plasma och också identifiera cytostatika i relation till intracellulära strukturer. Vi arbetar nu vidare för att söka öka känsligheten i metoden så att vi kan kvantifiera mängden cytostatika i de enskilda cellerna. Om vi lyckas innebär det att man på ett

enkelt sätt skulle kunna mäta innehållet i en individs friska och cancerceller och därigenom få möjlighet att optimera doseringen.

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

ALL2008 är ett nordiskt kliniskt forskningsprotokoll som startade 2008. Huvudsponsor är Rigshospitalet, Köpenhamn men vår grupp har varit nationellt ansvarig för Sverige som bidragit med flest patienter till studien (Göteborg ensam har bidragit med ca 10% av alla). Protokollat omfattar alla barn med ALL ≥ 1 år och hittills är 900 barn inkluderade. Det innefattade två randomiserade studier som avslutades i mars 2016. Där kunde vi visa att intensifiering av 6-mercaptopurin dosering under konsolidering inte gav bättre effekt och att reduktion av antalet PEG-asparaginase injektioner från 15 till 8 gav betydligt mindre biverkningar utan att resultera i sämre överlevnad. Protokollat har redan resulterat i flera publikationer men fortfarande återstår många analyser av resultat i olika subgrupper samt analys av specifika biverkningar. Protokollat, 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 funktion 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 transplanterat.

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 funktion 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. Albertsen BK, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vettenranta K, Jonsson OG, et al. Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(19):1638-46.
2. Chen D, Camponeschi A, Wu Q, Gerasimcik N, Li H, Shen X, et al. CD99 expression is strongly associated with clinical outcome in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2019;184(3):418-23.
3. Delsing Malmberg E, Rehammar A, Pereira MB, Abrahamsson J, Samuelsson T, Stahlman S, et al. Accurate and Sensitive Analysis of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Using Deep Sequencing of Single Nucleotide Variations. *J Mol Diagn.* 2019;21(1):149-62.
4. Hojfeldt SG, Wolthers BO, Tulstrup M, Abrahamsson J, Gupta R, Harila-Saari A, et al. Genetic predisposition to PEG-asparaginase hypersensitivity in children treated according to NOPHO ALL2008. *Br J Haematol.* 2019;184(3):405-17.
5. Ifversen M, Turkiewicz D, Marquart HV, Winiarski J, Buechner J, Mellgren K, et al. Low burden of

- minimal residual disease prior to transplantation in children with very high risk acute lymphoblastic leukaemia: The NOPHO ALL2008 experience. *Br J Haematol*. 2019;184(6):982-93.
6. Lohmann DJA, Asdahl PH, Abrahamsson J, Ha SY, Jonsson OG, Kaspers GJL, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor and risk of relapse in pediatric patients treated for acute myeloid leukemia according to NOPHO-AML 2004 and DB AML-01. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27701.
 7. Lohmann DJA, Asdahl PH, Abrahamsson J, Ha SY, Jonsson OG, Kaspers GJL, et al. Associations between pretherapeutic body mass index, outcome, and cytogenetic abnormalities in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2019;8(15):6634-43.
 8. Mellgren K, Nierop AFM, Abrahamsson J. Use of Multivariate Immune Reconstitution Patterns to Describe Immune Reconstitution after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(10):2045-53.
 9. Modvig S, Madsen HO, Siitonen SM, Rosthoj S, Tierens A, Juvonen V, et al. Correction: Minimal residual disease quantification by flow cytometry provides reliable risk stratification in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019.
 10. Modvig S, Madsen HO, Siitonen SM, Rosthoj S, Tierens A, Juvonen V, et al. Minimal residual disease quantification by flow cytometry provides reliable risk stratification in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019;33(6):1324-36.
 11. Nersting J, Nielsen SN, Grell K, Paerregaard M, Abrahamsson J, Lund B, et al. Methotrexate polyglutamate levels and co-distributions in childhood acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(1):53-60.
 12. 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*. 2019.
 13. Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K, et al. Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML Study. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(5):726-36.
 14. Wolthers BO, Mogensen PR, Frandsen TL, Abrahamsson J, Behrendtz M, Heyman M, et al. Insulin-dependent diabetes: A chronic complication to acute pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(1):e27437.

Pågående doktorandprojekt

Lene Karlsson: Projekt IA – Prognostiska faktorer vid AML. Jämförelse av flödescytometri och PCR av fusionsgener för bestämning av MRD.

Cecilia Langenskiöld: Projekt IB – B lymfocyt funktion hos barn som behandlas för cancer.

Anna Schröder-Håkansson: Projekt IA – Hälsorelaterad livskvalitet vid behandling av AML.

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 20% av de barn som diagnosticerats med cancer i industrialiserade länder. Samtidigt är det vanligt med allvarliga biverkningar och långsiktiga komplikationer efter cytostatika och andra cancerbehandlingar. Att hitta balansen mellan effektiv behandling och acceptabla biverkningar för varje enskild patient är därför en av de största utmaningarna inom 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 20% 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. Andersson D, Fagman H, Dalin MG, Ståhlberg A. Circulating cell-free tumor DNA analysis in pediatric cancers. *Mol Aspects Med.* 2019 Sep 25:100819. Review.
2. Ho AS, Ochoa A, Jayakumaran G, Zehir A, Valero Mayor C, Tepe J, Makarov V, Dalin MG, et al. Genetic hallmarks of recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):4276-4289.
3. Yang W, Lee KW, Srivastava RM, Kuo F, Krishna C, Chowell D, Makarov V, Hoen D, Dalin MG, et al. Immunogenic neoantigens derived from gene fusions stimulate T cell responses. *Nat Med.* 2019 May;25(5):767-775.

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

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.

Lisa Andersson. Institutionen för biomedicin, avdelningen för laboriemedicin, GU. Targeting FET fusion oncogene driven signaling in sarcomas. Huvudhandledare: Anders Ståhlberg. Övrig bihandledare: Henrik Fagman.

Manuel Marceliano Luna Santa-María. Institutionen för biomedicin, avdelningen för laboriemedicin, GU. Ultrasensitive nucleic acids analysis in liquid biopsies. Huvudhandledare: Anders Ståhlberg.

Disputerade 2019

Biträdande handledare

Emil Ivarsson, Institutionen för medicin, avdelningen för molekylär och klinisk medicin, GU. Statins, Lipids, and Mutations: Consequences for the Heart and Immune System. Huvudhandledare: Martin Bergö.

Huvudman

Birgitta Lannering
birgitta.lannering@vgregion.se

Medarbetare

Magnus Sabel
Elizabeth Schepke
Helena Carén
Magnus Tisell
Francois Doz
Göran Gustafsson
Rolf-Dieter Kortmann
Maura Massiminio
Torsten Pietsch
Barry Pizer
Stefan Rutkowski
Maria Feychting

Finansiärer

Barncancerfonden

I. HIT-SIOP PNET 4 – en europeisk randomiserad multicenterstudie av hyperfraktionerad vs konventionell strålbehandling för medulloblastom hos barn

Sammanfattning

Studien, där BL är internationell PI, har tidigare rekryterat 340 patienter i Europa. Själva behandlingsfrågeställningen är avslutad och publicerad. Molekylärbiologiska studier fortsätter. På den kliniska sidan har vi i år publicerat effekten av neurokirurgi på framtida biverkningar.

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

Sammanfattning

I samarbete med 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. Adel Fahmideh M, Lavebratt C, Tettamanti G, Schuz J, Roosli M, Kjaerheim K, et al. A Weighted Genetic Risk Score of Adult Glioma Susceptibility Loci Associated with Pediatric Brain Tumor Risk. *Sci Rep.* 2019;9(1):18142.
2. Tettamanti G, Ljung R, Ahlbom A, Talback M, Lannering B, Mathiesen T, et al. Central nervous system tumor registration in the Swedish Cancer Register and Inpatient Register between 1990 and 2014. *Clin Epidemiol.* 2019;11:81-92.

Pågående doktorandprojekt

Elizabeth 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 vaccinations svar 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 dexamethason 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 transplantat

Vi har 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, NK-celler och myeloiska celler). Vi har samtidigt analyserat patienternas immunfunktion med avseende på kvantitet och funktion av olika lymfocytsubstanser samt registrerat kliniska parametrar som överlevnad och förekomst av avstötning. Denna mycket omfattande datamängd håller nu på att analyseras 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 substanser och funktionell karaktärisering av B cellerna pågår. Vi analyserar många olika immunologiska 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 prövas 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. Jenholt Nolbris M, Gustafsson AL, Fondin C, Mellgren K, Nilsson S. Development of a web-based assessment tool that evaluates the meal situation when a child has a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *BMC Pediatr.* 2019 Mar 11;19(1):76.
2. Ifversen M, Turkiewicz D, Marquart H, Winiarski J, Buechner J, Mellgren K, et al. Low burden of minimal residual disease prior to transplantation in children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: The NOPHO ALL2008 experience. *Br J Haematol.* 2019 Mar;184(6):982-993.
3. Faraci M, Diesch T, Labopin M, Dalissier A, Lankester A, Gennery A, Sundin M, Uckan-Cetinkaya D, Bierings M, Peters AMJ, Garwer M, Schulz A, Michel G, Giorgiani G, Gruhn B, Locatelli F, Giardino S, Uyttebroeck A, Riolland F, Itäla-Remes M, Dreger P, Shaw PJ, Bordon

- V, Schlegel PG, Mellgren K, et al. Gonadal Function after Busulfan Compared with Treosulfan in Children and Adolescents Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 May 11. pii: S1083-8791(19)30289-7.
4. Mellgren K, Nierop A, Abrahamsson J. Use of multivariate immune reconstitution patterns to describe immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jun 24.
 5. Jenholt Nolbris M, Gustafsson AL, Fondin C, Mellgren K, Nilsson S. Development of a web-based assessment tool that evaluates the meal situation when a child has a percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMC Pediatrics* 2019; 19:76.
 6. Miano M, Eikema DJ, de la Fuente J, Bosman P, Ghavamzadeh A, Smiers F, Sengeløv H, Yesilipek A, Formankova R, Bader P, Díaz Pérez MÁ, Bertrand Y, Niemeyer C, Bron D, Ansari M, Bykova TA, Lanino E, Rovelli A, Gozdzik J, Satti TM, Bodova I, Wöfl M, Rocha VG, Mellgren K, et al. Stem Cell Transplantation for Diamond-Blackfan Anemia. a Retrospective Study on Behalf of Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT). *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement 1):44.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Caroline Jepsen. Viral and endothelial complications after allogeneic stem cell transplantations in children. Bihandledare: Cornelis Pronk och Dominik Turkiewicz (Lund)

Diana Ljung Sass. Effekter på immunförsvaret och svar på revaccination efter cancerbehandling för barn och ungdomar. Bihandledare Torben Ek och Vanda Friman

Biträdande handledare

Cecilia Langenskiöld. B lymfocyt funktion hos barn som behandlas för cancer. Huvudhandledare Jonas Abrahamsson

Ulrika Mårtensson. Barn och vårdnadshavares upplevelser av att barnet med cancer och/eller habilite-
ringsbehov lever med en gastrostomiport. Huvudhandledare Stefan Nilsson

Huvudman

Håkan Berggren
hakan.berggren@vgregion.se

Medarbetare

Arvid Otterlind
Jan Sunnegårdh
Mats Synnergren

Finansiärer

Hjärt-Lungfonden

I. Congenital heart surgery*Summary*

International multicentre studies of surgery for congenital heart defects. Several studies are published, such as surgery for; scimitar syndrome, transposition of the great arteries, transposition/ventricular septal defect/pulmonary stenosis, total anomalous pulmonary return, Ebstein, complications of trans-catheter closure of ASD, GUCH surgery. Ongoing studies are, surgery for; the failing Fontan, pulmonary valve replacement, pulmonary vein stenosis, anomalous origin of coronary arteries from the aorta, Marfan and Loeys-Dietz patients operated in childhood.

II. Cerebral oxygenation*Summary*

Certain congenital heart defects are associated with pre-operative reduction in cerebral perfusion such as large persistent ductus arteriosus, total anomalous pulmonary venous return, critical aortic stenosis and hypoplastic left heart syndrome. In addition certain corrective operations demand temporary clamping of cervical vessels or a complete hypothermic circulatory arrest, the duration of which is known to correlate with reduction in postoperative IQ. Therefore certain cannulation-techniques, such as retrograde venous perfusion have been developed to allow at least partial brain perfusion during surgical correction. Patients on long-term treatment with Extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) are usually cannulated via carotid arteries and also risk impaired cerebral perfusion. Planned project We plan to use near-infrared spectroscopy to measure alterations in regional brain oxygen-saturation non-invasively, and correlate with surgical procedure and hemodynamic state.

Vetenskaplig rapport*Publicerade originalartiklar*

1. Alenius Dahlqvist J, Sunnegardh J, Hanseus K, Stromvall Larsson E, Nygren A, Dalen M, et al. Pacemaker treatment after Fontan surgery-A Swedish national study. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(4):582-9.

Huvudman

Malin Berghammer
malin.berghammer@gu.se

Medarbetare

Margaretha Jenholt Nolbris
John Chaplin
Mohamad Hajir

Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla användandet av digitalt bildstöd anpassat till barn och ungdomar

Sammanfattning

Barns upplevelser av vård är bristfälligt beskrivna och forskning har visat att enbart föräldrars eller personals bedömning inte är tillräcklig. Såväl nationellt som internationellt finns det få enkäter som mäter barns erfarenheter av vård, sk. patient-reported-experience measure (PREM) utan oftast i de få utvecklade instrument som finns är det vårdnadshavaren som besvarar i barnets/ ungdomens ställe. Det har dock framkommit att skattningen från barn/ vårdnadshavare skiljer sig åt och för att vården skall kunna anpassas utifrån barnet krävs att barnet själv får tillfälle att utvärdera och skatta sitt eget mående och sina upplevelser.

Det finns inte heller ett stort antal studier som utvärderar digital användning av bildstöd anpassat till barn, vilket gör att det finns ett behov av att även utveckla det området ytterligare. Från skolåldern klarar de flesta barn att t.ex. besvara enkäter självständigt, men det kan vara något svårare för yngre barn. För att fånga såväl yngre som äldre barn kan ett anpassat bildstöd användas vid kommunikationen.

I aktuellt projekt, där barn i olika åldrar (5-18 år) involveras i en deltagande design, skapas en grund för att bättre fånga barnets känslor och upplevelser i sjukvården. Genom användande av digitala bilder och andra innovativa lösningar, såsom de digitala björnkorten ”The Bears” ger det möjlighet att få fram barnets perspektiv och att möjliggöra delaktighet. Samtidigt anpassas det till barnets ålder och mognad vilket stärker sjukvårdens mål att bedriva vård enligt Patientlagen (2014:821).

Projektet genomförs i två olika steg;

1. 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. Tecknade bilder var en del i att fånga barnets känslor och beskriva erfarenheter. En deltagande design har använts och de inkluderade barn och vårdnadshavare har deltagit i intervjuer där såväl enkät och inkluderade björnkort, testats. Efter flera faser har en slutlig enkät nu skapats vilken håller på att implementeras inom barnsjukvården.

2. 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 som involverar barn i olika åldrar barn

mellan 5-18 år. Både friska barn och barn med erfarenhet av sjukvård involveras genom deltagande i samtal/intervjuer.

Det övergripande syftet med detta delprojekt är att utveckla de digitala björnkorten som app inom barnsjukvården för att kommunicera och fånga barnens/ungdomarnas upplevelse av sjukvård.

Delsyfte 1: att utveckla björnkorten som ett sätt för barn/ungdomar att visa deras känsloupplevelse

Delsyfte 2: att utveckla och implementera användandet av björnkort i barnsjukvården

De digitala björnkorten förväntas vara en hjälp för att barn/ungdomar lättare skall kunna uttrycka sina känslor och upplevelser. Genom projektets genomförande ges ett underlag för vidare implementering inom barnsjukvården av såväl PREM-enkät, men även av björnkorten som ett bra verktyg vid kommunikationen med barn/ungdomar.

Genom att barnen/ungdomarnas upplevelser och tankar synliggörs ges också möjlighet till att förbättra mötet med barn/ungdomar i sjukvården samt att anpassa vården utifrån barnets/ungdomens behov. Detta medför att barn/ungdomar blir mer involverade i vården och att vården kan utformas personcentrerat.

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
Per Winberg
Liesl Zuhlke

Finansiering

Finansiering
Ebba Danelius stiftelse
Forte
FoU Västra Götaland
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Hjärtebarnsfonden
Hjärt-lungfonden
Stiftelsen Kempe-
Carlgrenska Fonden
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 sjukdomar 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, dock saknas konkreta bevis på effekter av sådana övergångsprogram. STEPSTONES är ett forskningsprojekt som syftar till att utveckla och utvärdera effekten av ett strukturerat 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. Hypotesen är att ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd som får genomgå ett strukturerat, personcentrerat övergångsprogram under en 2-årsperiod (16-18 år) känner en högre delaktighet och självbestämmande än ungdomar som får sedvanlig vård.

Projektet är en nationell multicenterstudie där barnhjärtcentrumen vid alla sju universitetssjukhusen i Sverige är involverade. Under våren 2019 startar Stepstones-diabetes där ungdomar med diabetes typ 1 ska inkluderas.

2. Adole7C (AdolesCents receiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions). Prevalens av och prediktorer för utebliven uppföljning av patienter med långvariga sjukdomstillstånd. Konsekvenser för morbiditet, mortalitet och vårdkonsumtion.

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 hjärtfel eller reumatisk hjärtsjukdom. Målen för studien är att undersöka: (i) andelen patienter med medfött hjärtfel eller reumatisk hjärtsjukdom 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 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 originalartiklar

1. Skogby S, Bratt EL, Burstrom A. ADHD Symptoms as a Potential Driver to Cannabis Use in Young Persons With Complex Congenital Heart Defects. *Can J Cardiol.* 2019;35(12):1861 e1.
2. Saarijärvi M, Moons P, Wallin L, Gyllensten H, Bratt EL. Transition program for adolescents with congenital heart disease in transition to adulthood: protocol for a mixed-methods process evaluation study (the STEPSTONES project). *BMJ Open.* 2019. Aug 2;9(8):e028229.
3. Bratt EL, Jarvholm S, Ekman-Joelsson BM, Johannsmeyer A, Carlsson SA, Mattsson LA, et al. Parental reactions, distress, and sense of coherence after prenatal versus postnatal diagnosis of complex congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2019;29(11):1328-34.
4. Acuna Mora M, Saarijärvi M, Moons P, Sparud-Lundin C, Bratt EL, Goossens E. The Scope of Research on Transfer and Transition in Young Persons With Chronic Conditions. *J Adolesc Health.* 2019;65(5):581-9.
5. Acuna Mora M, Sparud-Lundin C, Burstrom A, Hanseus K, Rydberg A, Moons P, et al. Patient empowerment and its correlates in young persons with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18(5):389-98.
6. Burstrom A, Acuna Mora M, Ojmyr-Joelsson M, Sparud-Lundin C, Rydberg A, Hanseus K, et al. Ready for Transfer to Adult Care? A Triadic Evaluation of Transition Readiness in Adolescents With Congenital Heart Disease and Their Parents. *J Fam Nurs.* 2019;25(3):447-68.
7. Burström Å, Acuña Mora M, Öjmyr-Joelsson M, Sparud-Lundin C, Rydberg A, Hanseus K, Frenckner B, Nisell M, Moons P, Bratt EL. Parental Uncertainty About Transferring Their Adolescent with Congenital Heart Disease to Adult Care. *Journal of Advanced Nursing.* 2019 Feb;75(2):380-387.

Disputationer

Kawther Atallah Elissa: "Children with chronic diseases and their families living in the West Bank". Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Göteborgs universitet. 19-04-26. Ewa-Lena Bratt bihandledare. <http://hdl.handle.net/2077/58500>.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Mariela Acuna Mora: "Patient empowerment during transition to adulthood in young persons with chronic conditions". The Stepstones-project. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Göteborgs universitet.

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.

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

Medarbetare

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 ris-ken 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. Våra preliminära resultat på ca 500 nyfödda talar för att andelen falskt positiva är acceptabelt låg.

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 kammars tillväxt och den postnatale 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). Fosterkokardiografiska 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. Öhman A, Bergman B, El-Segaier M, Hanseus K, Malm T, Nilsson B, Pivodic A, Rydberg A, Sonesson S, Mellander M; The changing epidemiology of classical Hypoplastic Left Heart Syndrome in Sweden. Results of a complete national cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019 Jan 22;8(2):e010893
2. Bratt EL, Järvholm S, Ekman-Joelsson BM, Johannsmeyer A, Carlsson SÅ, Mattsson LÅ, Mellander M; Parental reactions, distress, and sense of coherence after prenatal versus postnatal diagnosis of complex congenital heart disease. *Cardiol Young* 2019 Nov; 29(11):1328-1334.

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 Wählander
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. Bjorklund E, Hansson EC, Romlin BS, Jeppsson A, Malm CJ. Postoperative platelet function is associated with severe bleeding in ticagrelor-treated patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(5):709-15.
2. Bjorklund E, Nielsen SJ, Hansson EC, Karlsson M, Wallinder A, Martinsson A, et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2019 Oct 22.
3. Thorlacius EM, Suominen PK, Wahlander H, Keski-Nisula J, Vistnes M, Ricksten SE, et al. The Effect of Levosimendan Versus Milrinone on the Occurrence Rate of Acute Kidney Injury Following Congenital Heart Surgery in Infants: A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(10):947-56.

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
Elham Farhadian
Eva-Lena Bratt
Magnus Dalén
Mats Synnergren
Stefan Hallhagen

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

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, Sha-lan Fadl, Cecilia Olofsson, Janus Freyr Gudnason, Christina Polte, Björn Söderberg, Mustafa Latif Ali, Alexandra Turi, Jens Böhmer, Eva Strömvall Larsson, Annika Rydberg, Katarina Hanseus, Sofia Luning, Mats Synnergren, Erik Wiezell, Elham Farhadian

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 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. Sen diagnos av allvarlig hjärtsjukdom hos små barn trots avvikande viktutveckling. (Elham Farhadian)
9. Analys av dödsorsaker vid hjärtsjukdom hos barn (Christina Polte m.fl)
10. 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, eventuell 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 (Shalan Fadl).

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. Alenius Dahlqvist J, Sunnegardh J, Hanseus K, Stromvall Larsson E, Nygren A, Dalen M, et al. Pacemaker treatment after Fontan surgery-A Swedish national study. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(4):582-9.

Disputationer

Carmen Ryberg: Psykologisk utveckling, kognition och livskvalitet hos barn och ungdomar som opererats eller kateterbehandlats för medfött hjärtfel.

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
Mats Synnergren
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 hjärtmuskulhypertrofi 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 artärtryckskurvans form erbjuder kontinuerlig hjärt- minutvolymsmätning, men är otillräckligt utvärderad på barn och i närvaro av intrakardiell shunt.

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

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

III. Hjärttransplantation på barn – En långtidsuppföljning

Sammanfattning

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Thorlacius EM, Suominen PK, Wahlander H, Keski-Nisula J, Vistnes M, Ricksten SE, et al. The Effect of Levosimendan Versus Milrinone on the Occurrence Rate of Acute Kidney Injury Following Congenital Heart Surgery in Infants: A Randomized Clinical Trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(10):947-56.
2. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879-901.

Huvudman

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

Medarbetare

Pari Allahyari
Davood Javidgonbadi
Linda Byström
Eva Fernlund
Gunnar Sjöberg
Anna Wålinder Österberg
Bert Andersson
Maria Schaufelberger

Finansiärer

ALF
Hjärt-Lungfonden
FoU Västra Götaland

Improvee 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 new-born 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)

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.

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. (Submitted). 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. Blinded analysis of the effect of beta-blocker therapy on diastolic function and progression/regression of hypertrophy are on schedule to be completed during 2018. Early preliminary two-year results from the treatment trial suggest that beta-blocker therapy improves diastolic function significantly. Some of the patients in this study have completed 10 years of follow-up, and the majority five years of follow-up.

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).

C. Long-term outcome of obstructive hypertrophic cardiomyopathy Different methods for treatment of outflow tract obstruction in HCM have been used: 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 ($p=0.0009$)(submitted). Further studies aim to compare risk-factors for arrhythmia, and to further define aspects of the reported excess in female mortality.

All surviving patients in the cohort 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. 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 being prepared 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-scores, and M-mode wall-to-cavity ratios on cardiac ultrasound we found that long-axis M-mode is the best simple technique to predict mutation carriers. A septum-to-cavity ratio >0.27 at birth, >0.24 by one year of age, >0.22 after two years of age, and >0.23 after eleven years of age has a high specificity of 93% for identification of mutation carriers, but sensitivity is only 50% since many children do not develop a pathological phenotype during childhood. The smaller LV cavities make septum-to-cavity ratios more sensitive than septum Z-scores.

In collaboration with Eva Fernlund and Anna Wålinder 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.

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

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 Idrottsgymnasium in Falun (Sports College) to assess whether false positive ECG screening tests could be reduced by the use of the ECG risk-score. Of 153 sport students attending the study, 13 was defined as positive screening, four (2.6%) according to guidelines and nine (5.9%) according to ECG risk-score and proceeded to follow up. Ten students were evaluated as false positive and three as true positive screening, one student according positive to guidelines (with long QT-syndrome), and two students according to ECG risk-score with widened criteria >4 points, and those two were the only ones with a pathological phenotype on cardiac ultrasound, and were negative on conventional ECG-screening. The potential role of ECG risk score in ECG-screening among athletes may thus be to aid in increasing the sensitivity of screening for HCM, instead of increasing the specificity. Out of 153 athletes ECG-screening identified three individuals (2.0%) with cardiological conditions that required adjustments of medications and continued medical supervision in order to safely take part in intensive training, for a total false-positive rate of 5.9%, i.e. one third of screening-positive individuals had benefit.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Javidgonbadi D, Andersson B, Abdou NJ, Schaufelberger M, Ostman-Smith I. Factors influencing

long-term heart failure mortality in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy in Western Sweden: probable dose-related protection from beta-blocker therapy. *Open Heart*. 2019;6(1):e000963.

Disputationer

Davood Javidgonbadi. Factors influencing outcome in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy - Effects of pharmacotherapy, pacing and surgical myectomy. Göteborgs universitet 2019. ISBN 978-91-7833-602-9 (TRYCK), 978-91-7833-603-6 (PDF).

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 intermitterande 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 livskvalité studierna, dvs. att erhålla en vetenskaplig grund för förändring. Sedan 1977 har individer från västra Sverige med ryggmärgsbråck och neurogen blåsdysfunktion (NBD) inlett RIK-behandling och överförs till vuxenvården. Förutom sin NBD 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 vuxenpopulationen med tillägg av en prospektiv utvärdering av urin- och avföringsläckage med avsikt att koppla subjektiva svar på enkät och intervjufrågor till objektiva variabler. Genomgång av journal och intervju gjordes med fokus på 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 sökning i cinahl/pubmed med publikation 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. Studien är en beskrivande kvalitativ semistrukturerad intervjustudie. Datan kommer att analyseras med

induktiv ansats och utgår därmed från innehållet i intervjutexterna. Planerad forskning avseende neurogen blåsfunktionsstörning med etiskt godkännande för följande frågeställningar;

- Kan postoperativa komplikationer relaterade till kontinenshöjande kirurgi på barn och ungdomar förebyggas genom bättre kunskap kring familjens funktion och förmåga i barnsjukvården och genom bättre urotarmterapeutisk kontinuitet och support i vuxenvården?
- 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?
- Kan vi med hjälp av ett diagnosspecifikt livskvalitetsformulär intervjuer runt livssituation värdera betydelsen för livskvalité, psykisk ohälsa samt familjefunktion avseende urinkontinens och följsamhet till ordinerade uroterapeutiska regimer hos barn, ungdomar?
- Hur är livskvaliteten mätt med ett diagnosspecifikt livskvalitetsformulär för unga vuxna 18-25 år under tiden för transition mätt med frågeformulär för hälsorelaterad livskvalitet samt transition relateras till grad av urinkontinens och support från sjukvården?

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 i neonatalperioden. I cirka 10%, när avståndet är för stort mellan matstrupssegmenten, 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. Arbetet har givit upphov till Examensarbetet "Anti-reflux procedures in children with Esophageal Atresia: A Follow Up" och är på väg att bearbetas för publikation.

Vi har 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 studien syftar till att kartlägga hur denna missbildnings variant behandlas i Norden, och det kortsiktiga utfallet av behandlingen.

Vi har för övrigt just startat upp en nationell studie av denna patientgrupp där syftet är att försöka ta reda på vilket kirurgiskt behandlingsval vid "long-gap esofagusatresi" som är associerad till god livskvalitet i en nationell kohort svenska 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, samt genomgår en gastroskopi. Syftet är att kartlägga prevalensen för mat/måltidssvårigheter hos EA-överlevare från 2-17 års ålder, att undersöka om prevalensen varierar med kliniska faktorer och att ta reda på om mat/måltidssvårigheter inverkar på generell livskvalitet. Utöver detta så önskar vi att beskriva hur tillväxten hos barn med EA utvecklas från födsel till 15 års ålder, och att utreda vilka faktorer som predisponerar för en eventuell tillväxthämning. Vidare önskar vi att för EA-överlevarna beskriva matstrups- och luftvägssjuklighet vid 15 års ålder baserat på funktionsmättningsresultat i ett standardiserat vård-program. Vi vill även se hur dessa resultat korrelerar till symptom samt vilka eventuella riskfaktorer som kan finnas.

Förhoppningsvis skall den ökade kunskapen kunna bidra till att vi får bättre uppföljningsrutiner under upp-växten 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 påfrestningar 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.

Under 2019 har vi 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 symptom från matstrupen, påverkar barnets HRQOL negativt. För de specifika HRQOL-områden som enkäter mäter, visade sig att barn som har en svår missbildning, genomgått fördröjd anastomos, förlängningsplastik, vävnadsersättning eller gastrostomioperation har nedsatt diagnos-specifik HRQOL på olika områden. Vi har också utvecklat en diagnosspecifik coping-enkät, om hur barn och ungdomar med EA hanterar problem med ätande och drickande. Den skapade förståelse för att det utöver kliniska faktorer också är barns tankar och beteende om sin sjukdom som påverkar deras HRQOL Under 2019 publicerade vi även en internationell studie om vilka kliniska faktorer som påverkar generell HRQOL hos barn med EA och skillnader i HRQOL mellan svenska och tyska barn, där det framkom att barn med EA har sämre HRQOL enligt föräldrar, men ej enligt barnen. Svenska barn har i denna studie bättre HRQOL än tyska barn med EA.

I ett pågående doktorandprojekt t 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 internationell kohortbarn 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. Nästa steg i detta delprojekt innebär även att avgöra hur familjens HRQOL ser ut och vilka faktorer som avgör den.

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 matstrupssegmentet, 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 försämras 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. Livskvalité är ett utfallsmått på den givna vården och behöver belysas hos barn födda med gastroschis då man nu har sett i studier att dessa barn har en nedsatt livskvalité. Det finns en enkät, PedsQL Gastro Intestinal Symptom Module, som används för att belysa barns livskvalité vad gäller mag-tarmsymptom samt om de upplever oro kring detta. Forskningsprojektet innebär en tillämpning av den svenska versionen av "PedsQL Gastro Intestinal Symptom Module" på patienter födda med gastroschis på Drottning Silvias barn och ungdomssjukhus samt en retrospektiv genomgång av de kliniska parametrarna hos dessa barn. Detta ger dels ett mått på denna patientgrupps livskvalité samt ger också möjligheten att koppla de kliniska parametrarna under det första året till barnens livskvalité. Genom detta kan vi skraddarsy en uppföljning och identifiera vilka barn som behöver en mer intensiv uppföljning.

För att identifiera om barn födda med gastroschis lider av psykisk ohälsa kommer de även att göra en enkät vid namn SDQ-The Strengths and Difficulties Questionnaire. Denna enkät används för att identifiera barn med psykisk ohälsa. Vi kommer även här undersöka om det finns en koppling mellan psykisk ohälsa och de kliniska parametrarna under det första levnadsåret.

Detta är uppdelat i två arbeten som är del i en avhandling.

Arbete PedsQL: Retrospektiv journalgenomgång av de kliniska parametrarna för barn i 2-18 års ålder födda med gastroschis samt tillämpning av den svenska PedsQL Gastro Intestinal Symptom Module på denna grupp. Detta för att undersöka barnens livskvalité och om det finns samband mellan de kliniska parametrarna under det första året och barnens livskvalité.

Arbete SDQ: Tillämpning av SDQ på barn i 2-18 års ålder födda med gastroschis. Detta för att belysa om det i denna grupp finns en psykisk ohälsa jämfört med normalbefolkning och om detta kan kopplas till de kliniska parametrar.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. 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* 2019; Aug 16.
2. Jönsson L, Dellenmark-Blom M, Enoksson O, Friberg LG, Gatzinsky V, Sandin A, et al. Long-Term Effectiveness of Antireflux Surgery in Esophageal Atresia Patients. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29:521-7.
 3. Dellenmark-Blom M, Sjöström S, Abrahamsson K, Holmdahl G. Health-related quality of life among children, adolescents, and adults with bladder exstrophy-epispaídas complex: a systematic review of the literature and recommendations for future research. *Qual Life Res*. 2019; 28: 1389-1412.
 4. Dellenmark-Blom, Chaplin JE, Quitmann J, Jönsson L, Gatzinsky V, Dingemann J, Abrahamsson K. The prevalence and role of coping in nutritional intake situations of children born with esophageal atresia: a condition-specific approach. *Dis Esophagus*. 2019; 1; 32(7).
 5. Witt S, Dellenmark-Blom M (joint first), Flieder S, Dingemann J, Abrahamsson K, Jönsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Ure BM, Dingemann C, Bullinger M, Quitmann J. Health-related quality of life experiences in children and adolescents born with esophageal atresia- a Swedish-German focus group study. *Child Care Health Dev*. 2019; 45: 79-88.
 6. Vu Minh Arnell M, Abrahamsson K. Urinary continence appears to enhance social participation and intimate relations in adolescents with myelomeningocele. *J of Pediatr Urol*. 2019; 15: 33.
 7. Flieder S, Dellenmark-Blom M, Witt S, Dingemann C, Quitmann JH, Jönsson J, Gatzinsky V, Chaplin JE, Gomez-Dammeier B, Bullinger M, Ure BM, Abrahamsson K, Dingemann J. Generic health-related quality of life after repair of esophageal atresia and its determinants within a German Swedish cohort. *Eur J Pediatr Surg*. 2019; 29: 75-84.

Pågående doktorandprojekt

Magdalena Vu Minh Arnell. Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck – livssituation, kontinens och hälsorelaterad livskvalitet.

Anders Sandin. Long-gap esofagusatresi; kliniska och experimentella studier. Biträdande handledare: Ulla Sillén, Inst. för kliniska vetenskaper, Linus Jönsson Inst för kliniska vetenskaper och Eva Jennische, Inst. för histologi, båda vid GU.

Sofie Örnö Ax. Tillväxt, mat/måltidssvårigheter och livskvalitet hos esofagusatresiöverlevare under barn- och adolescens.

Matilda Bräutigam. Diagnos och uppföljning av barn med Gastroschisis. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky och Michaela Dellenmark Blom.

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 borga 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 i Turkiet, USA, Spanien, Storbritannien, Nederländerna, Ungern och Kina. Detta 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 2019, har vi i det svensk-tyska projektet fördjupat kunskapen om vilka faktorer som påverkar HRQOL hos barn och ungdomar födda med EA. Vi har exempelvis kunnat se att utfallet i diagnos-relaterad HRQOL bestäms utav både medfödda, kirurgiska och psykosociala faktorer. Ett viktigt HRQOL område för dessa barn utgörs av mat- och måltidssituationer. Riskfaktorer för låg HRQOL i mat- och måltidssituationer i åldern 2-7 år var att genomgått en gastrostomioperation. Riskfaktorerna i åldern 8-17 år var att barnet genomgått en fördröjd anastomos eller vävnadsersättning, var född prematurt samt att barnet behövt 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, där jag är bitr. handledare, 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 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.

Under 2019 publicerade jag med barnurologiska teamet en systematisk litteraturoversikt om 21 studier om HRQOL hos individer födda med blåsexstrofi epispadi-komplexet, samt en metaanalys. Här påvisade vi ett forskningsområde med flera förbättringsmöjligheter. I ett annat projekt deltog jag som biträdande handledare och i detta 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. Under 2019 färdigställdes manuskriptet baserat på data från fyra standardiserade fokusgrupper med 19 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 en tillfälle och kunna optimeras med en god vård.

Summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. 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.* 2019 Nov 18.
2. Dellenmark-Blom M, Chaplin JE, Quitmann JH, Jönsson L, Gatzinsky V, Dingemann J, Abrahamsson K. The prevalence and role of coping strategies in the nutritional intake of children born with esophageal atresia: a condition-specific approach. *Dis Esophagus.* 2019 Jul 1;32(7).

3. Dellenmark-Blom M, Quitmann J, Dingemann J, Witt S, Ure BM, Bullinger M, Jönsson L, Gatzinsky V, Dingemann C. 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.* 2019 Jul 25.
4. Jönsson L, Dellenmark-Blom M, Enoksson O, Friberg LG, Gatzinsky V, Sandin A, Abrahamsson K. Long-Term Effectiveness of Antireflux Surgery in Esophageal Atresia Patients. *Eur J Pediatr Surg.* 2019 Dec;29(6):521-527.
5. Witt S, Bloemeke J, Bullinger M, Dingemann J, Dellenmark-Blom M, Quitmann J. Agreement between mothers', fathers', and children's' ratings on health-related quality of life in children born with esophageal atresia - a German cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2019 Sep 11;19(1):330.
6. Dellenmark-Blom M, Sjöström S, Abrahamsson K, Holmdahl G. Health-related quality of life among children, adolescents, and adults with bladder exstrophy-epispadias complex: a systematic review of the literature and recommendations for future research. *Qual Life Res.* 2019 Jun;28(6):1389-1412.

Disputationer

Josefin Nordenström. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn. Huvudhandledare Sofia Sjöström. Biträdande handledare; Michaela Dellenmark-Blom, Ulla Sillén.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

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.

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

Gundela Holmdahl
gundela.holmdahl@vgregion.se

Medarbetare

Marie Andersson
Sofia Sjöström
Monika Doroszkiewitz
Agneta Nordenskjöld
Lisa Örtqvist
Annika Reims
Elisabet Bergenmar
Majlis Tengskog

Långtidsuppföljningar av barn med hypospadi och andra genitala missbildningar/DSD

Long-term follow-up of children with genital malformations/DSD

Sammanfattning

Projekt angående långtidsuppföljning hypospadi

Hypospadi innebär en underutveckling av penis undersida med kort urinrör, krökt och ofta liten penis (drabbar 1:125 pojkar). Orsaken till hypospadi är inte fullt känd, men kan kopplas till kända mutationer associerade till DSD, till tillväxthämning och till olika medellinjesdefekter. De kirurgiska metoderna för rekonstruktion är många och tidpunkt för operation har varierat. Att kirurgin sker i småbarnsåren har ifrågasatts p g a den höga komplikationsfrekvensen, vilka också ses sent i livet. Strikturer, fistlar och fula ärr är vanligt. Ämnet har också diskuterats etiskt där både FN, EU och människorättsorganisationen Amnesty ifrågasätter all kirurgi genitalt utan informerat samtycke. Långtidsuppföljningar är därför efterfrågade.

I ett pågående doktorandprojekt (Marie Andersson) har vi i ett första arbete prospektivt följt 40 pojkar opererade för distal hypospadi till adolescens med urodynamik, kroppsundersökning och enkät (Andersson et al 2015). Det andra arbetet utgör en del av och är resultat av ett forskningssamarbete med Stockholm där vuxna med hypospadi har efterundersökts (Örtqvist et al 2016). Samarbetet har också resulterat i en avhandling (Long-term perspectives on hypospadias, 2016, Lisa Örtqvist) där fyra arbeten är publicerade. I de två sista arbetena i Marie Anderssons avhandling, har pojkar opererade för allvarlig grad (proximal) av hypospadi följts prospektivt och undersökts i adolescensen som ovan och patienterna har besvarat en webbaserad enkät. Manuskript är inskickade till J Urol (“Urological outcome in adolescents after surgery for proximal hypospadias in childhood – a comparison of three surgical methods” och “Psychosocial and sexual outcome in adolescents after surgery for proximal hypospadias in childhood”).

Projekt angående DSD

Att födas med oklart kön, det vill säga att det inte går att bedöma om det nyfödda barnet är en flicka eller pojke, innebär en krissituation för föräldrarna och har för barnet livslånga konsekvenser. Göteborg har ett välfungerande multidisciplinärt DSD (Disorders of Sexual Development) team för ett adekvat omhändertagande av patienten och familjen. Långtidsuppföljningar av barnen är efterfrågade för att fylla kunskapsluckor angående medicinsk utredning, kirurgi och behov av psykologiska insatser. 2010 startades en nationell prospektiv studie, som utgår från de fyra DSD teamen i Sverige. Där erbjuds samtliga barn födda med oklart kön (c:a 15 födda per år i Sverige) och deras familjer att delta. Vi använder ett

strukturerat utrednings- och uppföljningsprogram med medicinska, kirurgiska och psykologiska kontroller upp till och med 15 års ålder. Vi har nu inkluderat 30 barn i Göteborgsdelen och kommer att starta sammanställningen av de första resultaten.

Vetenskaplig rapport

Publikationer

1. Dellenmark-Blom M, Sjostrom S, Abrahamsson K, Holmdahl G. Health-related quality of life among children, adolescents, and adults with bladder exstrophy-epispadias complex: a systematic review of the literature and recommendations for future research. *Qual Life Res.* 2019;28(6):1389-412.
2. Lundin J, Markljung E, Baranowska Korberg I, Hofmeister W, Cao J, Nilsson D, et al. Further support linking the 22q11.2 microduplication to an increased risk of bladder exstrophy and highlighting LZTR1 as a candidate gene. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(6):e666.
3. Ortqvist L, Engberg H, Strandqvist A, Nordenstrom A, Holmdahl G, Nordenskjold A, et al. Psychiatric symptoms in men with hypospadias - preliminary results of a cross-sectional cohort study. *Acta Paediatr.* 2019;108(6):1156-62.
4. Wolffenbuttel KP, Holmdahl G. Perineal hypospadias repair with preservation of a coincidental vagina or perineal utricle in boys with disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2019;15(6):626 e1- e5.

Huvudman

Sofia Sjöström
sofia.sjostrom@vgregion.se

Medarbetare

Josefin Nordenström
Gundela Holmdahl
Michaela Dellenmark Blom
Kate Abrahamsson
Jakob Bäckstrand
Marie Andersson
Sara Persson
Per Brandström
Sverker Hansson
Eira Stokland
Lena Karlsson
Tina Linnér
Cathrine Gatzinsky
Staffan Redfors
Helena Borg
Charlotte Arfvidsson
Ulla Sillén

Finansiärer

ALF
Frimurare
Barnhusdirektionen
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond

Projektbeskrivningar vesicouretral reflux

Vesicouretral reflux innebär backflöde av urin från urinblåsa via urinledaren till njuren och 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 den pediatriiska populationen med prevalens omvänt proportionerlig mot åldern eftersom den växer bort hos flertalet, framförallt vid lindrig grad av reflux. Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn har ansetts särskilt utmanande då de har hög frekvens njurskador, både medfödd dysplasi och som förvärvade ärr efter pyelonefriter. De har dessutom en stor benägenhet att utveckla blåsdysfunktion vilket medför risk för ytterligare infektioner. De har mindre chans till spontant tillfrisknande jämfört övriga refluxpatienter och har därför i högre utsträckning blivit föremål för medicinsk behandling samt kirurgisk intervention.

Pediatriiskt 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, en randomiserad kontrollerad nationell multicenterstudie som initierats och drivits med studieledning från Göteborg har resulterat i fyra publikationer och en avhandling 'The Swedish Infant High-grade Reflux Trial and a Focus group study of parents experiences'. Studien inkluderade 77 spädbarn med höggradig reflux (grad 4-5) mellan år 2004-2014. Forskningspersonerna randomiserades 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 varogynnsamma 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 populationen i spädbarnsrefluxstudien planeras nu i prospektiv tvärsnittsstudie 5-10 år efter inklusion i ursprunglig studie. Ansökan till EPN är godkänd för att erbjuda strukturerad uppföljning till samtliga deltagare i ursprunglig studie med ny värdering av blåsfunktion (ureterapeutisk bedömning samt flöde och resurinbestämning), njurfunktion (GFR och gammakamera), förekomst av urinvägsinfektioner (journalgenomgång) och antibiotikaresistens (urinprov, odling). Vi avser även kartlägga om tidig endoskopisk behandling har för- eller nackdelar (komplikationer) i det längre perspektivet då man jämför behandlingsgrupperna (urljud urinvägar samt journalgenomgång). Studieleidningsgruppen utgår från DSBUS och har samarbete med pediatrika enheter i hela landet. Inklusion och datainsamling kommer att påbörjas under 2020.

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. Semistrukturerade intervjuer har utförts i fyra fokusgrupper med deltagande föräldrar 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 ingående data analyserats, riskfaktorer identifierats med uni och multivariabla analyser och statistiskt validerat ett scoringsystem med 0-14 poäng för bedömning av sannolikhet för spontant refluxförsvinnande kontra kvarstående reflux. 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 mer aktiv kirurgisk behandling med endoskopisk injektionsbehandling eller öppen antirefluxkirurgi. Manuskript från studien inskickat till tidskrift för granskning.

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 urin- vägar och njurfunktionsnedsättning. Många har medfödd njurdysplasi, men pojkarna har också en risk att utveckla förvärvad njurskada och njursvikt under sin livstid. Riskfaktorer som potentiellt kan vara behandlingsbara är vesicouretral reflux och blåsdysfunktion. Det är klart bevisat 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 urin-mängder. Polyuri i kombination med blåsdysfunktion samvarierar ofta med njurfunktionsförsämring, där aktiv blåsbehandling rekommenderas. Det finns dock inga studier som bekräftar nyttan av detta, 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 utvecklingen av njur- och blåsfunktion genom aktiv behandling i form av dränering av blåsan med RIK (ren intermittent kateterisering) och/eller nattdränage. En retrospektiv studie har påbörjats med patienter identifierade med ICD-kod uretravalvel som följts enligt strukturerat kliniskt uppföljningsprogram sedan 2005. Detta program inkluderar ultraljud urinvägar, nuklearmedicinska undersökningar, 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 att ställa diagnos och följa behandling vid funktionella tarmtömningsproblem. Vi behöver dessutom med säker diagnostik 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.

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 avsende 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?

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. Under uppväxten besvaras validerade enkäter om toalettvanor, tarm- och blåsfunktion och en 3 dagars avföringsdagbok ifylls. 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. Abdominell 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

Vetenskaplig rapport

Publikationer

1. Dellenmark-Blom M, Sjöström S, Abrahamsson K, Holmdahl G. Health-related quality of life among children, adolescents, and adults with bladder exstrophy-epispadias complex: a systematic review of the literature and recommendations for future research. *Qual Life Res.* 2019;28(6):1389-412.
2. Sjöström S, Ekdahl H, Abrahamsson K, Sillen 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.* 2019;00:1.

Disputationer

Josefin Nordenström, med avhandling "The Swedish Infant High-grade Reflux Trial - and a Focus group study of parents' experiences", disputation 12 december 2019.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Josefin Nordenström, Projekt Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn. Biträdande handledare; översjuksköterska, Michaela Dellenmark Blom samt professor Ulla Sillén.

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

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 barn-

hälsovård, 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 effektivisera 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 originalartiklar

1. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Holmgren A, Gellander L, Nierop AFM. A new Swedish reference for total and prepubertal height. *Acta Paediatr.* 2019 Dec 7.
2. Andersson-Hall UK, Jarvinen EAJ, Bosaeus MH, Gustavsson CE, Harsmar EJ, Niklasson CA, Albertsson-Wikland K, Holmang A. Maternal obesity and gestational diabetes mellitus affect body composition through infancy: the PONCH study. *Pediatr Res.* 2019;85(3):369-77.
3. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kristrom B, Halldin M, Gustafsson J, Nilsson NO, Dahlgren J. GH Dose Reduction Maintains Normal Prepubertal Height Velocity After Initial Catch-Up Growth in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):835-44.
4. Holmgren A, Niklasson A, Aronson AS, Sjöberg A, Lissner L, Albertsson-Wikland K. Nordic populations are still getting taller - secular changes in height from the 20th to 21st century. *Acta Paediatr.* 2019;108(7):1311-20.
5. Petraitiene I, Valuniene M, Albertsson-Wikland K, Verkauskiene R. Adrenal Function in Adolescence is Related to Intrauterine and Postnatal Growth. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(5).
6. Petraitiene I, Valuniene M, Jariene K, Seibokaite A, Albertsson-Wikland K, Verkauskiene R. Sex Hormones, Gonad Size, and Metabolic Profile in Adolescent Girls Born Small for Gestational Age with Catch-up Growth. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019 Nov 7.
7. Pivodic A, Hard AL, Lofqvist C, Smith LEH, Wu C, Brunder MC, Lagreze WA, Stahl A, Holmstrom G, Albertsson-Wikland K, et al. Individual Risk Prediction for Sight-Threatening Retinopathy of Prematurity Using Birth Characteristics. *JAMA Ophthalmol.* 2019:1-9.

Disputationer

Anders Tidblad: Short and Long-term Safety of Childhood Growth Hormone Treatment Huvudhandledare: professor Lars Sävendahl; KI; övriga biträdande handledare: professor Matteo Bontai, docent Klas Ekström, KI; docent Helle Kieler, KI.

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 symtom 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. McCreary D, Omoyinmi E, Hong Y, Mulhern C, Papadopoulou C, Casimir M, et al. Development and Validation of a Targeted Next-Generation Sequencing Gene Panel for Children With Neuroinflammation. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1914274.
2. Rydenman K, Berg S, Karlsson-Bengtsson A, Fasth A, Wekell P. PFAPA syndrome - An important differential diagnosis in children with recurrent fever. *Läkartidningen*. 2019;116.
3. Sparud-Lundin C, Berg S, Fasth A, Karlsson A, Wekell P. From uncertainty to gradually managing and awaiting recovery of a periodic condition- a qualitative study of parents experiences of PFAPA syndrome. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):99.

Huvudman

Jovanna Dahlgren
jovanna.dahlgren@gu.se

Medarbetare

Kerstin Allvin
Gerd Almqvist-Tangen
Marita Andersson-Grönlund
Carina Ankarberg-Lindgren
Anna Björk
Katarina Boustedt
Maria Dellenmark-Blom
Ralph Decker
Karin Fast
Hans Fors
Eva Gronowitz
Kajsa Järvholm
Ann-Katrine Karlsson
Emma Kjellberg
Kjersti Kvernebo
Sunnergren
Lovisa Lovmar
Helena Ly
Torsten Olbers
Josefine Roswall
Lovisa Sjögren
Eira Stokland
Elisabet Wentz

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
IngaBritt och
Arne Lundbergs
Forskningsstiftelse
Knut och Alice
Wallenbergs Stiftelse
Vetenskapsrådet

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

Sammanfattning

Globalt över världen fortsätter barnfetman att öka till nivåer som påminner om epidemi med 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 4-6% barnfetma alldeles för höga med stora samhälls-ekonomiska 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 i förpuberteten kan finna flera av symptomen på metabola syndromet. Det är inte bara ungdomar med högst BMI som drabbas av metabola syndromet innan puberteten, 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. I dessa publicerade studier ser vi att förskolebarn har också tidiga tecken på metabola syndromet såsom låga HDL-kolesterol och höga blodsocker vid oral sockerbelastning. Under 2016 gjorde vi på DSBUS helkropp-MR på ett 80-tal förskolebarn där våra kollegor i Uppsala eftergranskat resultaten. Vi kunde visa att det redan i denna unga åldern fanns ett starkt samband mellan subkutant bukfett och höga insulinivåer medan visceralt bukfett var mer associerat till höga blodfetter. När brunt fett aktivitet studerades fann man en positiv korrelation till muskelmassa samt till det spännande hormonet osteocalcin (producerat i skelett men med bland annat effekter på insulinkänslighet).

I samarbete med våra Hallandskollegor fortsätter vi studera den tidiga nutritionens betydelse för tillväxt och fetmautveckling respektive metabola syndromet. Vi har under året publicerat data om samband mellan essentiella fettsyror i omega 6 och omega 9 kaskaden och tidig tillväxt. Födelsestorlek 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 leptin och

högre nivåer av adiponektin 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. Vår opublicerade preliminära data talar för att detta medieras via påverkan på bakteriesammansättningar i tarmen, men experimentella studier behövs för att styrka kausalsambandet. Tumregeln är ju annars att det gäller att tidigt i livet göda de goda bakterierna!

II. 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 visar att så mycket som 30% av svårt obesa barn har positiv screening för antingen ADHD eller autism. I samarbete med Elisabeth Wentz har vi screenat för neuropsykiatri men nu på mindre kliniker och mottagningar i regionen. Våra höga siffror på samband mellan barnfetma och neuropsykiatri har nu även kunnat konfirmera med Hallandsdata. Att diagnosticera och behandla ADHD med centralstimulantia leder i flertalet fall till samtidig viktnedgång, troligen via ökning av tidigare låga dopaminnivåer i centrala nervsystemet. 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 hos dessa barn specifika sk fenotyper av obesa barn med stark ärftlighet för fetma, kardiovaskulär sjukdom och neuropsykiatriska funktionshinder.

Vidare har vi funnit att en stor andel föräldrar har tydliga symptom på ADHD och det är dessa vi i stor utsträckning bör jobba med för att behandla barnfetman. 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. I samarbete med Maria Dellenmark-Blom och innovationskontoret har pedagogiska barnsagor tagits fram som vänder sig till de minsta barnen som brottas med fetma.

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 barnåren fortsätter behålla viktnedgången tio år efter operation och jämfört med icke-opererade har de en positiv social situation med partnerförhållande, genomgången skola och många är i 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 Järholm. Doktoranderna Anna Björk och Karin Fast studerar vidare effekten av viktnedgång hos ett stort antal barn som behandlats med central-stimulantia och ser om vissa viktgrupper har större och bestående viktnedgång. Vår förhoppning är att man från flera inblandade vårdgivare ser vinsten av att starta behandling med centralstimulantia tidigare under skolåren hos barn med fetma som ha en komorbiditet med neuropsykiatri.

III. 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 barn vid underhållsfasen av tillväxthormonbehandling randomiserats till halverad dos till pubertetsstart. Som en fortsättning på sitt avhandlingsarbete har Ralph Decker under året publicerat data som visar på effekterna av en sänkt dos i underhållsfasen, under förutsättning att man initialt behandlat med individualiserad dos baserat

på prediktion. 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. Vi har två år i rad publicerat data från barn med Silver-Russell syndrom, där alla patienterna har en god tillväxtrespons av hormonbehandling fram till puberteten 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 förpuberteten produceras i så höga nivåer att skelettåldern accelererar och slutlängd uppnås tidigt.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Kjellberg E, Roswall J, Bergman S, Almquist-Tangen G, Alm B, Dahlgren J. Longitudinal birth cohort study found that a significant proportion of children had abnormal metabolic profiles and insulin resistance at 6 years of age. *Acta Paediatr.* 2019 Mar;108(3):486-492.
2. Lindholm A, Roswall J, Alm B, Almquist-Tangen G, Bremander A, Dahlgren J, Staland-Nyman C, Bergman S. Body mass index classification misses to identify children with an elevated waist-to-height ratio at 5 years of age. *Pediatr Res.* 2019 Jan;85(1):30-35.
3. Kvernebo Sunnergren K, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Adrenal and Gonadal Activity, Androgen Concentrations, and Adult Height Outcomes in Boys With Silver-Russell Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Dec 10;10:829.
4. Wentz E, Björk A, Dahlgren J. Is There An Overlap Between Eating Disorders and Neurodevelopmental Disorders in Children with Obesity? *Nutrients.* 2019 Oct 17;11(10). pii: E2496.
5. Henfridsson P, Laurenius A, Wallengren O, Beamish AJ, Dahlgren J, et al. Micronutrient intake and biochemistry in adolescents adherent or nonadherent to supplements 5 years after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Sep;15(9):1494-1502.
6. 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.* Epub 2019 Jul 23.
7. Svedlund A, Hallböök T, Magnusson P, Dahlgren J, Swolin-Eide D. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 Jul;23(4):629-638.
8. Kjellberg E, Roswall J, Andersson J, Bergman S, Karlsson AK, Svensson PA, Kullberg J, Dahlgren J. Metabolic Risk Factors Associated with Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue in a Sex-Specific Manner in Seven-Year-Olds. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Jun;27(6):982-988.
9. 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.* 2019 Apr 18:1-7.
10. Andersson J, Roswall J, Kjellberg E, Ahlström H, Dahlgren J, Kullberg J. MRI estimates of brown adipose tissue in children - Associations to adiposity, osteocalcin, and thigh muscle volume. *Magn Reson Imaging.* 2019 May;58:135-142.
11. Almquist-Tangen G, Bergman S, Dahlgren J, Lindholm A, Roswall J, Alm B. Consuming milk cereal drinks at one year of age was associated with a twofold risk of being overweight at the age of five. *Acta Paediatr.* 2019 Jun;108(6):1115-1121.
12. Henfridsson P, Laurenius A, Wallengren O, Gronowitz E, Dahlgren J, et al. Five-year changes in dietary intake and body composition in adolescents with severe obesity undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Jan;15(1):51-58.
13. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kriström B, Halldin M, Gustafsson J, Nilsson NÖ, Dahlgren J. GH Dose Reduction Maintains Normal Prepubertal Height Velocity After Initial Catch-Up Growth in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar 1;104(3):835-844.
14. Lindholm A, Bergman S, Alm B, Almquist-Tangen G, Dahlgren J, Roswall J. Infant body mass index growth patterns predicted overweight at five years, waist-to-height ratio did not add to this predictivity. *Acta Paediatr.* 2019 May;108(5):945-953.
15. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Mårild S, Dahlgren J, Magnusson P, Swolin-Eide D. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin.

Acta Paediatr. 2019 Mar;108(3):502-513.

16. Holmberg C, Berg C, Dahlgren J, Lissner L, Chaplin JE. Health literacy in a complex digital media landscape: Pediatric obesity patients' experiences with online weight, food, and health information. Health Informatics J. 2019 Dec;25(4):1343-1357.

Disputationer

Emma Kjellberg 8 mars 2019. Barnfetma och metabola syndromet hos förskolebarn. Bihandledare: professor Stefan Bergman, Institutionen för allmänmedicin samt Med Dr Josefine Roswall, båda GU.

Katarina Boustedt 21 november 2019. Faktorer som påverkar den orala biofilmens sammansättning och dess förhållande till karies hos små barn. Bihandledare: professor Svante Twetman, Köpenhamns Universitet samt Med Dr Josefine Roswall, GU.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Kjersti Kvernebo Sunnergren: Intrauterina och perinatale faktorer, könssteroider och tillväxt hos pojkar. Bihandledare: Med Dr Carina Ankarberg-Lindgren, GU och docent Karin Åkesson, Linköpings Universitet. Gjort halvtidskontroll februari 2019.

Karin Fast: Samband mellan fetma och symptom på ADHD respektive autism hos halländska barn. Bihandledare: professor Stefan Bergman, Institutionen för allmänmedicin, och Elisabet Wentz, professor vid Institutionen för Neurovetenskap och fysiologi.

Anna Björk. Childhood obesity and neurodevelopmental problems. Bihandledare: postdoc Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, professor Elisabet Wentz, GU.

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.

Helena Ly: Optimizing GH treatment in clinical settings. Bihandledare: Med Dr Hans Fors, GU.

Bihandledare

Andrew Beamish: Adolescent bariatric surgery. Huvudhandledare professor Torsten Olbers, Linköpings Universitet

Huvudman

Olov Ekwall
olov.ekwall@gu.se

Medarbetare

Judith Gudmundsdóttir
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
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 originalartiklar

1. Eriksson D, Bacchetta R, Gunnarsson HI, Chan A, Barzaghi F, Ehl S, Hallgren Å, van Gool F, Sardh F, Lundqvist C, Laakso SM, Rönnblom A, Ekwall O, Mäkitie O, Bensing S, Husebye ES, Anderson M, Kämpe O, Landegren N. The autoimmune targets in IPEX are dominated by gut epithelial proteins. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):327-330.e8.
2. Bergström B, Lundqvist C, Vasileiadis GK, Carlsten H, Ekwall O, Ekwall AH. The Rheumatoid Arthritis Risk Gene AIRE Is Induced by Cytokines in Fibroblast-Like Synoviocytes and Augments the Pro-inflammatory Response. *Front Immunol*. 2019 Jun 18;10:1384.
3. Lundqvist C, Camponeschi A, Visentini M, Telemo E, Ekwall O, Mårtensson IL. Switched CD21-/low B cells with an antigen-presenting phenotype in the infant thymus. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Apr;143(4):1616-1620.e7.
4. Lloyd KA, Wigerblad G, Sahlström P, Garimella MG, Chemin K, Steen J, Titcombe PJ, Marklein B, Zhou D, Stålesen R, Ossipova E, Lundqvist C, Ekwall O, et al. Differential ACPA Binding to Nuclear Antigens Reveals a PAD-Independent Pathway and a Distinct Subset of Acetylation Cross-Reactive Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2019 Jan 4;9:3033.

Disputationer

Christina Lundqvist, 14 maj 2019. Thymic Studies; Investigations into the effects of childhood thymectomy, and characterization of thymic B cells and Hassall's corpuscles. Huvudhandledare: Olov Ekwall, Biträdande handledare: Esbjörn Telemo och Martin Berglund.

Pågående doktorandprojekt

Jenny Lingman-Framme. Thymusdysfunktion vid 22q11-deletionssyndromet. Huvudhandledare: Olov Ekwall, Biträdande handledare: Anders Fasth och Sólveig Óskarsdóttir.

Vanja Lundberg. Funktionella studier av tymusexosomer. Huvudhandledare: Esbjörn Telemo, Inst. för medicin, GU. Bihandledare: Olov Ekwall och Susanne Lindgren.

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 pato- genes. 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 auto-inflammatoriska 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)

Syftet är att förhindra funktionsnedsättning, annan skada och ge barnen möjlighet att som vuxna delta fullt i samhället. Epidemiologisk forskning ger för barn med JIA kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer, prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. En svensk och en nordisk populationsbaserad kohort som bägge är följda under längre tid än 18 år ger möjlighet till forskning om prognos, prognosmarkörer, klassificering, komplikationer som överdödlighet i hjärtkärlsjukdom och diabetes. För en svensk populationsbaserad studie har 18-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 Mia Gleerup-Bonde disputerat med data från 18-årsuppföljningen. 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.

Ett svenskt doktorandprojekt (M.E) handlar om psoriasisartrit hos barn och ungdomar. Vidare ingår ytterligare tre doktorandprojekt: ett norskt om smärta och fatigue och dessa symptoms prognostiska värde med planerad disputation 2020, ett annat om inflammatorisk ögonsjukdom som komplikation till JIA 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. (K.R är idoktorand i denna del. 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. En forskning som har gett/ger oväntad insikt om immunsystemets normala funktion med tillämpningar inom de stora folksjukdomars etiologi och ny farmakologisk terapi. 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 2019 har de första prekliniska studierna påbörjats i samarbete med Ulm, Tyskland och Costa Rica. Ansökan till myndigheter för de första kliniska studierna pågår. Ett projekt om neutrofilfunktion vid Shwachmanns syndrom har påbörjats under gångna året.

Se också Olov Ekwalls rapport om thymus roll och Sólveig Óskarsdóttirs rapport om 22q11-syndromet. Projektområdena har också lett till flera undervisningstillfällen för framför allt läkare på olika nivåer. Den pedagogiska metoden bakom dessa tillfällen har presenterats i två vetenskapliga artiklar med PW som senior författare.

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 originalartiklar

1. Wekell P, Hertting O, Holmgren D, Fasth A. Fifteen-minute consultation: Recognising primary immune deficiencies in children Arch Dis Child Educ Pract 2019;104:235–243.
2. Johnson M, Elisabeth Fernell E, Preda J, Wallin L, Fasth A, Gillberg C, Gillberg Ch. Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) in 23 Swedish children and adolescents. Lancet Child

Adolesc Health 2019;3:175-180

3. Ferrua F, Galimberti S, Courteille V,, Fasth A, et al. on behalf of SCETIDE, PIDTC, EBMT & ESID. IEWP. Haematopoietic stem cell transplantation for CD40 ligand deficiency: results from an EBMT/ESID-IEWP-SCETIDE-PIDTC Study J Allergy Clin Immunol 2019; 143:2238-2253.
4. Glerup M, Rypdal V, Arnstad E, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, Rygg M, MD, Toftedal P, Nielsen S, Fasth A, Berntson L, Nordal E, Herlin T, for the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: 18 years of follow-up in the population-based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Feb 14.
5. Sparud Lundin C, Berg S, Fasth A, Karlsson A, Wekell P. From uncertainty to gradually managing and awaiting recovery of a periodic condition a qualitative study of parents' experiences of PFAPA syndrome. BMC Pediatrics 2019;19:99.
6. Rydenman K, Berg S, Olsson M, Karlsson-Bengtsson A, Fasth A, Wekell P. Periodisk feber, aftös stomatit, faryngit och cervikal adenit (PFAPA) syndrom – en viktig differentialdiagnos hos barn med återkommande feberepisoder. Läkartidningen 2019;116:FP9U.
7. Nordal E, Rypdal V, Dalen Arnstad E, Aalto K, Berntson L, Ekelund M, Fasth A, Glerup M, Herlin T, Nielsen S, Peltoniemi S, Zak M, Songstad NT, and Rygg M for the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Participation in school and physical education in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term follow-up study. Ped Rheum 2019;17:44.
8. Dalen Arnstad E, Rypdal V, Peltoniemi S, Herlin T, Berntson L, Fasth A, Nielsen S, Glerup M, Ekelund M, Zak M, Aalto K, Nordal E, Romundstad PR, Rygg M on behalf of the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Early self-reported pain in juvenile idiopathic arthritis (JIA) is related to long-term outcome. results from the nordic JIA cohort study. Arthrit Res Care 2019; 71:961-969.
9. Per Wekell P, Hertting O, Holmgren D, Fasth A. An overview of how on call consultant paediatricians can recognise and manage severe primary immunodeficiencies. Acta Paediat 2019;108:2175–2185.
10. Glerup M, Thiel S, Rypdal V, Dalen Arnstad E, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, Rygg M, Nielsen S, Fasth A, Berntson L, Nordal E, Herlin T for the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Complement lectin pathway protein levels reflect disease activity in juvenile idiopathic arthritis (JIA): A longitudinal study of the Nordic JIA cohort. Ped Rheum 2019; 17:63.
11. Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K,, Fasth A, et al. Long-term outcomes in juvenile idiopathic arthritis: 18 years of follow-up in the population-based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019, 21:270.
12. Rypdal V, Guzman J, Henrey A, Loughin T, Glerup M, Dalen Arnstad E, Aalto K, Rygg M, Nielsen S, Herlin T, Fasth A, Berntson L, Rypdal M, Nordal E. Validation of prediction models of severe disease course and non-achievement of remission in Juvenile Idiopathic Arthritis. Part 1: Results of the Canadian model in the Nordic cohort. Arthritis Res Ther. 2019 Dec 5;21:270.
13. Taha R, Papadopoulou M, Zetterberg M, Oskarsdottir S, Grönlund MA. Visual Function And Quality Of Life In A Cohort Of Swedish Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. Clin Ophthalmol. 2019 Oct 24;13:2081-2091.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Karin Rydenman (Bihandledare Per Wekell, Stefan Berg)

Bihandledare

Maria Ekelund (Huvudhandledare Lillemor Berntson)

Jenny Lingman-Framme (Huvudhandledare Olov Ekwall)

Elke Schubert Hjalmarsson (Huvudhandledare Mari Lundgren)

Doktorander i det nordiska projektet

Mia Bonde Glerup, Aarhus universitet, Aarhus (disputerad hösten 2019)

Ellen Dalen Arnstad, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim Veronika Gjertsen Rypdal, Norges arktiske universitet, Tromsø

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

I. 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.

II. Cellförlust vid diabetesdebut, Cell-Diab

Vi har undersökt cellförlust i pankreas i samband med diabetesdebut hos barn. Den klassiska uppfattningen är att en autoimmun process leder till selektiv betacellsförstörelse som successivt leder till total betacellsförlust. Nyare forskning ger oss anledning att ifrågasätta denna teori. Vi har på ett speciallaboratorium utomlands undersökt cellförlustmarkörer i perifert blod hos 20 nyinsjuknade barn 7-18 år med motsvarande andel matchade, friska kontroller. Vi har också studerat perifert blod från 10 barn med kort diabetesduration, 3-6 månader, med motsvarande undersökningsmetod. Parallellt har anamnes tagits via validerade formulär på upplevda mag-tarmsymtom under det senaste halvåret före diabetesdiagnos. Studien som är av pilotkarakter är nu avslutad avseende inklusionsdelen och bearbetning av data pågår.

III. AIDIT

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

IV. 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 submittas inom kort. Påverkan på hjärnans funktion efter DKA i jämförelse med nydebut i typ 1 diabetes utan ketoacidosis kommer studeras prospektivt genom kort- och långtidsuppföljning av bl a hjärnskademarkörer och kognitiva funktioner. Studien förväntas kunna vara av stor betydelse för DKA-behandling i framtiden.

V. Tvärsnittsstudie av unga vuxna kvinnor med Typ 1-diabetes avseende kroppssammansättning och bentäthet samt SweBoneDiab

Syftet var med denna studie att undersöka om unga individer med diabetes typ 1 har en lägre bentäthet än friska kontroller. 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, diabetesduration 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 submittade för publicering. Vi går nu vidare genom att i studien SweBoneDiab undersöka 15-18 åriga flickor och pojkar med minst 8 års diabetesduration 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.

VI. CHIC-D, Studie på kärhälsa hos barn med Typ1-diabetes

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

VII. 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 prepa-

ration kan användas för snabb koncentrationsbestämning och detektion av variationsavvikelse 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 kommer gå vidare med kvalitetssäkringsundersökningar av insulin som förvarats under osäkra förhållanden i länder utan tillgång till kylskåp och tillförlitliga leveransvägar.

VIII. 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 originalartiklar

1. Sumnik Z, Szypowska A, Iotova V, Bratina N, Cherubini V, Forsander G, et al. Persistent heterogeneity in diabetes technology reimbursement for children with type 1 diabetes: The SWEET perspective. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(4):434-43.
2. Korsgren O, Skyler JS, Skog O, Sundberg F, Forsander G, Ludvigsson J. Imagining a better future for all people with type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):623-4.

Pågående doktorandprojekt

Johan Wesäll (DKA-studie)

Ebba Bergdahl (CHIC-D)

Huvudman

Sverker Hansson
sverker.hansson@gu.se

Medarbetare

Eira Stokland
Per Brandström
Rune Sixt
Kerstin Lagerstrand
Sindri Valdimarsson
Yvonne Simrén
Susanne Westphal
Magnus Lindén
Frida Dangardt

Finansiärer

ALF
Frimurare
Barnhusdirektionen
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Stiftelsen Professor Lars-
Erik Gelins Minnesfond
Stiftelsen för njursjuka

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 förstagsångs-UVI, där vi engagerat Sveriges alla barnkliniker, studeras aktuell epidemiologi och resistens samt följsamheten till nationella vårdriktlinjer. I ett samarbete med Universitetet i Lund kommer också genetiska förutsättningar för UVI-symtom och njurskada studeras 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 will explore epidemiology and resistance pattern in UTI and compliance to national guidelines. In collaboration with Lund's University we will 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 originalartiklar

1. Ladfors SW, Lindahl JK, Hansson S, Brandstrom P, Andersson R, Jertborn M, et al. Long-lasting chronic high load carriage of Epstein-Barr virus is more common in young pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol.* 2019 Dec 6.

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) och i familjer där man handdiskar och använder en mer traditionell kosthållning (Hesselmar 2015).

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).

Det fortsatta arbetet med att studera möjliga allergiskyddande faktorer baseras på 8-årsuppföljningen av födelsekohorten ALLERGIFLORA-studien och på tvärsnittsstudien Förekomst av astma och allergi bland skolbarn i Sverige och Polen. I båda dessa studier finns mycket noggranna uppgifter om barnens kosthållning och kostintroduktion, och i ALLERGIFLORA-studien finns immunologiska analyser som kan användas för att värdera allergi respektive immunologisk tolerans. Hur tidig kosthållning och specifika kostmönster hos småbarn påverkar senare allergi och allergiutveckling är den primära frågeställningen i Anna Hicke-Roberts pågående doktorandprojekt.

Astma används som samlingsbegrepp för tillstånd med variabel bronk obstruktion 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 levnads-

åren 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 tre vetenskapliga arbeten publicerats (Hesselmar 2015, Hicke-Roberts 2016, 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. Allergitester 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. Käppi T, Rabe H, Lingblom C, Hesselmar B, Kullberg-Lindh C, Wold AE, et al. High Frequency

of Concomitant Food Allergy Development and Autoantibody Formation in Children Who Have Undergone Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(11):2338-46.

2. Kondori N, Nowrouzian F, Ajdari M, Hesselmar B, Saalman R, Wold AE, et al. Candida species as commensal gut colonizers: A study of 133 longitudinally followed Swedish infants. *Med Mycol*. 2019 Sept 4.

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.

Bihandledare

Annika Ljung, Bondgårdsflorastudien. Prof. Ia Adlerbefth huvudhandledare.

Chaifa Maria Al Tamprouri, BAS/NICE-studierna. Dr Anna Sandin huvudhandledare.

Huvudman

Margaretha Jenholt Nolbris
bill.hesselmar@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 få 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.

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 spädbarnsåldern (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. Robinson PD, Kadar L, Lindblad A, Gustafsson PM. Effect of change of body position in spontaneous sleeping healthy infants on SF6-based multiple breath washout. Eur Respir J. 2019;54(6).

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. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Mårild K, Rasmussen T, et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ*. 2019;364:1231.
2. Lund-Blix NA, Dong F, Mårild K, Seifert J, Baron AE, Waugh KC, et al. Gluten Intake and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes in Children at Increased Risk of the Disease: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care*. 2019;42(5):789-96.
3. Lund-Blix NA, Mårild K, Tapia G, Norris JM, Stene LC, Stordal K. Gluten Intake in Early Childhood and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1299-306.
4. Mårild K, Dong F, Lund-Blix NA, Seifert J, Baron AE, Waugh KC, et al. Gluten Intake and Risk of Celiac Disease: Long-Term Follow-up of an At-Risk Birth Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1307-14.
5. Mårild K, Tapia G, Midttun O, Ueland PM, Magnus MC, Rewers M, et al. Smoking in pregnancy, cord blood cotinine and risk of celiac disease diagnosis in offspring. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(7):637-49.
6. Tapia G, Mårild K, Dahl SR, Lund-Blix NA, Viken MK, Lie BA, et al. Maternal and Newborn Vitamin D-Binding Protein, Vitamin D Levels, Vitamin D Receptor Genotype, and Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(4):553-9.
7. Tapia G, Mortimer G, Ye J, Gillard BT, Chipper-Keating S, Mårild K, et al. Maternal microchimerism in cord blood and risk of childhood-onset type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(6):728-35.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

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 kommunledningar, 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. Under 2019 kommer denna studie att publiceras.

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. Bornhorst C, Russo P, Veidebaum T, Tornaritis M, Molnar D, Lissner L, et al. Metabolic status in children and its transitions during childhood and adolescence-the IDEFICS/I.Family study. *Int J Epidemiol.* 2019;48(5):1673-83.
2. Forsell C, Gronowitz E, Larsson Y, Kjellberg BM, Friberg P, Mårild S. Four-year outcome of randomly assigned lifestyle treatments in primary care of children with obesity. *Acta Paediatr.* 2019;108(4):718-24.
3. Iguacel I, Michels N, Ahrens W, Bammann K, Eiben G, Fernandez-Alvira JM, et al. Reply to the letter to the editor: "Socioeconomic status and childhood metabolic syndrome". *Int J Cardiol.* 2019;283:190-1.
4. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Mårild S, Dahlgren J, et al. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin. *Acta Paediatr.* 2019;108(3):502-13.

Doktorander

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 barn

Barn som levertransplanterats har en ökad risk att utveckla olika immunregulatoriska tillstånd så som olika former av födoämnesallergi (t.ex. eosinofil esofagit), autoimmun hepatit och inflammatorisk tarmsjukdom. I vår kohort av levertransplanterade barn studerar vi förekomsten av immunregulatoriska tillstånd och den bakomliggande felregleringen av immunsystemet. Patienterna följs longitudinellt och 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, Instit. för biomedicin, GU. Barn gastroenterolog Timo Käppi är doktorand i projektet och medverkar främst i dess kliniska del.

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

Barn kan insjukna i flera olika sjukdomstillstånd i mag-tarmkanalen som 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 sjukdomsbild relaterad till immunologiska och mikrobiella mekanismer vid inflammatorisk tarmsjukdom

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

Barn och ungdomar med IBD löper en ökad risk för störd benmineralisering. Detta projekt är en fortsättning på en longitudinell kohortstudie i vilken vi följer patienter som insjuknat med IBD i barn- och ungdomsåren under cirka 8 år. 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.

b) Crohns sjukdom och extraintestinala manifestationer – Orofacial granulomatosis

Hos barn med Crohns sjukdom inriktar vi oss på ett associerat

inflammatoriskt tillstånd i munslemhinnan, orofacial granulomatos (OFG), i syfte att studera den kliniska bilden över tid och bakomliggande immunmekanismer. OFG karakteriseras av svullna läppar och lesioner i munslemhinnan så som sår och förändringar med "kullerstensfenomen". Tillståndet kan uppträda enskilt men är också starkt kopplat till Crohns sjukdom. Projektet genomförs i samarbete med Prof. Bengt Hasséus forskningsgrupp, Kliniken för oral medicin, Odontologen. Ett intressant fynd är att barn med Crohns sjukdom och samsjuklighet i OFG har visat sig utveckla en särskild Crohn-fenotyp som vid debut karakteriseras av en svårare sjukdomsbild med utbredd granulombildning i mag-tarmkanalen. I samarbete med barn gastroenterolog i Stockholm, Petter Malmberg, studerar vi nu det kliniska förloppet hos barn med Crohns sjukdom och samsjuklighet i OFG. Barn gastroenterolog Marianne Malmquist är doktorand i detta projekt.

c) Tarm- och munfloras sammansättning och dess relation till immunreaktivitet vid IBD

Bakteriefloras sammansättning i munhåla, tunntarm och tjocktarm jämförs mellan barn med nydebuterad IBD och barn med liknande symptom, men utan makroskopiska och mikroskopiska avvikelser vid endoskopi av mag-tarmkanalen. Bakteriefloras sammansättning och blodlymfocyternas aktiveringsgrad samt andra markörer analyseras med FACS. Analys av patienternas tarmflora 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 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 children with 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. Rabe H, Malmquist M, Barkman C, Östman S, Gjertsson I, Saalman R, Wold AE. Distinct pattern of naïve, activated and memory T and B cells in blood of patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 2019, Jul;197(1): 111-129.
2. Käppi T, Rabe H, Lingblom C, Hesselmar B, Kullberg-Lindh C, Wold AE, Wennerås C, Saalman R. High Frequency of concomitant food allergy 2019, Nov;103 (11):2338-2346.
3. 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.* 2019, Sep 4.

Pågående doktorandprojekt som huvudhandledare

Timo Käppi. Immunregleringssjukdomar hos organtransplanterade barn med fokus på eosinofil esofagit. Biträdande handledare Prof. Christine Wennerås, Inst. för biomedicin, GU. Utförd halvtidskontroll januari 2019.

Marianne Malmquist. Tarmflora och immunreaktivitet hos barn med nydebuterad inflammatorisk tarmsjukdom. Biträdande handledare: Prof. Agnes Wold, Inst. för biomedicin, GU.

Vignir Sigurdsson. Benkvalitet och kroppssammansättning hos unga vuxna med pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom. Biträdande handledare: Prof. Mattias Lorentzon, Inst. för medicin, GU. Utförd halvtidskontroll maj 2019.

Huvudman

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

Medarbetare

Göran Andersson
Jovanna Dahlgren
Anders Elfvin
Gun Forsander
Tove Hallböök
Sverker Hansson
Eva Kristiansen
Lena Lehto
Auste Lyckå
Amanda Magnusson
Doktorand
Per Magnusson
Daniel Novak
Carin Skogastierna
Anna Svedlund-Doktorand

Finansiärer

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

Translationella studier kring tillväxt och 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, β CTX, OC, 25(OH)D, ALP, S- TRACP5b, FTO-gen) togs och bentäthetsmätningar med DXA, pQCT och häl-DXL gjordes vecka 1, vecka 12 samt nu efter 3 år. Olika alleler av FTO-genen undersöks för att se om det kan prediktera vilka som går upp mest i vikt under behandlingen. Doktorandprojekt för Anna Svedlund.

II. Effekter av ketogen kost på tillväxt och bentäthet

Barn och ungdomar med svår epilepsi behandlas med ketogen kost eller modifierad ketogen kost för att minska frekvensen av anfall men dess effekt på tillväxt och på benmassan är ännu inte studerat. Större samarbete mellan barnendokrinologen och barnneurologen har pågått under året. Doktorandprojekt för Anna Svedlund.

I ett annat projekt med Karolinska institutet studeras olika isoformer av TRACP, 5a och 5b och dess relation till viktuppgång och metabola effekter.

III. Tvärsnittsstudie av unga kvinnor och 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 benmärkörer och dess isoformer samt micro-RNA kommer att studeras. Vi har inkluderat 24 individer och plan är att inkludera ca 75 individer

IV. 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 bensjukhet 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.

V. 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 finns.

VI. 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. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Marild S, Dahlgren J, Magnusson P, Swolin-Eide D. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin. *Acta Paediatr.* 2019;108(3):502-13.
2. Magnusson A, Ahle M, Andersson RE, Swolin-Eide D, Elfvin A. Increased risk of rickets but not fractures during childhood and adolescence following necrotizing enterocolitis among children born preterm in Sweden. *Pediatr Res.* 2019;86(1):100-6.
3. Svedlund A, Hallbook T, Magnusson P, Dahlgren J, Swolin-Eide D. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(4):629-38.
4. 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.* 2019. Epub 2019/09/19.
5. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Hogler W, Kecskemethy HH, Misra M, et al. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):567-89.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Anna Svedlund: Studier av tillväxt och skelettutveckling hos barn och ungdomar med dietbehandling för anorexia nervosa och epilepsi. Biträdande handledare: Doc Anders Elfvin samt Prof Per Magnusson.

Biträdande handledare

Amanda Magnusson: Longitudinell uppföljning av prematurfödda barn med nekrotiserande enterokolit avseende tillväxt, skelettutveckling och tarmflora. 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

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 följer vi 4000 barn från första levnadsåret, som var 2003. De centrala frågeställningarna studien är att kartlägga aktuella 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 a). Högre utbildningsnivå hos föräldrarna var kopplat till bättre kontrollerad astma hos barnet (Strömberg Celind F, et al 2018 b).

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). Effekten av antibiotikan kan tänkas medierad via störning av den tidiga tarmfloran och därmed negativ påverkan på immunsystemets mognad. Flera av våra resultat har således stämt överens med hygienhypotesen eller en modifierad hygienhypotes.

År 2018 startade vi ett nytt projekt, "15 år senare", för att kunna jämföra förekomst av astma och allergi bland barn födda år 2003 och 2018. Vi får i 2018-kohorten också möjlighet att analysera vilka diagnoser som ledde till antibiotikabehandling på neonatalavdelning första levnadsveckan. Föreligger samband mellan diagnos neonatalt och eventuell senare astma hos de tidigt antibiotikabehandlade? Vi kan på så sätt kritiskt pröva vårt fynd från 2003-kohorten att tidig antibiotikabehandling är riskfaktor för utveckling av astma.

II. Långtidsförlopp efter astmabesvär som liten

I en långtidsuppföljning efter sjukhusvård för svår obstruktiv bronkit före 2 års ålder studerar vi förloppet upp i vuxen ålder. Risken för astma som vuxen är påtagligt högre än bland kontrollerna.

Ett samarbete med finska kollegor har syftat till att hitta genpolymorfismer som är associerade med tidig svår obstruktiv bronkit och senare astma. Minskat uttryck av genen NKG2D tycks predisponera spädbarn för tidig svår obstruktiv bronkit (Pasanen A, et al 2018).

I andra analyser, där vår kohort ingår, har en polymorfism i CDHR3-genen kunnat kopplas till RS-virus-negativ bronchiolitis (Husby A, et al 2017). RS-virus-negativ är i dessa sammanhang som regel rhinovirus. Rhinovirus-C binder till just CDHR3-receptorn. Sannolikt är det egenskaper hos barnet

som styr långtidsförloppet snarare än vilket virus som utlöser de första besvären.

III. Plötslig spädbarnsdöd, SIDS

Vi studerar även epidemiologi och riskfaktorer för plötslig spädbarnsdöd (sudden infant death syndrome, SIDS). Trots den minskade incidensen efter introduktionen 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 (Strömberg Celind F, et al 2017). Doktoranden Freda Lennartsson har utvecklat ett utbildningsprogram för att förebygga sneda eller platta skallar, en oönskad bieffekt när spädbarn sover på rygg (Lennartsson F et al 2015, Lennartsson F et al 2016). Freda Lennartsson disputerade i maj 2019 på dessa arbeten.

IV. Samarbeten

Vi samarbetar med två andra VGR-baserade studier av astma och allergi: West Sweden Asthma Study, som leds av Bo Lundbäck och Linda Ekerljung vid Krefling Research Centre, och Bill Hesselmars Mölndal och Kiruna-studie. Viktiga resultat i dessa studier är att prevalensen av allergisk rinokonjunktivit har fortsatt att öka samt att pälsdjur hemma tidigt i livet minskar risken för allergi på ett dosberoende sätt. 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 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 are studied in more than 4,000 children. Important results are 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 increases the risk of asthma. Still at 12 years the effects of antibiotics in the first week are seen for asthma, especially allergic asthma. A new birth cohort, "15 years later" was started in 2018.

II. Long-term outcome following early severe wheezing

In a unique long-term follow-up, we study the outcome in adulthood following bronchiolitis in infancy. At age 27 risk of asthma was significantly higher compared with controls. Studies together with Finnish colleagues demonstrate that reduced expression of the NKG2D gene locus predisposes infants to severe bronchiolitis (Pasanen A, et al 2018). In other analyses where our cohort is part, a polymorphism in the CDHR3 gene has been linked to RS-virus-negative bronchiolitis (Husby A, et al 2017). RS-virus-negative as a rule means rhinovirus. Rhinovirus C binds to the CDHR3 receptor. Our studies indicate that it is characteristics of the child that determines long-term course of airway disease rather than the type of virus that elicited the initial bronchiolitis event.

III. Sudden infant death syndrome, SIDS

We also study 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. Over all 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 (Strömberg Celind F, et al 2017). Freda Lennartsson has developed an educational program to prevent plagiocephaly or brachycephaly, which can develop when the infant sleeps on its back (Lennartsson F, et al 2015, Lennartsson F, et al 2016). In May 2019, she successfully defended her thesis, based on these studies.

IV. Network

We co-operate with two other VGR based studies on asthma and allergy: West Sweden Asthma Study, led

by Bo Lundbäck 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, and that pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. 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. Lennartsson F, Nordin P. Nonsynostotic plagiocephaly: a child health care intervention in Skaraborg, Sweden. *BMC Pediatr.* 2019 Feb 6; 19 (1): 48.
2. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Mårild S, Dahlgren J, Magnusson P, Swolin-Eide D. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin. *Acta Paediatr.* 2019; 108 (3): 502-13.
3. Rentzos G, Johanson L, Goksör E, Telemo E, Lundbäck B, Ekerljung L. Prevalence of food hypersensitivity in relation to IgE sensitisation to common food allergens among the general adult population in West Sweden. *Clin Transl Allergy.* 2019 Apr 1; 9: 22.
4. Strömberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, Alm B, Åberg N, Goksör E. Higher parental education was associated with better asthma control. *Acta Paediatr.* 2019; 108 (5): 920-6.
5. Nwaru BI, Ekerljung L, Rådinger M, Bjerg A, Mincheva R, Malmhäll C, Axelsson M, Wennergren G, Lötvall J, Lundbäck B. Cohort profile: the West Sweden Asthma Study (WSAS): a multidisciplinary population-based longitudinal study of asthma, allergy and respiratory conditions in adults. *BMJ Open.* 2019 Jun 19; 9 (6): e027808.
6. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Brismar-Wendel S, Fadl H, Ladfors L, Sengpil V, Wesström J, Wennergren G, Wikström AK, Elden H, Stephansson O, Hagberg H. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ.* 2019 Nov 20; 367: l6131.

Disputation

Freda Lennartsson: Nonsynostotic plagiocephaly. Prevention strategies in child health care. Disputation 17 maj 2019.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Biträdande handledare

Styliana Vasileiadou. Allergisk rinit hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Huvudhandledare: Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Anders Bjerg, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm, Linda Ekerljung, Krefting Research Institute.

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.

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

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.

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. 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

Huvudman

Niklas Darin
niklas.darin@vgregion.se

Medarbetare

Mår Tulinius
Kalliopi Sofou
Kristoffer Björkman
Andri Savvidou
Elizabeth Jennions
Tove Hallböök
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 innefattar hundratals sällsynta sjukdomar som tillsammans drabbar åtminstone 1/780 individer. Den absoluta majoriteten av dessa sjukdomar orsakas av rubbning i cellmetabolismen, ss. mitokondriella, lysosomala eller peroxisomala sjukdomar. Många barn med dessa sjukdomar saknar en korrekt diagnos och för många sjukdomar är den genetiska orsaken och de bakomliggande patofysiologiska mekanismerna okända. Detta har vidsträckt betydelse för diagnostik, prognos och behandling. Det har senaste åren skett revolutionerande framsteg när det gäller möjligheten att förstå bakgrundsmekanismerna till dessa sjukdomar genom den nya genteknikens landvinningar i form av bred genetisk kartläggning (NGS). Vi är ett nationellt och europeiskt center för diagnostik, uppföljning och behandling av dessa sjukdomar och bedriver translationellt forsknings-samarbete inom Sahlgrenska akademien och inom Europeiska nätverk. Våra forskningsprojekt berör två principiella områden.

1) Neurometabola sjukdomar.

Våra studier inriktar sig på att kartlägga förekomsten i epidemiologiska projekt, studera genotyp-fenotyp korrelationer, naturalförlopp och prognostiska indikatorer, QoL och nya biomarkörer. Vi använder NGS för att beskriva nya patogenetiska mekanismer och studerar effekten av ketogen kost vid olika energimetabolismsjukdomar.

2) Narkolepsi hos barn.

I en epidemiologisk studie har vi bevisat ett samband mellan vaccinationen mot H1N1 influensa och sjukdomen. I samma populationsbaserade kohort fann vi en ökad psykiatrisk samsjuklighet och avvikande kognitiv profil. Vi bedriver vidare studier avseende adaptiva förmågor, QoL och föräldrars stress, endokrin påverkan, immunogenetiska samband, effekter av sjukdomen på nätverk i hjärnan mätt med funktionell och kvantitativ MR och följer de långsiktiga konsekvenserna av sjukdomen.

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, lysosomal 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 (Mi-tochondrial Clinical and Research Network) and Metab-ERN. (European Reference Network) Our research comprises two distinct projects.

1) Neurometabolic diseases.

We are conducting studies in translational projects on a national and international level in order to describe epidemiological data, genotype-phenotype correlations, natural history and predictors of prognosis, QoL and new biomarkers. We are using next-generation sequencing in order to identify new pathogenic mechanisms and are performing studies on the efficacy of ketogenic diet in disorders of the energy metabolism.

2) Narcolepsy in childhood.

In a population-based study we have demonstrated a causal relationship between the H1N1 influenza vaccination and onset of narcolepsy. In this cohort of patients we also found significant psychiatric comorbidity and an aberrant cognitive profile. In ongoing projects we are studying adaptive skills, QoL and parental stress, endocrinological aspects, functional and quantitative MRI changes of the brain and long-term consequences of this disease.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Jensen KV, Frid M, Stödberg T, Barbaro M, Wedell A, Christensen M, Bak M, Ek J, Madsen CG, Darin N, Grønborg S. Diagnostic pitfalls in vitamin B6-dependent epilepsy caused by mutations in the PLPBP gene. *JIMD Rep.* 2019 Sep 30;50(1):1-8.
2. Jennions E, Hedberg-Oldfors C, Berglund AK, Kollberg G, Törnhage CJ, Eklund EA, Oldfors A, Verloo P, Vanlander AV, De Meirleir L, Seneca S, Sterky FH, Darin N. TANGO2 deficiency as a cause of neurodevelopmental delay with indirect effects on mitochondrial energy metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Sep;42(5):898-908.
3. Drissi NM, Warntjes M, Wessén A, Szakacs A, Darin N, Hallböök T, Landtblom AM, Gauffin H, Engström M. Structural anomaly in the reticular formation in narcolepsy type 1, suggesting lower levels of neuromelanin. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101875.
4. Heard JM, Bellettato C, van Lingen C, Scarpa M; MetabERN collaboration group. Research activity and capability in the European reference network MetabERN. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 29;14(1):119.
5. Sofou K, Hedberg-Oldfors C, Kollberg G, Thomsen C, Wiksell Å, Oldfors A, Tulinius M. Prenatal onset of mitochondrial disease is associated with sideroflexin 4 deficiency. *Mitochondrion.* 2019 Jul;47:76-81.
6. Szakács A, Chaplin JE, Tideman P, Strömberg U, Nilsson J, Darin N, Hallböök T. A population-based and case-controlled study of children and adolescents with narcolepsy: Health-related quality of life, adaptive behavior and parental stress. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 Mar;23(2):288-295.
7. Michael E, Hedberg-Oldfors C, Wilmar P, Visuttijai K, Oldfors A, Darin N. Long-term follow-up and characteristic pathological findings in severe nemaline myopathy due to LMOD3 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2019 Feb;29(2):108-113.
8. Roos S, Sofou K, Hedberg-Oldfors C, Kollberg G, Lindgren U, Thomsen C, Tulinius M, Oldfors A. Mitochondrial complex IV deficiency caused by a novel frameshift variant in MT-CO2 associated with myopathy and perturbed acylcarnitine profile. *Eur J Hum Genet.* 2019 Feb;27(2):331-335.
9. Sofou K, Shahim P, Tulinius M, Blennow K, Zetterberg H, Mattsson N, Darin N. Cerebrospinal fluid neurofilament light is associated with survival in mitochondrial disease patients. *Mitochondrion.* 2019 May;46:228-235.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Eva Michael MD - Nemalin myopathies in Sweden. Göteborgs Universitet

Kristoffer Björkman - Kearns Sayre syndrome and other large-scale mtDNA deletion disorders. Göteborgs Universitet.

Andri Savvidou - Pyruvate dehydrogenase complex deficiency in Sweden; Epidemiology, genotype-phenotype correlations, neuroimaging findings and QoL. Pågående. Göteborgs Universitet.

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, autismliknande tillstånd och andra psykiatriska handikapp-
tillstånd med debut under första levnadsåret - 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 examining the prevalence, comorbidity (ESSENCE, viz Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations) pathogenesis, intervention and outcome of autism. The project consists of several sub-studies. 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 a population sample of autism identified 25 years ago, including a study 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 genetic part looks at linkage and candidate genes in multiply and singly affected families with autism. The genetic substudy 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 patho- genic part deals with a variety of aspects of autism microanatomy, neuro- chemistry, 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. A final part looks at intervention, 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 2018 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. Alabaf S, Gillberg C, Lundstrom S, Lichtenstein P, Kerekes N, Rastam M, et al. Correction to: Physical health in children with neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(1):96-7.
2. Alabaf S, Gillberg C, Lundstrom S, Lichtenstein P, Kerekes N, Rastam M, et al. Physical health in children with neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(1):83-95.
3. Asberg Johnels J, Carlsson E, Norbury C, Gillberg C, Miniscalco C. Current profiles and early predictors of reading skills in school-age children with autism spectrum disorders: A longitudinal, retrospective population study. *Autism.* 2019;23(6):1449-59.
4. Asberg Johnels J, Gillberg C, Kopp S. A Hyperlexic-Like Reading Style Is Associated With Increased Autistic Features in Girls With ADHD. *J Atten Disord.* 2019;23(8):767-76.
5. Asztely K, Kopp S, Gillberg C, Waern M, Bergman S. Chronic Pain And Health-Related Quality Of Life In Women With Autism And/Or ADHD: A Prospective Longitudinal Study. *J Pain Res.* 2019;12:2925-32.
6. Billstedt E, Nilsson G, Leffler L, Carlsson L, Olsson I, Fernell E, et al. Cognitive functioning in a representative cohort of preschool children with febrile seizures. *Acta Paediatr.* 2019 Oct 16.
7. Cavonius-Rintahaka D, Aho AL, Voutilainen A, Billstedt E, Gillberg C. Health, functionality, and social support in families with a child with a neurodevelopmental disorder - a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1151-61.
8. Dinkler L, Rydberg Dobrescu S, Rastam M, Gillberg IC, Gillberg C, Wentz E, et al. Visual scanning during emotion recognition in long-term recovered anorexia nervosa: An eye-tracking study. *Int J Eat Disord.* 2019;52(6):691-700.
9. Dinkler L, Taylor MJ, Rastam M, Hadjikhani N, Bulik CM, Lichtenstein P, et al. Association of etiological factors across the extreme end and continuous variation in disordered eating in female Swedish twins. *Psychol Med.* 2019:1-11.
10. Dobrescu SR, Dinkler L, Gillberg C, Rastam M, Gillberg C, Wentz E. Anorexia nervosa: 30-year outcome. *Br J Psychiatry.* 2019:1-8.
11. Doering S, Lichtenstein P, Gillberg C, Ntr, Middeldorp CM, Bartels M, et al. Anxiety at age 15 predicts psychiatric diagnoses and suicidal ideation in late adolescence and young adulthood: results from two longitudinal studies. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):363.
12. Frost-Karlsson M, Galazka MA, Gillberg C, Gillberg C, Miniscalco C, Billstedt E, et al. Social scene perception in autism spectrum disorder: An eye-tracking and pupillometric study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2019;41(10):1024-32.
13. Galazka MA, Asberg Johnels J, Zurcher NR, Hippolyte L, Lemonnier E, Billstedt E, et al. Pupillary Contagion in Autism. *Psychol Sci.* 2019;30(2):309-15.
14. 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.* 2019 Sep 23.
15. Hosie S, Ellis M, Swaminathan M, Ramalhosa F, Seger GO, Balasuriya GK, et al. Gastrointestinal dysfunction in patients and mice expressing the autism-associated R451C mutation in *neuroligin-3*. *Autism Res.* 2019;12(7):1043-56.
16. Johnson M, Fernell E, Preda I, Wallin L, Fasth A, Gillberg C, et al. Paediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome in children and adolescents: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(3):175-80.
17. Jones C, Atkinson P, Memon A, Dabydeen L, Das KB, Cross JH, et al. Experiences and needs of parents of young children with active epilepsy: A population-based study. *Epilepsy Behav.* 2019;90:37-44.
18. Lang J, McKie J, Smith H, McLaughlin A, Gillberg C, Shiels PG, et al. Adverse childhood experiences, epigenetics and telomere length variation in childhood and beyond: a systematic review of the literature. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 Apr 9.
19. Leblond CS, Cliquet F, Carton C, Huguet G, Mathieu A, Kergrohen T, et al. Both rare and common genetic variants contribute to autism in the Faroe Islands. *NPJ Genom Med.* 2019;4:1.
20. Lundstrom S, Marland C, Kuja-Halkola R, Anckarsater H, Lichtenstein P, Gillberg C, et al. Assessing autism in females: The importance of a sex-specific comparison. *Psychiatry Res.* 2019;282:112566.

21. Marland C, Lubke G, Degl'Innocenti A, Rastam M, Gillberg C, Nilsson T, et al. The development of a brief screener for autism using item response theory. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):337.
22. Millar L, McConnachie A, Minnis H, Wilson P, Thompson L, Anzulewicz A, et al. Phase 3 diagnostic evaluation of a smart tablet serious game to identify autism in 760 children 3-5 years old in Sweden and the United Kingdom. *BMJ Open*. 2019;9(7):e026226.
23. Nilses A, Jingrot M, Linnsand P, Gillberg C, Nygren G. Experiences Of Immigrant Parents In Sweden Participating In A Community Assessment And Intervention Program For Preschool Children With Autism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3397-410.
24. Nilsson G, Westerlund J, Fernell E, Billstedt E, Miniscalco C, Arvidsson T, et al. Neurodevelopmental problems should be considered in children with febrile seizures. *Acta Paediatr*. 2019;108(8):1507-14.
25. Orekhova EV, Stroganova TA, Schneiderman JF, Lundstrom S, Riaz B, Sarovic D, et al. Neural gain control measured through cortical gamma oscillations is associated with sensory sensitivity. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(5):1583-93.
26. Pahlman M, Gillberg C, Himmelmann K. One-third of school-aged children with cerebral palsy have neuropsychiatric impairments in a population-based study. *Acta Paediatr*. 2019;108(11):2048-55.
27. Reilly C, Atkinson P, Memon A, Jones C, Dabydeen L, Das KB, et al. Global development and adaptive behaviour in children with early-onset epilepsy: a population-based case-control study. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(2):145-51.
28. Reilly C, Atkinson P, Memon A, Jones C, Dabydeen L, Helen Cross J, et al. Autism, ADHD and parent-reported behavioural difficulties in young children with epilepsy. *Seizure*. 2019;71:233-9.
29. Rydzewska E, Hughes-McCormack LA, Gillberg C, Henderson A, MacIntyre C, Rintoul J, et al. Age at identification, prevalence and general health of children with autism: observational study of a whole country population. *BMJ Open*. 2019;9(7):e025904.
30. Rydzewska E, Hughes-McCormack LA, Gillberg C, Henderson A, MacIntyre C, Rintoul J, et al. Prevalence of sensory impairments, physical and intellectual disabilities, and mental health in children and young people with self/proxy-reported autism: Observational study of a whole country population. *Autism*. 2019;23(5):1201-9.
31. Stubner C, Flynn T, Gillberg C, Fernell E, Miniscalco C. Schoolchildren with unilateral or mild to moderate bilateral sensorineural hearing loss should be screened for neurodevelopmental problems. *Acta Paediatr*. 2019 Nov 26.
32. Taylor MJ, Larsson H, Gillberg C, Lichtenstein P, Lundstrom S. Investigating the childhood symptom profile of community-based individuals diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(3):259-66.
33. Thompson L, Gillberg C, Landberg S, Kantzer AK, Miniscalco C, Barnevik Olsson M, et al. Autism With and Without Regression: A Two-Year Prospective Longitudinal Study in Two Population-Derived Swedish Cohorts. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(6):2281-90.

Pågående doktorandprojekt

Valdemar Landgren

Petra Linnsand

Magnus Pählman

Huvudman

Maria Hafström
maria.hafstrom@gu.se

Medarbetare

Ingemar Kjellmer
Eva Rehn
Karin Källén
Fredrik Serenius
Karel Marsal
Bo Strömberg
Eylert Brodtkorb
Norvald Heggstad
Kari Risnes

Finansiärer

FoU Västra Götaland
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 prospektiva 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. Ytterligare sammanställningar pågår inkl kartläggning av perinatale riskfaktorer för CP i samma kohort pågår också, var god se nedan.

- A comprehensive view on outcome in children born extremely preterm including neurodevelopmental outcome and neurological disorders. A Swedish national population based study. Hafström M, Källén K, Marsal K, Serenius F, Stjernqvist K, Hellgren K, Farooqi A, Strömberg B.
- Riskfactors for cerebral palsy and/or death in extremely preterm born children. Hafström M, Källén K, Serenius F, Rehn E, Marsal K, Strömberg B.
- The Bayley-III Motor Index at 2.5 years cannot reliably predict motor impairment according to the Movement ABC-2 at 6.5 years in extremely preterm born children – The EXPRESS Study. Montgomery C, Setanen S, Fredriksson Y, Hafström M, Serenius F.

- Mental health at 6.5 years in children born extremely preterm without neurodevelopmental disability; the EXPRESS study. Serenius F, Fredriksson Y, Månsson J, Åden U, Hafström M, Stjernqvist K, Farooqi A.
- Cognitive and Behavioral Aspects of Executive Functioning at Age 6.5 years in Children Born Extremely Preterm: A Swedish National Prospective study (EXPRESS) Farooqi A, Serenius F, Adamsson M, Hafström M, Åden U, Westas-Hellström L, Stjernqvist K.
- Developmental problems in extremely preterm children with borderline intellectual functioning at 6.5 years in Sweden (the EXPRESS study). Serenius F, Farooqi A, Fellman V, Hafström M, Källen K, Lindberg E, Marsal K, Olhager E, Stjernqvist K, Strömberg B, Åden U.
- Early intakes of energy and macronutrients are associated with cognitive development at 6.5 years of age in extremely preterm infants. Späth C, Stoltz Sjöström E, Norman M, Åden U, Hafström M, Serenius F, Farooqi A, Domellöf M. (Abstract EAPS 2018)

In a national population-based cohort consisting of all children born before gestational age 26+6 weeks in Sweden during 2004-2007, (the EXPRESS study), outcome is studied. Information from the perinatal period, from clinical medical examinations, neuropsychological, motor and ophthalmological assessments at 2.5 and 6.5 years and, in selected patients, from medical chart reviews are used and a matched control group of term born was included for comparisons. The neurodevelopmental outcome and neurological disorders from a comprehensive view in these children born extremely preterm up to 6.5 years of age, comprising cognition, motor function (including cerebral palsy), behavioural morbidities (including autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders, visual and hearing impairments, seizure disorders, hydrocephalus, and estimated overall severity will be described. Perinatal risk factors for Cerebral Palsy as well as for overall abnormal outcome will also be studied.

Epilepsy in children in Sør-Trøndelag- prevalence, type, and comorbidities - a prospective population-based study

Epilepsi är ett paraplybegrepp för en mycket heterogen sjukdomsgrupp både vad gäller orsak och svårighetsgrad av epilepsisjukdomen och förekomst av associerad sjukdom (komorbiditet). Det är beskrivet att många barn och ungdomar med epilepsi har tilläggs svårigheter som kan påverka hälsa och ge utmaningar i det dagliga livet utöver de epileptiska anfällen. Orsaken till att många barn och ungdomar med epilepsi har associerade symtom och svårigheter beror sannolikt på flera olika faktorer som underliggande hjärndysfunktion/ skada, interiktal epileptisk aktivitet, frekventa och/eller långa anfall i sig och effekt av den antiepileptiska läkemedelsbehandlingen. Dessa faktorer kan också interagera. Att ha epilepsi är kanske inte en sjukdom i sig utan ett symtom på en underliggande hjärndysfunktion, med andra ord också en form av komorbiditet.

Hos barn med epilepsi är sannolikt livskvalité, fysisk och psykisk hälsa beroende av flera faktorer, bland annat svårighetsgraden av barnets epilepsisjukdom, förekomsten av komorbiditet och sociala faktorer.

Detta projektets huvudmål är att i en populationsbaserad kohort beskriva hur barn och ungdomar med epilepsi mår genom att undersöka: förekomst av komorbiditet i form av tilläggsdiagnoser och associerade funktionsnedsättningar, total incidens, prevalens, typer av epilepsi, etiologi, samt allvarlighetsgrad av epilepsisjukdomen och livskvalitet. Som delmål kartläggs: typ och grad av uppföljning och stöd, förekomst av kända och eventuellt inte uppmärksammade och/ eller diagnostiserade funktionsnedsättningar och svårigheter samt förändring i funktion, sjukdomsaktivitet och livskvalitet efter nyupptäckt epilepsi. Cirka 300 patienter ingår i den populationsbaserade kohorten.

Ett systerprojekt till detta projekt med specialist centrum barn och unga, Angereds närsjukhus som huvudman planeras med titeln Epilepsi hos barn och ungdomar i en multikulturell befolkning– prevalens, komorbiditet och livskvalitet - en populationsbaserad studie.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Mutations in ACTL6B Cause Neurodevelopmental Deficits and Epilepsy and Lead to Loss of Dendrites

- in Human Neurons. Bell S, Rousseau J, Peng H, Aouabed Z, Priam P, Theroux JF, Jefri M, Tanti A, Wu H, Kolobova I, ... Hafström M, ... et al. *Am J Hum Genet.* 2019 May 2;104(5):815-834
2. Hafström M, Salvesen Ø, Kjellmer I. Boys and girls differ in symptoms and neurodevelopmental outcome after perinatal metabolic acidosis, a population based study. *Acta Paediatr.* 2019. Aug;108(8):1427-1433
 3. Twenty-nine Cases of Enterovirus-D68-associated Acute Flaccid Myelitis in Europe 2016: A Case Series and Epidemiologic Overview. Knoester M, Helfferich J, Poelman R, Van Leer-Buter C, Brouwer OF, Niesters HGM; 2016 EV-D68 AFM Working Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jan;38(1):16-21.

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. Vi har under 2019 tillsammans med vuxenneurologen bildat ett epilepsicentrum och bedriver translationellt forskningssamarbete inom Sahlgrenska akademien, nationellt och inom Europeiska nätverk. Våra forskningsprojekt omfattar två viktiga områden: Utvärdering av diagnostiska metoder vid epilepsi för att förbättra val av behandling, individuell rådgivning och information om prognos till patienterna samt identifiering av patientrelaterade konsekvenser och effekter vid behandling av svårbehandlad epilepsi i syfte att minska risker och förbättra patientspecifika preventiva åtgärder.

Våra forskningsprojekt syftar till att:

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. 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.* 2019 Dec 13:106836.
2. Reilly C, Hallböök T, Viggedal G, Rydenhag B, Uvebrant P, Olsson I. Parent reported health related quality of life (HRQoL) and behaviour in young people with epilepsy before and two years after epilepsy surgery. *Seizure.* Epub 2019 Nov 11.
3. 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.* Epub 2019 Nov 19.
4. Drissi NM, Warntjes M, Wessén A, Szakacs A, Darin N, Hallböök T, Landtblom AM, Gauffin H, Engström M. Structural anomaly in the reticular formation in narcolepsy type 1, suggesting lower levels of neuromelanin. *Neuroimage Clin.* 2019;23:101875.
5. Reilly C, Hallböök T, Viggedal G, Rydenhag B, Uvebrant P, Olsson I. Parent-reported symptoms of ADHD in young people with epilepsy before and two years after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2019 May;94:29-34.
6. Szakács A, Chaplin JE, Tideman P, Strömberg U, Nilsson J, Darin N, Hallböök T. A population-based and case-controlled study of children and adolescents with narcolepsy: Health-related quality of life, adaptive behavior and parental stress. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 Mar;23(2):288-295.
7. Svedlund A, Hallböök T, Magnusson P, Dahlgren J, Swolin-Eide D. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 Jul;23(4):629-638.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Ann-Charlotte Andreasson. Kortikal excitabilitet vid nydebuterad epilepsi hos barn. Effekt av cerebrala funktionsstörningar och antiepileptisk medicinering. Göteborgs Universitet.

Huvudman

Kate Himmelmann
kate.himmelmann@vgregion.se

Medarbetare

Berit Askkljung
Lena Bergqvist
Annika Blomqvist
Eva Holmqvist
Ulrica Jonsson
Git Lidman
Karin Lindh
Meta Nyström-Eek
Kristina Olsson
Magnus Pålman
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 och sambandet med olika skador utifrån neuroradiologiska fynd, undersöks förekomst av intellektuell funktionsnedsättning, epilepsi, syn- och hörselskada och hydrocefalus, autism, ADHD, förmåga att kommunicera, tillväxt, grov- och finmotorisk funktion i förhållande till fynd på magnetkameraundersökning i de olika undergrupperna av CP, liksom förändringar över tid i CP-panoramastudien. Alla barn med CP födda i Sverige och boende i Västra Götaland, Halland och Jönköpings län ingår i studien. Funktionsnedsättningar, såsom epilepsi, utvecklingsstörning, autism och synnedsättning analyseras hos barn födda 1999-2006 när de uppnått skolålder. CP-prevalens och bakgrund till CP för årskullarna 2007-2010 har publicerats. I dessa årskullar är det särskilt intressant att undersöka effekter av kylning efter asfyxi samt av den ökande andelen extremt för tidigt födda barn. Data på årskullarna 2011-2014 samlas in. 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) rörande 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 SCPE 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 is ongoing. 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 projects: Neuropsychiatric disorders in CP (Magnus Pålman), and Health and social integration in adults with CP (Ulrica Jonsson).

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Jonsson U, Eek MN, Sunnerhagen KS, Himmelmann K. Cerebral palsy prevalence, subtypes, and associated impairments: a population-based comparison study of adults and children. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(10):1162-7.
2. MacLennan AH, Lewis S, Moreno-De-Luca A, Fahey M, Leventer RJ, McIntyre S, Ben-Pazi H, Corbett M, Wang X, Baynam G, Fehlings D, Kurian MA, Zhu C, Himmelmann K, Smithers-Sheedy H, Wilson Y, Ocaña CS, van Eyk C, Badawi N, Wintle RF, Jacobsson B, et al. Genetic or Other Causation Should Not Change the Clinical Diagnosis of Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2019;34(8):472-476.
3. Pålman M, Gillberg C, Himmelmann K. One-third of school-aged children with cerebral palsy have neuropsychiatric impairments in a population-based study. *Acta Paediatr.* 2019;108(11):2048-55.
4. Lidman GRM, Nachemson AK, Peny-Dahlstrand MB, Himmelmann KME. Long-term effects of repeated botulinum neurotoxin A, bimanual training, and splinting in young children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Jun 21.
5. Bergqvist L, Ohrvall AM, Ronnback L, Johansson B, Himmelmann K, Peny-Dahlstrand M. Evidence of Construct Validity for the Modified Mental Fatigue Scale When Used in Persons with Cerebral Palsy. *Dev Neurorehabil.* 2019:1-13.
6. Alriksson-Schmidt A, Jarl J, Rodby-Bousquet E, Lundkvist Josenby A, Westbom L, Himmelmann K, et al. Improving the Health of Individuals With Cerebral Palsy: Protocol for the Multidisciplinary Research Program MOVING ON WITH CP. *JMIR Res Protoc* 2019;8(10):e13883.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Magnus Pålman: Neuropsykiatriska funktionsnedsättningar vid cerebral pares. Biträdande handledare: C Gillberg, Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.

Ulrica Jonsson: Health and social integration in adults with cerebral palsy in western Sweden. Biträdande handledare professor Katharina Stibrant-Sunnerhagen, med.dr. Meta N Eek, båda vid Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.

Biträdande handledare

Lena Bergqvist: Att göra och bli delaktig. Unga vuxna med CP – Studier av vardagsfungerande, delaktighet och möjligheter. Huvudhandledare M Peny-Dahlstrand Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.

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

Huvudman

Ole Hultmann
ole.hultmann@vgregion.se

Medarbetare

Anders Broberg
Ulf Axberg

Finansiärer

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

Våld i nära relationer

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

Patienter som utsatts för endast en typ av våld skiljde sig inte från patienter som inte rapporterade erfarenheter av våld i familjen vad gällde diagnoser eller självskattade symtom på psykisk ohälsa. Patienterna som var utsatta för både direkt och indirekt familjevåld (dubbelt utsatta) hade däremot fler självskattade symtom generellt, fler beteendeproblem och oftare PTSD-diagnos än både de icke våldsutsatta och de som enbart utsatts en typ av familjevåld. Dubbelt utsatta skattade också våldsupplevelserna mera negativt.

En strukturerad risk-/skyddsintervju utvecklades inom projektet för att underlätta bedömningen av patientens utsatthet och om hen var tillräckligt skyddad för att erhålla psykoterapi. Intervjun har vidareutvecklats för användning i barnvårdsärenden i socialtjänstens myndighetsutövning. Projektet, Insatser och risk-/skyddsbedömningar för våldsutsatta barn (iRiSk) stöds av Socialstyrelsen.

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

är gjord på en mottagning där personalen har hög kompetens och stor erfarenhet av traumabehandling diskuteras. Två artiklar kommer att rapporteras i vetenskapliga tidskrifter under 2020. Behandlingsstudien är registrerad i International Standard Randomised Controlled Trials Number (www.isrctn.com) och har registreringsnummer ISRCTN5802725

Slutsatser

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

Huvudman

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 inandningsmuskulerna.

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 flödevolymerregistreringar 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 före- bygger 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 litteraturoversikt angående evidens för andningsvård till habiliteringens målgrupper Metoder för att förbättra respirationen hos barn, ungdomar och vuxna inom habilitering.

<http://habiliteringsverige.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.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Johansson A, Uvebrant P, Lagerkvist A-L. Obstetric brachial plexus palsy - A prospective, population-based study of incidence, recovery and long-term residual impairment at 10 to 12 years of age. *Eur J Paediatr Neurol* 2019. 23(1):87-93.

Huvudman

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

Medarbetare

Tove Hallböök
Gerd Viggedal
Göran Pegenius
Magnus Thordstein
Mikael Elam

Finansiär

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. 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 latera- litet för språkfunktioner hos barn. Dessa är av betydelse för olika tillstånd, såsom epilepsi, cerebral pares, hydrocefalus och hjärntumörer inför neuro- kirurgiska 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. 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 & Behavior* Dec. 13 2019.

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
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 i jämförelsegruppen. Denna data kommer att undersökas i en deskriptiv studie inom ramen för ett magisterarbete i logopedi under våren 2020.

KomHIT till SkaS – ökad jämlikhet och patientsäkerhet med bilder som kommunikation

Sammanfattning

Studien avsåg att med kvantitativa och kvalitativa metoder undersöka om ut- bildning till personal och användning av bildstöd kan leda till en mer jämlik och patientsäker vård av barn. Då projektet inte fått full finansiering har fokus lagts på insamling av enkätdata samt genomförande av en intervjustudie med föräldrar och barn med och utan kommunikativ funktionsnedsättning. Insamlingen av enkätdata att såväl barn, föräldrar som personal vid dagoperativ verksamhet vid sjukhuset i Lidköping respektive allergimottagning vid BUM i Skövde var positiva till bildstöd. Resultaten ser dock mer positiva ut för yngre barn respektive barn med särskilda svårigheter. I intervjustudien visade resultaten att bildstöd underlättade förståelse för händelseförloppet och minskade känslor av oro hos både barn med och utan autism och deras föräldrar, samt att det ökade barnens delaktighet. Under våren-sommaren 2020 avses att författa en

vetenskaplig artikel med utgångspunkt från uppsatsarbetet.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Nilsson, S., Holstensson, J., Johansson C., & Thunberg, G. (2019). Children's perceptions of pictures intended to measure anxiety during hospitalization. *Journal of Pediatric Nursing: Nursing Care of Children and Families* (44) 63 – 73. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.10.015>

Huvudman

Már Tulinius
mar.tulinius@gu.se

Medarbetare

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

Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar

Sammanfattning

Neuromuskulära sjukdomar angriper någon del av den motoriska enheten: motoriska nervceller i ryggmärgen, perifera nerver, neuromuskulära transmissionen eller muskelfibrerna. Dessa sjukdomar drabbar knappt 1/1000 barn och flera är dödliga under barnåren. De flesta är ärftliga och för flertalet är orsaken okänd. Syftet med våra studier är att med kliniska, molekylär- genetiska, muskelformologiska, samt biokemiska metoder korrelera genotyp till fenotyp vid olika neuromuskulära sjukdomar hos barn samt att studera naturlförlopp 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 pojkarnas 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 centrat 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 naturlförlopp 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. Landfeldt E, Sejersen T, Tulinius M. A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Acta Paediatr.* 2019;108:224-30.
2. Hoffman EP, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Castro D, Mah JK, McDonald CM, Kuntz NL, Finkel RS, Guglieri M, Bushby K, Tulinius M, et al.; Cooperative International Neuromuscular Research Group. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology.* 2019;93:e1312-e1323.
3. Muntoni F, Desguerre I, Guglieri M, Osorio AN, Kirschner J, Tulinius M, Buccella F, Elfring G, Werner C, Schilling T, Trifillis P, Zhang O, Delage A, Santos CL, Mercuri E. Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *J Comp Eff Res.* 2019;8:1187-1200.
4. Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, Ashizawa T, Berggren KN, Marini-Bettolo C, Duong T, Ekström AB, Sansone V, Tian C, Hellerstein L, Campbell C. Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract.* 2019;9:443-454.
5. 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.* 2019 Nov 8.
6. Hunter M, Ekstrom AB, Campbell C, Hung M, Bounsanga J, Bates K, Adams HR, Luebke E, Moxley RT 3rd, Heatwole C, Johnson NE. Patient-reported study of the impact of pediatric-onset myotonic dystrophy. *Muscle Nerve.* 2019;60:392-399.
7. Lindeblad G, Kroksmark AK, Ekström AB. Cognitive and adaptive functioning in congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:1214-1220.
8. Olsson B, Alberg L, Cullen NC, Michael E, Wahlgren L, Kroksmark AK, Rostasy K, Blennow K, Zetterberg H, Tulinius M. NFL is a marker of treatment response in children with SMA treated with nusinersen. *J Neurol.* 2019;266:2129-2136.
9. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23:347-356.
10. Michael E, Hedberg-Oldfors C, Wilmar P, Visuttijai K, Oldfors A, Darin N. Long-term follow-up and characteristic pathological findings in severe nemaline myopathy due to LMOD3 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:108-113.
11. Sofou K, Shahim P, Tulinius M, Blennow K, Zetterberg H, Mattsson N, Darin N. Cerebrospinal fluid neurofilament light is associated with survival in mitochondrial disease patients. *Mitochondrion* 2019;46:228-35.
12. Roos S, Sofou K, Hedberg-Oldfors C, Kollberg G, Lindgren U, Thomsen C, Tulinius M, Oldfors A. Mitochondrial complex IV deficiency caused by a novel frameshift variant in MT-CO2 associated with myopathy and perturbed acylcarnitine profile. *Eur J Hum Genet.* 2019;27:331-5.
13. Sofou K, Hedberg-Oldfors C, Kollberg G, Thomsen C, Wiksell Å, Oldfors A, Tulinius M. Prenatal onset of mitochondrial disease is associated with sideroflexin 4 deficiency. *Mitochondrion.* 2019;47:76-81.

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 Götalands
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 brachialisskada

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. Johansson A, Uvebrant P, Lagerkvist A-L. Obstetric brachial plexus palsy - A prospective, population-based study of incidence, recovery and long-term residual impairment at 10 to 12 years of age. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019 Jan;23(1):87-93
2. Reilly C, Hallböök T, Viggedal G, Rydenhag B, Uvebrant P, Olsson I. Parent reported health related quality of life (HRQoL) and behaviour in young people with epilepsy before and two years after epilepsy surgery. *Seizure.* Epub 2019 Nov 11.
3. Reilly C, Hallböök T, Viggedal G, Rydenhag B, Uvebrant P, Olsson I. Parent-reported symptoms of ADHD in young people with epilepsy before and two years after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2019 May;94:29-34.

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

Psykisk ohälsa hos en förälder kan påverka dennes föräldraförmåga, interaktionen mellan förälder-barn och barnets mående och utveckling på kort och lång sikt. 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 och primärvård finns goda möjligheter att uppmärksamma, bedöma anhöriga barns behov och ge information, råd och stöd, när de professionella möter en patient som är förälder. 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.

Delarbete 1 och 2 handlar om hur barn till patienter inom vuxenpsykiatri har det och undersöker förebyggande insatser som ges inom vuxenpsykiatri. 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 (Treatment as Usual). En utvärdering avseende effekter kommer att göras och även en kartläggning av hur föräldrarna beskriver att deras barn mår. Viktiga risk- och skyddsfaktorer i familjen kommer att kartläggas.

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, men också vilka samarbeten med andra vårdgivare som är viktiga att bygga upp för att ge bästa möjliga vård till familjer där både barn och förälder har psykisk ohälsa.

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

Finansierare

ALF
Merck Serono
Jane & Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga ändamål

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 sex delar:

1. Ett-embryo återförande (SET)
2. Barnuppföljning
3. Övervikt och IVF
4. Patienttillfredsställelse
5. Anti Müllerian Hormone (AMH) som predictor vid IVF
6. Embryoselektion

De nationella SET-studierna avser att besvara 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 populationsregister och på så sätt klargöra om IVF-barnen löper ökade obstetriska och neonatala risker samt ökade risker på länge sikt. Projektet har nu gått in i sitt andra skede med tillägg av barn födda 2008-2015 och avser att undersöka förekomst av långtidskomplikationer, t.ex. diabetes och kardiovaskulära sjukdomar, psykiska sjukdomar, pubertetsavvikelser, skolprestationer. Sammantaget innehåller kohorten nu ca 180 000 IVF barn och ca 8 miljoner kontroller. Projektet avseende fetma och infertilitet visade att en kontrollerad viktneigång 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. Nu pågår 2-årsuppföljning av de kvinnor som deltog i den primära studien.

Studien avseende patienttillfredsställelse har utvecklat ett webbaserat, kortfattat frågeformulär för att mäta patienttillfredsställelse vid IVF-behandling. Enkäten används nu nationellt och resultaten ingår i det Nationella kvalitetsregistret för IVF. Hormonet AMH, som produceras av ovariets granulosaaceller, har visat sig vara ett mått på ovarialreserv. Vi har slutfört en randomiserad kontrollerad studie där vi utvärderar AMH som prediktor för ovarialrespons.

Vi har visat att ett positivt samband mellan antalet uthämtade ägg vid IVF och födelseresultat, både mätt efter en färsk cykel och kumulativt efter en färsk och samtliga fryscykler efter ett ägguttag. Däremot fann vi inget samband mellan antalet ägg och perinatale och obstetriska risker.

Åsa Magnusson har disputerat juni 2018. Två ytterligare randomiserade, multicenter studier är avslutade. I den ena, som är en multicenterstudie och ledd från Nya Zeeland, fann man att födelseutfallet vid IVF hos kvinnor som genomgått eller inte genomgått så kallad "endometrie scratching" inte skilde sig. Resultaten är nyligen publicerade i *N Engl J of Med*. I den andra studien jämfördes färsk transfer med att samtliga embryon fryses på blastocyststadiet. Hypotesen är att detta skulle kunna leda till en högre födelsefrekvens och även ett bättre barnutfall. Denna studie leds från Danmark och analys av resultaten pågår. Ytterligare en randomiserad, multicenter studie har startat 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 algoritmer utvecklade i ett time-lapse system.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Bergh C, Pinborg A, Wennerholm UB. Parental age and child outcomes. *Fertil Steril*. 2019;111(6):1036-46.
2. Berntsen S, Soderstrom-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):137-58.
3. Einarsson S, Bergh C, Kluge L, Thurin-Kjellberg A. No effect of weight intervention on perinatal outcomes in obese women scheduled for in vitro fertilization treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(6):708-14.
4. Ginstrom Ernstad E, Spangmose AL, Opdahl S, Henningsen AA, Romundstad LB, Tiitinen A, et al. Perinatal and maternal outcome after vitrification of blastocysts: a Nordic study in singletons from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2019;34(11):2282-9.
5. Ginstrom Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2):126 e1- e18.
6. Kluge L, Bergh C, Einarsson S, Pinborg A, Mikkelsen Englund AL, Thurin-Kjellberg A. Cumulative live birth rates after weight reduction in obese women scheduled for IVF: follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(4):hoz030.
7. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 2019;380(4):325-34.
8. Opdahl S, Henningsen AA, Bergh C, et al. Data resource profile: the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort. *Int J Epidemiol*. 2019 Nov 19.
9. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(4):hoz039.
10. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWedish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ*. 2019;367:l6131.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Emma Norrman. Children follow-up after assisted reproduction. Erica Ginström Ernstad. Safety of advanced IVF methods.

Biträdande handledare

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

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

Johan Fistouris. Extrauterina graviditeter. Huvudhandledare: Annika Strandell, SU. 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. Alshaikh AB, Padma AM, Dehlin M, Akouri R, Song MJ, Brannstrom M, et al. Decellularization of the mouse ovary: comparison of different scaffold generation protocols for future ovarian bioengineering. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):58.
2. Ayoubi JM, Carbonnel M, Pirtea P, Kvarnstrom N, Brannstrom M, Dahm-Kahler P. Laparotomy or minimal invasive surgery in uterus transplantation: a comparison. *Fertil Steril.* 2019;112(1):11-8.
3. Brannstrom M. Uterus transplantation: transition from experimental to clinical procedure. *Minerva Ginecol.* 2019;71(6):460-6.
4. Brannstrom M. Introduction: Uterus transplantation. *Fertil Steril.* 2019;112(1):1-2.
5. Brannstrom M. Nordic light in assisted reproduction - let it keep shining. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):273-4.
6. Brannstrom M, Dahm-Kahler P. Uterus transplantation and fertility preservation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;55:109-16.
7. Brannstrom M, Enskog A, Kvarnstrom N, Ayoubi JM, Dahm-Kahler P. Global results of human uterus transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil Steril.* 2019;112(1):3-10.

8. Brucker SY, Taran FA, Rall K, Scholler D, Dahm-Kahler P, Kvarnstrom N, et al. Experiences of a multistep process with medical and psychological interventions for patients with congenital uterine aplasia to achieve motherhood: the Gothenburg-Tubingen collaboration. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019;11(2):121-6.
9. Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE. Ovulation: Parallels With Inflammatory Processes. *Endocr Rev.* 2019;40(2):369-416.
10. Estienne A, Portela VM, Choi Y, Zamberlam G, Boerboom D, Roussel V, et al. The endogenous hydrogen sulfide generating system regulates ovulation. *Free Radic Biol Med.* 2019;138:43-52.
11. Forslund M, Landin-Wilhelmsen K, Schmidt J, Brannstrom M, Trimpou P, Dahlgren E. Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):320-6.
12. Hu M, Zhang Y, Guo X, Jia W, Liu G, Zhang J, et al. Perturbed ovarian and uterine glucocorticoid receptor signaling accompanies the balanced regulation of mitochondrial function and NFkappaB-mediated inflammation under conditions of hyperandrogenism and insulin resistance. *Life Sci.* 2019;232:116681.
13. Hu M, Zhang Y, Guo X, Jia W, Liu G, Zhang J, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant reactive oxygen species production. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(5):E794-E809.
14. Jarvholm S, Kvarnstrom N, Dahm-Kahler P, Brannstrom M. Donors' health-related quality-of-life and psychosocial outcomes 3 years after uterus donation for transplantation. *Hum Reprod.* 2019;34(7):1270-7.
15. Kvarnstrom N, Enskog A, Dahm-Kahler P, Brannstrom M. Live versus deceased donor in uterus transplantation. *Fertil Steril.* 2019;112(1):24-7.
16. Padma AM, Truong M, Jar-Allah T, Song MJ, Oltean M, Brannstrom M, et al. The development of an extended normothermic ex vivo reperfusion model of the sheep uterus to evaluate organ quality after cold ischemia in relation to uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(9):1127-38.
17. Taran FA, Scholler D, Rall K, Nadalin S, Konigsrainer A, Henes M, et al. Screening and evaluation of potential recipients and donors for living donor uterus transplantation: results from a single-center observational study. *Fertil Steril.* 2019;111(1):186-93.
18. Tummers P, Goker M, Dahm-Kahler P, Brannstrom M, Tullius SG, Rogiers X, et al. Meeting Report: First State-of-the-Art Meeting on Uterus Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(3):455-8.
19. Wang T, Zhang J, Hu M, Zhang Y, Cui P, Li X, et al. Differential Expression Patterns of Glycolytic Enzymes and Mitochondria-Dependent Apoptosis in PCOS Patients with Endometrial Hyperplasia, an Early Hallmark of Endometrial Cancer, In Vivo and the Impact of Metformin In Vitro. *Int J Biol Sci.* 2019;15(3):714-25.
20. Wennberg AL, Schildauer K, Brannstrom M. Elective oocyte freezing for nonmedical reasons: a 6-year report on utilization and in vitro fertilization results from a Swedish center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(11):1429-34.
21. Zhang Y, Zhao W, Xu H, Hu M, Guo X, Jia W, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance-induced fetal loss: evidence for placental mitochondrial abnormalities and elevated reactive oxygen species production in pregnant rats that mimic the clinical features of polycystic ovary syndrome. *J Physiol.* 2019;597(15):3927-50.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

Arvind Manikantan Padma

Tagrid Jar-Allah

Ahmed Baker A Alshaikh

Huvudman

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

Medarbetare

Anna Lindfors
Charlotte Palmqvist
Åsa Åkesson
Emilia Afonzo
Magnus Palmer

Finansörer

ALF
Cancerfonden
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond

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-års överlevnad 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. 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 paraaortalt. Det föreligger behov av utvärdering av lymfkörtelutrymningarna både angående morbiditet och onkologiskt utfall. Minimal 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.

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 och 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 det onkologiska utfallet vid behandling med robotassisterad laparoskopisk kirurgi av tidiga stadier av cervixcancer
5. Att utvärdera komplikationspanoramat och dess associationer vid avancerad gynekologisk tumörkirurgi
6. 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 götalandregionen 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. Malmsten C, Hellberg P, Bergmark K, Dahm-Kahler P. Long-term fertility, oncological, and quality-of-life outcomes after trachelectomy in early stage cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):1033-41.
2. Brannstrom M, Dahm-Kahler P. Uterus transplantation and fertility preservation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;55:109-16.
3. Hallqvist A, Bergmark K, Bäck TA, Andersson H, Dahm-Kähler P, Johansson M, Lindegren S, Jensen H, Jacobsson L, Hultborn R, Palm S, Albertsson P. Intraperitoneal alpha-emitting radio immunotherapy with Astatine-211 in relapsed ovarian cancer; long-term follow-up with individual absorbed dose estimations. *J Nucl Med.* 2019 Jan 25.
4. Tummers P, Göker M, Dahm-Kahler P, Brännström M, Tullius SG, Rogiers X, Van Laecke S, Weyers S. Meeting Report: First State-of-the-Art Meeting on Uterus Transplantation. *Transplantation.* 2019 Mar;103(3):455-458.
5. Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, Staf C, Rådestad AF, Reynisson P, Stålberg K, Falconer H, Persson J, Dahm-Kähler P. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer.* 2019 Jul;116:169-177
6. Falconer H, Palsdottir K, Stalberg K, Dahm-Kähler P, Ottander U, Lundin ES, Wijk L, Kimmig R, Jensen PT, Zahl Eriksson AG, Mäenpää J, Persson J, Salehi S. Robot-assisted approach to cervical cancer (RACC): an international multi-center, open-label randomized controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jul;29(6):1072-1076.
7. Järholm S, Kvarnström N, Dahm-Kähler P, Brännström M. Donors' health-related quality-of-life and psychosocial outcomes 3 years after uterus transplantation. *Hum Reprod.* 2019 Jul 8;34(7):1270-1277.
8. Ayoubi JM, Carbonnel M, Pirtea P, Kvarnström N, Brännström M, Dahm-Kähler P. Laparotomy or minimal invasive surgery in uterus transplantation: a comparison. *Fertil Steril.* 2019 Jul;112(1):11-18.
9. Kvarnström N, Enskog A, Dahm-Kähler P, Brännström M. Live versus deceased donor in uterus transplantation. *Fertil Steril.* 2019 Jul;112(1):24-27.
10. Brännström M, Enskog A, Kvarnström N, Ayoubi JM, Dahm-Kähler P. Global results of human uterus

- transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil Steril*. 2019 Jul;112(1):3-10.
11. Stålberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, Carlson J, Dahm-Kähler P, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer- a Swedish Gynecological cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol*. 2019 Nov;58(11):1628-1633.
 12. Bjurberg M, Holmberg E, Borgfeldt C, Flöter-Rådestad A, Dahm-Kähler P, et al. Primary treatment patterns and survival of cervical cancer in Sweden: A population-based Swedish Gynecologic Cancer Group Study. *Gynecol Oncol*. 2019 Nov;155(2):229-236.
 13. Johansen G, Dahm-Kähler P, Staf C, Flöter Rådestad A, Rodriguez-Wallberg KA. Fertility-sparing surgery for treatment of non-epithelial ovarian cancer: Oncological and reproductive outcomes in a prospective nationwide population-based cohort study. *Gynecol Oncol*. 2019 Nov;155(2):287-293.

Pågående Doktorandarbeten

Huvudhandledare

Anna Lindfors: Godkänd halvtidskontroll 2 maj 2018 och planerad disputation 2021

Charlotte Palmqvist: Avklarat den kliniska forskarskolan 2018/2019. Halvtidskontroll planerat Ht 2020

Åsa Åkesson; Avklarat den kliniska forskarskolan 2018/2019

Bihandledare

Magnus Palmer, specialistläkare Radiologen SU

Elisabeth Werner Rönnerman, specialistläkare onk/patologen SU

Gry Johansen, ST-läkare Karolinska sjukhuset- Disputation 2021

Huvudman

Ian Milsom
ian.milsom@gu.se

Medarbetare

Maud Ankardal
Maria Gyhagen
Helena Hognert
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
Katja Stenström-Bohlin
Björn Strander
Åsa Åkesson
Sigvard Åkervall

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond
Cancerfonden
National Institute of
Diabetes and Digestive
and Kidney Diseases
(NIDDK)
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. 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. 2019 Nov 26.

2. 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*. 2019 Oct 15. pii: S2405-4569(19)30296-2.
3. Milsom I, Schiøtz HA, Svensson M, Kilany S, Hansson F. A Nordic registry-based study of drug treatment patterns in overactive bladder patients. *Scand J Urol*. 2019 Jun 14:1-9.
4. Gyhagen M, Åkervall S, Molin M, Milsom I. The effect of childbirth on urinary incontinence: a matched cohort study in women aged 40-64 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Oct;221(4):322.e1-322.e17.
5. Stranne J, Malmsten UGH, Areskoug B, Milsom I, Molander U, Peeker R. The rate of deterioration of erectile function increases with age: results from a longitudinal population based survey. *Scand J Urol*. 2019 Apr - Jun;53(2-3):161-165.
6. Holdø B, Verelst M, Svenningsen R, Milsom I, Skjeldestad FE. The retropubic tension-free vaginal tape procedure-Efficacy, risk factors for recurrence and long-term safety. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Jun;98(6):722-728.
7. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric*. 2019 Jun;22(3):217-222.
8. Smith N, Hunter KF, Rajabali S, Milsom I, Wagg A. Where Do Women With Urinary Incontinence Find Information About Absorbent Products and How Useful Do They Find It? *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2019 Jan/Feb;46(1):44-50.
9. Gyhagen M, Al-Mukhtar Othman J, Åkervall S, Nilsson I, Milsom I. The symptom of vaginal bulging in nulliparous women aged 25-64 years: a national cohort study. *Int Urogynecol J*. 2019 Apr;30(4):639-647.
10. Alfonzo E, Wallin E, Ekdahl L, Staf C, Rådestad AF, et al. No survival difference between robotic and open radical hysterectomy for women with early-stage cervical cancer: results from a nationwide population-based cohort study. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;116:169-177.
11. 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*. 2019 Oct 19. pii: S0002-9378(19)31224-4.

Pågående doktorandprojekt

Ulf GH Malmsten. Epidemiologisk och klinisk studie över urininkontinens och urogenitala problem hos män.

Jwan Othman. Bäckebottenbesvär hos kvinnor som inte fött barn – förekomst, naturalförlopp och riskfaktorer.

Emilia Alfonzo Rodriguez. Cervical and vaginal cancer, influence of possible risk markers and protective factors.

Mattias Pålsson. Hysterektomi och inkontinens.

Ida Nilsson. Prediktorer för obstetriska sfinkterrupturer och dess konsekvenser på lång sikt för bäckenbottenfunktion hos 2 para kvinnor.

Åsa Åkesson. Livmodercancer; Betydelse av olika tumörkaraktistika, lymfkörtelstatus och givna behandlingar för komplikationer, tid till återfall och överlevnad.

Johanna Rydelius. Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective.

Jennie Larsudd-Kåverud. The influence of mode of delivery and parity on the short- and long-term health of the mother and child.

Gynekologi och reproduktionsmedicin

Huvudman

Verena Sengpiel
verena.sengpiel@obgyn.gu.se

Medarbetare

Johanna Wiik
Linnéa Lindroos
Patricia Nyeboe
Linda Englund-Ögge
Lilja Þórunn Þorgeirsdóttir
Lina Bergman
Malin Barman
Mahsa Nordqvist
Sofia Berglundh
Sofia Karlsson
Dominika Modzelewska
Eleni Papadopoulou
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

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, amning, barnets tillväxt och neurokognitiv utveckling.

2) HPV infection och graviditetutfall

Infektion med humant papillom 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

CDC4G studien (Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Sweden, 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

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 tidigt 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.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, et al. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(6):594-602.
2. Barman M, Brantsaeter AL, Nilsson S, Haugen M, Lundh T, Combs GF, et al. Maternal dietary selenium intake is associated with increased gestational length and decreased risk of preterm delivery. *Br J Nutr*. 2019:1-11.
3. Englund-Ogge L, Brantsaeter AL, Juodakis J, Haugen M, Meltzer HM, Jacobsson B, et al. Associations between maternal dietary patterns and infant birth weight, small and large for gestational age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(9):1270-82.
4. Fadl H, Saeedi M, Montgomery S, Magnuson A, Schwarcz E, Berntorp K, et al. Changing diagnostic criteria for gestational diabetes in Sweden - a stepped wedge national cluster randomised controlled trial - the CDC4G study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):398.
5. Jar-Allah T, Karrberg C, Wiik J, Sengpiel V, Strander B, Holmberg E, et al. Abnormal cervical cytology is associated with preterm delivery: A population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(6):777-86.
6. 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*. 2019 Sep 10.
7. Kristensen K, Ogge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62(7):1143-53.
8. Modzelewska D, Bellocco R, Elfvin A, Brantsaeter AL, Meltzer HM, Jacobsson B, et al. Caffeine exposure during pregnancy, small for gestational age birth and neonatal outcome - results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):80.
9. Murray SR, Juodakis J, Bacelis J, Sand A, Norman JE, Sengpiel V, et al. Geographical differences in preterm delivery rates in Sweden: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(1):106-16.
10. Wiik J, Sengpiel V, Kyrgiou M, Nilsson S, Mitra A, Tanbo T, et al. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):30.
11. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWedish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ*. 2019;367:l6131.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Johanna Wiik. HPV infection and Preterm Delivery.

Linnéa Lindroos. Obstetric triage.

Mahsa Nordqvist. Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.

Bihandledare

Lilja Thorgeirsdóttir. Kognition, upplevelser och självskattad hälsa hos kvinnor med preklampsi under graviditeten, efter förlossningen och upp till ett år efter förlossningen.

Huvudman

Annika Strandell
annika.strandell@vgregion.se

Medarbetare

Margareta Hellgren
Lennart Blomqvist
Christina Bergh
Johan Fistouris
Karin Sundfeldt
Annika Idahl
Anna Darelus
Mathias Pålsson
Caroline Stadelmann
Leonidas Magarakis
Jennifer Campbell
Maria Gyhagen

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
FoU Västra Götaland
Jane och Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga ändamål
Stiftelsen Assar
Gabrielssons Fond
Bröstcancerföreningen

Kvinnor med upprepade missfall; betydelsen av hämning av trombocyttaggregation

”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 bestämma var graviditeten är lokaliserad och då inte heller utesluta att graviditeten är belägen i tuban eller på annan plats utanför uterus- och äggledarskaviteterna (ektopisk graviditet). Hos 8-42% av patienter med blödning eller andra besvär i tidig graviditet kan graviditeten inte lokaliserars vid första ultraljudet och benämns ”graviditet med oklar lokalisation” = ”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.

Endometriebiopsi vid IVF

Studien är slutförd och publicerad.

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 prevention mot ovarialcancer.

Livstidsrisken att drabbas av ovarialcancer är låg (ca 2%), men eftersom canceren är svår att upptäcka och har ett besvärligt förlopp, skulle den möjliga nyttan kunna överväga 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 Cancer-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 tidigare lägger klimakteriet. Den informationen är viktig vid pre-operativ rådgivning. På lång sikt kommer studien ge svar på om ovarialcancerincidensen påverkas.

SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)

Med samma bakgrund som till HOPPSA, dvs att potentiellt kunna förebygga framtida epitelial ovarialcancer genom att göra opportunistisk salpingektomi, har SALSTER studien planerats. Det är en R-RCT i GynOp registret. Patienter som ska genomgå en laparoskopisk sterilisering randomiseras till salpingektomi eller traditionell sterilisering med tubar ligation. 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. Rekrutering 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. Idahl A, Darelus A, Sundfeldt K, Pålsson M, Strandell A. Hysterectomy and opportunistic salpingectomy (HOPPSA): study protocol for a register-based randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Jan 5;20(1):10.
2. Jar-Allah T, Kärrberg C, Wiik J, Sengpiel V, Strander B, Holmberg E, Strandell A. Abnormal cervical cytology is associated with preterm delivery: a population based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Jan 22.
3. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, Wilkinson J, Sadler L, Gupta D, Strandell A, et al. Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):325-334.
4. Collins E, Strandell A, Granåsen G, Idahl A. Menopausal symptoms and surgical complications

after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2019 Jan;220(1):85.e1-85.e10.

5. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C, Strandell A. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. Hum Reprod Open. 2019 Dec 18;2019(4):hoz039.

Disputationer

Lennart Blomqvist. Recurrent unexplained first-trimester miscarriage. Effects of acetylsalicylic acid, platelet aggregation and thyroid disease.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Johan Fistouris, "Pregnancy of unknown location" (PUL) – prediction models, management and patients' experiences.

Anna Darelus, The Fallopian tube – to be or not be removed. Leonidas Magarakis, Salpingectomy for sterilization.

Jennifer Campbell, Surgical Management of Apical Pelvic Organ Prolapse.

Huvudman

Karin Sundfeldt
karin.sundfeldt@gu.se

Medarbetare

Elin Bernson
Pernilla Dahm-Kähler
Hanna Engkvist
Maria Gyhagen
Carina Iloson
Björg Kristjánsdóttir
Jacob Lauesgaard
Anna Lindfors
Niclas Karlsson
Maria Lycke
Janusz Marcickiewicz
Constantina “Claudia” Mateiou
Mathias Pålsson
Annika Strandell
Eva Smith-Knutsson
Teresia Svanvik
Benjamin Ulfenborg
Birgitta Weijdegård

Finansiärer

ALF
Cancerfonden Nordic
Cancer Union
Vinnova
BioCARE
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
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. Marcišauskas S, Ulfenborg B, Kristjansdottir B, Waldemarson S, Sundfeldt K. Univariate and classification analysis reveals potential diagnostic biomarkers for early stage ovarian cancer Type 1 and Type 2. *J Proteomics*. 2019 Jan 30;196:57-68.
2. Jiang X, Finucane HK, Schumacher FR... Sundfeldt K (ca 250/320),... Amos CI, Kraft P, Lindström S. Shared heritability and functional enrichment across six solid cancers. *Nat Commun*. 2019 Jan 25;10(1):431.
3. Svanvik T, Strömberg U, Holmberg E, Marcickiewicz J, Sundfeldt K. DNA ploidy status, S-phase fraction, and p53 are not independent prognostic factors for survival in endometrioid endometrial carcinoma FIGO stage I-III. *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Jan 13.
4. Idahl A, Darelus A, Sundfeldt K, Pålsson M, Strandell A. Hysterectomy and opportunistic salpingectomy (HOPPSA): study protocol for a register-based randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Jan 5;20(1):10.
5. Svanvik T, Marcickiewicz J, Sundfeldt K, Holmberg E, Strömberg U. Sociodemographic disparities in stage-specific incidences of endometrial cancer: a registry-based study in West Sweden, 1995-2016. *Acta Oncol*. 2019 Jun;58,(6):845-851.
6. Jang S C, Crescitelli R, Höög J, Belgrano V, Olofsson Bagge R, Sundfeldt K, Lötvall J. Mitochondrial protein enriched extracellular vesicles discovered in human melanoma tissues can be detected in patient plasma. *J Extracellular Vesicles (ZVEV)*. 2019 Aug 27;8(1).
7. Enroth S, Berggrund M, Lycke M, Broberg J, Lundberg M, Assarsson E, Olovsson M, Ståhlberg K, Sundfeldt K, Gyllensten U. High throughput proteomics identifies a high-accuracy 11 plasma protein biomarker signature for ovarian cancer. *Commun Biol*. 2019 Jun 20;2:22.
8. Engqvist H, Parris T, Kovács A, Nemes S, Rönnerman Werner E, De Lara S, Biermann J, Sundfeldt K, Karlsson P, Helou K. Immunohistochemical validation of COL3A1, GPR158, and PITHD1 as prognostic biomarkers in early-stage ovarian carcinomas. *BMC Cancer*. 2019 Sep 18;19(1):928.
9. Meager NS, Wang L, Rambau PF... Sundfeldt K (25/47),... Cohen P, Ramus SJ, Köbel M. A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases. *Modern Pathology*. 2019 Dec;32(12):1834-1846.
10. Gidwani K, Kekki H, Terävä J, Soukka T, Sundfeldt K, Pettersson K. Nanoparticle-aided glycovariant assays to bridge biomarker performance and ctDNA results. *Mol Aspects Med*. 2019 Nov 29:100831. Review.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Theresia Svanvik. Long-term Survival and Prognostic Factors in Endometrial Cancer; A population-based cohort study in Västra Götaland and northern Halland. Biträdande handledare: Janusz Marcickiewicz, Ulf Strömberg GU. Disputerad 04-2019.

Maria Lycke. Implementering av nya biomarkörer och algoritmer för diagnostik av ovarialcystor/tumörer i lilla bäckenet. Biträdande handledare: Björg Krisjansdottir. Benjamin Ulfenborg. Disputation 04-2020.

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 Stjerndahl, GU.

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.

Biträdande handledare

Eva Smith-Knutsson. Prevalence, pathogenesis, symptoms and sexual consequences from genital Graft-versus-Host Disease in women who experienced allogeneic bone marrow transplantation 1996-2009.

Huvudhandledare: Mats Brune, GU. Övriga biträdande handledare Lotti Helström. Disputerad 04-2019.

Hanna Engqvist. Analysis of genetic and epigenetic abnormalities involved in the development of ovarian tumors. Huvudhandledare: Khalil Helou, GU. Övriga biträdande handledare: Per Karlsson, Anikó Kovács, Toshima Parris, Disputation 05-2020.

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.

Anna Darelius. The Fallopian tube- to be or not to be removed. Huvudhandledare: Annika Strandell. Övriga biträdande handledare Annika Idahl.

Huvudman

Helen Elden
helen.elden@vgregion.se

Medarbetare

Monika Fagevik-Olsén
Annelie Gutke
Gunilla Kjellby-Wendt
Hans-Christian Östgaard,
Närhälsan
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, Institutionen
för Statsvetenskap
Anna Glantz
Joy Johansson
Ellis Antje Johansmeyer
Rebekka Birgirdottir-
Satejeff
Ann-Charlotte Linnér,
Närhälsan

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.

I. 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).

II. 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

III. 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.

IV 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 symtom och minska sjukskrivning relaterad till bäckensmärta, BS hos gravida kvinnor. Gravida som söker för BS på sin barnmorskemottagning tillfrågas om medverkan i studien. De fyller i bakgrundsinformation och 5-7 dagars basregistrering med obehag av BS, smärtintensitet morgon, kväll och natt (VAS), samt eventuell sjukskrivning. Vidare registreras funktion (SWE-PGQ), skattad hälsorelaterad livskvalitet (EQ-5D, VAS), katastroftankar vid smärta (PCS), sömnhet dagtid (ESS) samt subjektiv sovtid före inklusion och efter 4 och 8 veckor. Efter att diagnosen bekräftats av undersökning, sker randomisering till S (grupp 1, bestående av 30 kvinnor) eller till S + MK (grupp 2, bestående av 30 kvinnor) i 4 veckor. Efter 4 veckor får grupp 1 MK. På en subgrupp av patienter, 10 kvinnor som får enbart S och 10 som får S+MK utförs polysomnografi före och vid avslut av behandlingen. Studien pågår.

V. 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.

VI. 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 bäckensmärta, 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 bäckensmärta under graviditeten innan insjuknande, debutsymtom, diagnostik och given behandling för PPSS har registrerats från kvinnornas journaler. Manuskriptskrivande pågår..

Vetenskaplig rapport 2018

Publicerade originalartiklar

1. Wennerholm U-B, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. 367: BMJ; 2019.
2. Gutke A, Stuge B, Elden H, Sandell C, Asplin G, Fagevik Olsén M. The Swedish version of the pelvic girdle questionnaire, cross-cultural adaptation and validation. s. 1464-5165: Disability and Rehabilitation; 2019.
3. Wessberg A, Lundgren I, Elden H. Late-term pregnancy: Navigating in unknown waters — A hermeneutic study. Women and Birth; 2019 Apr 1.

Pågående doktorandprojekt

Shrouq Hawadehm: Midwives' collective attitude towards labour pain. Handledare: Helen Elden och Helena Wigert (Inst för vårdvetenskap och hälsa)

Anna Wessberg: Consequences of induction of labour in gestational week 41 versus gestational week 42 with regard to neonatal outcome and womens and partners experiences: a randomized controlled multicenter study. Handledare: Helen Elden och Ingela Lundgren (Inst för vårdvetenskap och hälsa) och Henrik Hagberg (Inst för klin vet).

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. Handledare: Helen Elden, Ingela Lundgren, Anna Dencker (Inst för vårdvetenskap och hälsa) och Henrik Hagberg (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

Perinatale hjärnskador

Sammanfattning

I Sverige drabbas årligen 300 barn av någon form av neurologiskt handikapp relaterat till hjärnskada under perinatalperioden. Målsättningen med projektet är att experimentellt och kliniskt undersöka mitokondriella och immuno-inflammatoriska mekanismer vid perinatal hjärnskada, undersöka nya kliniska biomarkörer och nya metoder för fosterövervakning samt finna strategier för neuroprotektion för nyfödda med hypoxisk-ischemisk encefalopati.

De övergripande hypoteserna är att:

1. Mitokondriell dysfunktion och inflammatoriska processer inducerar apoptotisk och nekroptotisk celldöd som är kritisk för hjärnskadan efter hypoxi-ischemi. Dessutom är nedbrytning av skadade mitokondrier (mitofagi), tillverkning av nya mitokondrier (biogenes) och mitokondriell fragmentering (fission) kritiska för cellskadan, hjärnans utveckling och förmåga till reparation. Nya neuroprotektiva strategier utvecklas och vi tror att s.k. "glukagon-like peptide -1" receptor analoger (som t.ex. Exendin-4) och MgSO₄ har potential för klinisk implementering.

2. 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 predikerar 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:

1. Mitochondrial impairment and immune-inflammatory processes induce necrotic and apoptotic cell death that are critical for development of brain injury after hypoxia-ischemia. Furthermore, inability to degrade dysfunctional mitochondria (mitophagy), insufficient production of new mitochondria (biogenesis) and mitochondrial fragmentation appear critical for cell injury, brain development and the reparative capacity in the long term. Experimental *in vivo* and *in vitro* models are combined with molecular approaches. We develop new neuroprotective strategies and we believe that Glucagon-like peptide-1 receptor analogues (such as Exendin-4), Semaglutide and MgSO₄ have potential for clinical translation.
2. 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 originalartiklar

1. Nair S, Sobotka KS, Joshi P, Gressens P, Fleiss B, Thornton C, Mallard C, Hagberg H. Lipopolysaccharide-induced alteration of mitochondrial morphology induces a metabolic shift in microglia modulating the inflammatory response *in vitro* and *in vivo*. *Glia*. 2019 Jan 13.
2. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, Enquobahrie DA, Hagberg H, Östling S, Rajagopal L, Adams Waldorf KM, Sengpiel V. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero. *JAMA Psychiatry*. 2019 Mar 6.
3. Mottahedin A, Joakim Ek C, Truvé K, Hagberg H, Mallard C. Choroid plexus transcriptome and ultrastructure analysis reveals a TLR2-specific chemotaxis signature and cytoskeleton remodeling in leukocyte trafficking. *Brain Behav Immun*. 2019 Feb 26. pii: S0889-1591(19)30142-4.
4. Singh-Mallah G, Nair S, Sandberg M, Mallard C, Hagberg H. The role of mitochondrial and endoplasmic reticulum ROS production in models of perinatal brain injury. *Antioxid Redox Signal*. 2019 Apr 8.
5. Ardalan M, Svedin P, Baburamani AA, Supramaniam VG, Ek J, Hagberg H, Mallard C. Dysmaturation of Somatostatin Interneurons Following Umbilical Cord Occlusion in Preterm Fetal Sheep. *Front Physiol*. 2019 May 22;10:563.
6. Vontell R, Supramaniam VG, Davidson A, Thornton C, Marnerides A, Holder-Espinasse M, Lillis S, Yau S, Jansson M, Hagberg HE, Rutherford MA. Post-mortem Characterisation of a Case With an ACTG1 Variant, Agenesis of the Corpus Callosum and Neuronal Heterotopia. *Front Physiol*. 2019 May 24;10:623.
7. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, Fadl H, Jonsson M, Ladfors L, Sengpiel V, Wesström J, Wennergren G, Wikström AK, Elden H, Stephansson O, Hagberg H. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ*. 2019 Nov 20;367:l6131.
8. 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*. 2019 Nov 11.
9. Van Steenwinckel J, Schang AL, Krishnan ML, Degos V, Delahaye-Duriez A, Bokobza C, Csaba Z, Verdonk F, Montané A, Sigaut S, Hennebert O, Lebon S, Schwendimann L, Le Charpentier T, Hassan-Abdi R, Ball G, Aljabar P, Saxena A, Holloway RK, Birchmeier W, Baud O, Rowitch D, Miron V, Chretien F, Leconte C, Besson VC, Petretto EG, Edwards AD, Hagberg H, Soussi-Yanicostas N, Fleiss B, Gressens P. Decreased microglial Wnt/ β -catenin signalling drives microglial pro-inflammatory activation in the developing brain. *Brain*. 2019 Dec 1;142(12):3806-3833.
 10. Martinello KA, Meehan C, Avdic-Belltheus A, Lingam I, Ragab S, Hristova M, Tann CJ, Peebles D, Hagberg H, et al. Acute LPS sensitization and continuous infusion exacerbates hypoxic brain injury in a piglet model of neonatal encephalopathy. 2019 Jul 15;9(1):10184.
 11. Jacobsson B, Saltvedt S, Wikström AK, Morken NH, Leijonhufvud Å, Hagberg H. Preterm delivery: an overview on prediction, prevention and treatment. *Lakartidningen*. 2019 Oct 8;116. pii: FSST.
 12. Ley D, Abrahamsson T, Domellöf M, Jonsson B, Hagberg H, Hellström A. Extremely preterm birth in Sweden - clear progress but remaining challenges. Review. *Lakartidningen*. 2019 Oct 8;116. pii: FR6I.
 13. Rocha-Ferreira E, Poupon L, Zelco A, Leverin A-L, Nair S, Jonsdotter A, Carlsson Y, Thornton C, Hagberg H*, Rahim A A* Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Brain*. 2018 Oct 1;141(10):2925-2942. *Shared senior authorship.

Disputationer

Anna Wessberg: Management and women's experiences of pregnancies lasting more than 41 gestational weeks. Huvudhandledare Helen Elden (Inst för vårdvetenskap och hälsa), bihandledare: Ingela Lundgren, (Inst för vårdvetenskap och hälsa), Henrik Hagberg och Ulla-Britt Wennerholm.

Pihla Kuusela: Ultrasound measurement of cervical length in the second trimester of pregnancy for prediction of preterm delivery. Huvudhandledare Ulla-Britt Wennerholm, bihandledare: Henrik Hagberg, Bo Jacobsson och Lil Valentin.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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 (Inst för klin vetenskap).

Hanna Toorell: "Development of novel biomarkers for brain injury and fetal sepsis in birth asphyxia" Bihandledare: Karin Sävman, Ylva Carlsson.

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

Andrea Jonsdotter: Role of phagoptosis in perinatal brain injury. Huvudhandledare: Ylva Carlsson.

Huvudman

Margareta Hellgren
margareta.hellgren@
vgregion.se

Medarbetare

Adalbjörg Björgvinsdóttir
Lennart Blomqvist
Niclas Carlberg
Anna Hagman
Anders Jeppsson
Ove Karlsson
Pelle Lindqvist
Maria Revelj
Karin Rova
Tommy Sporrang
Annika Strandell

Finansiärer

Bayer AB
CSL Behring AB
Stiftelsen Elsa och Gustav
Lindhs fond
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Octapharma Nordic AB
Stiftelsen Sigurd och Elsa
Goljes Minne
Triolab AB
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond

Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas

Sammanfattning

Förändringar i hemostasen förekommer vid många obstetriska komplikationer, framförallt vid blödningar och tromboemboliska komplikationer men också vid preeklampsi. Vi studerar förekomst av och diagnostik av hemostasrubbning vid blödning, diagnostik och behandling av tromboemboliska komplikationer, hemostas- rubbningar vid habituell 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 habituell 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 habituell abort med och utan behandlade med acetylsalicylsyra under graviditet,

V. Tromboemboliska komplikationer vid konstgjord befruktning

Studier avseende risker och förekomst av tromboemboliska komplikationer vid artificiell befruktning med speciell studie av betydelsen av överstimulering (OHSS). (I samarbete med Karolinska Universitetssjukhuset)

VI. 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)

VII Farmakokinetik av lågmolekylärt heparin (dalteparin) hos kvinnor med svår fetma och normalvikt, en jämförelse.

Bestämning av den tid som behövs från injektion till möjlighet att anlägga EDA/spinal vid förlossningen.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Platelet aggregation in healthy women during normal pregnancy - a longitudinal study. Blomqvist LRF, Strandell AM, Baghaei F, Hellgren MSE. Platelets. 2019;30(4):438-444.
2. Obstetric venous thromboembolism: a systematic review of dalteparin and pregnancy. Hellgren M, Mistafa O. J Obstet Gynaecol. 2019 May;39(4):439-450.

Disputationer

Lennart Blomqvist. Behandling med acetylsalicylsyra vid upprepade missfall i tidig graviditet- en randomiserad studie Trombocyttaggregation under graviditet.

Huvudhandledare: Annika Strandell. Biträdande handledare: Margareta Hellgren.

Pågående doktorandprojekt

Karin Rova. Thromboembolism in IVF treatments with special attention to the impact of ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS. Huvudhandledare Pelle Lindqvist, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge och Karolinska institutet, Stockholm

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

Huvudman

Bo Jacobsson
bo.jacobsson@obgyn.gu.se

Medarbetare

Kristina Adams Waldorf
Jonas Bacelis
Maria Bullarbo
Malin Barman
Sofia Berglundh
Ylva Carlsson
Teresa Cobo
Linda Englund-Ögge
Tomas Fritz
Maria Hallingström
Mykolas Jocys
Julius Juodakis
Marian Kacerovský
Dominika Modzelewska
Ronny Myhre
Pol Solé Navais
Mahsa Nordqvist
Patricia Nyeboe
Eleni Papadopoulou
Verena Sengpiel
Martin Stephan
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;

- att förstå och kartlägga olika bakomliggande aspekter kring förtidsbörd och barnutfall,
- att studera genetiken och gen-miljöinteraktionen för förlossningstidpunkt (inklusive förtidsbörd och överburenhet)
- att kartlägga grundläggande epidemiologiska samband mellan förtidsbörd och barnutfall
- att utveckla och utvärdera olika metoder för förbättrad fosterdiagnostik

Förtidsbörd är ett internationellt samhällsproblem och den viktigaste orsaken till perinatal dödlighet och sjuklighet. Det orsakar majoriteten av alla dåliga graviditetsutfall, bland annat drygt 70% av all perinatal död och nästan hälften av alla postnatale neurologiska komplikationer. Förtidsbördsfrekvensen i Sverige är 5,6%. Förtidsbörd har en komplex etiologi med många olika potentiella bakomliggande orsaker. Infektiösa tillstånd tros vara orsaken till omkring 25-40% av all förtidsbörd. När en kvinna kommer in med symtom på hotande förtidsbörd har vi idag ingen effektiv behandling för att förebygga det. Många interventioner, bland annat tocolytika och antibiotika, har prövats för att förlänga graviditeten och förbättra utfallet för de barn som föds för tidigt men inga stora framsteg har gjorts. Vissa antibiotikastudier har till och med antytt att det kan vara skadligt för barnet att ge kvinnan antibiotika under graviditeten. Vår forskargrupp har projekt inom tre huvudområden: 1) biomarkörer och inflammation i livmodern i relation till förtidsbörd 2) genetiska studier för att försöka förstå mekanismer varför förlossningen startar vid en viss graviditetslängd 3) epidemiologiska studier för att bättre förstå spontan förtidsbörd.

Målet med projekt 1 och 2 är att identifiera och undersöka om särskilda proteiner, peptider, gener och/eller metaboliter redan tidigt i graviditeten, eller när kvinnan kommer in med symtom på hotande förtidsbörd, kan förutsäga vem som kommer att föda för tidigt. Ytterligare en målsättning är att med hjälp av den genetiska analysen av polymorfismer i maternella, paternella och fetala gener bättre förstå mekanismerna bakom spontan förtidsbörd.

Vidare kommer gen-gen- och gen-miljö-interaktioner att studeras. Slutligen vill vi undersöka potentiella verkningsmekanismer i avseende probiotika och förtidsbörd.

Studierna i projekt 1 och 2 kommer att utföras som ett multinationellt samarbete med patienter från både Europa och USA. Maternellt blod, fostervatten och vaginal/cervikalsekret kommer att analyseras i avseende

proteomics och genomics (analyserna är namngivna på engelska nedan). Gener kommer att analyseras i olika modeller med så kallad genome wide association (GWA) teknik.

Genom att både kvinnor utan symtom på hotande förtidsbörd i tidig graviditet och kvinnor med symtom på hotande förtidsbörd senare i graviditeten ingår, kan vi kartlägga vilka proteiner och gener som är av betydelse samt studera probiotikas effekt. Betydelsen av denna forskning är uppenbar då konsekvenserna av förtidsbörd kan innebära såväl död som ett livslångt handikapp. Biomarkörer och en ökad molekylär förståelse för förtidsbörd är av central betydelse för att finna strategier för att tidigt identifiera och påverka processen genom olika åtgärder samt förebygga tillståndet. Studierna kommer även att förbättra kunskapsläget gällande kopplingen mellan intag av probiotika och olika inflammatoriska tillstånd under graviditeten, vilket kan påverka förekomsten av förtidsbörd. I ett senare skede kan studien också bidra med kostrekommendationer under graviditeten.

En reduktion i förekomsten av spontan förtidsbörd kommer att ha betydande effekt för såväl perinatal hälsa som socioekonomiska folkhälsoaspekter.

Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics

Summary

The main focus of our research is;

- 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 originalartiklar

1. Murray SR, Juodakis J, Bacelis J, Sand A, Norman JE, Sengpiel V, Jacobsson B. Geographical differences in preterm delivery rates in Sweden: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Jan 98(1):106-116. 2019.
2. Radochova V, Stepan M, Kacerovska Musilova I, Slezak R, Vescicik P, Menon R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Association between periodontal disease and preterm prelabor rupture of membranes. *J Clin Periodontol.* Jan 14. 2019.
3. Karlsson Linnér R, Biroli P, Kong E,, Jacobsson B, et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nat Genet.* Jan 14. 2019.
4. Modzelewska D, Bellocco R, Elfvin A, Brantsæter AL, Meltzer HM, Jacobsson B, Sengpiel V. Caffeine exposure during pregnancy, small for gestational age birth and neonatal outcome - results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* Feb 26;19(1):80. 20189. 2019.
5. Al-Haddad BJS, Jacobsson B, Chabra S, Modzelewska D, Olson EM, Bernier R, Enquobahrie DA, Hagberg H, Östling S, Rajagopal L, Adams Waldorf KM, Sengpiel V. Long-term Risk of Neuropsychiatric Disease After Exposure to Infection In Utero. *JAMA Psychiatry.* Mar 6. 2019.
6. Middeldorp CM, Felix JF, Mahajan A;, Jacobsson B, et al. The Early Growth Genetics (EGG) and EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology (EAGLE) consortia: design, results and future prospects. *Eur J Epidemiol.* Mar 18. 2019.
7. Musilova I, Spacek R, Stranik J, Jacobsson B, Kacerovsky M. Fetal Portal System Flowmetry and Intra-Amniotic Inflammation in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther.* Mar 19:1-10. 2019.
8. 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.* Mar 21:1-181. 2019.
9. Ankarcrona V, Altman D, Wikström AK, Jacobsson B, Brismar Wendel S. Delivery outcome after trial of labor in nulliparous women 40 years or older - a nationwide population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Mar 22. 2019.
10. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M,, Jacobsson B, et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nat Genet.* May 51(5):804-814. 2019.
11. Musilova I, Kolackova M, Andrys C, Drahosova M, Baranová I, Chmelarova M, Stranik J, Jacobsson B, Kacerovsky M. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of fetal membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* May 5:1-291. 2019.
12. Janku P, Kacerovsky M, Zednikova B, Andrys C, Kolackova M, Drahosova M, Pliskova L, Zemlickova H, Gerychova R, Simetka O, Matlak P, Jacobsson B, Musilova I. Pentraxin 3 in Noninvasively Obtained Cervical Fluid Samples from Pregnancies Complicated by Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther.* May 9:1-9. 2019.
13. Al -Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 15. 2019.
14. MacLennan AH, Lewis S, Moreno-De-Luca A, Fahey M, Leventer RJ, McIntyre S, Ben-Pazi H, Corbett M, Wang X, Baynam G, Fehlings D, Kurian MA, Zhu C, Himmelmann K, Smithers-Sheedy H, Wilson Y, Ocaña CS, Van Eyk C, Badawi N, Wintle RF, Jacobsson B, et al. Genetic or Other Causation Should Not Change the Clinical Diagnosis of Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* Jul;34(8):472-476. 2019.
15. Xia X, Zhou Z, Shen S, Lu J, Zhang L, Huang P, Yu J, Yang L, Wang P, Lam KH, Jacobsson B, Mol BW, Xia H, Qiu X. Effect of a two-stage intervention package on the cesarean section rate in Guangzhou, China: A before-and-after study. *PLoS Med.* Jul 8;16(7):e1002846. 2019.
16. Kacerovsky M, Romero R, Pliskova L, Bolehovska R, Hornychova H, Matejkova A, Vosmikova H,

- Andrys C, Kolackova M, Laudański P, Pelantova V, Jacobsson B, Musilova I. Presence of Chlamydia trachomatis DNA in the amniotic fluid in women with preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. Jul 15:1-12. 2019.
17. Ericsson O, Ahola T, Dahl F,, Jacobsson B, Nicolaidis K. Clinical validation of a novel automated cell-free DNA screening assay for trisomies 21, 13, and 18 in maternal plasma. Prenat Diagn. Aug 19. 2019.
 18. 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. Aug 27. 2019.
 19. Liu X, Helenius D, Skotte L,, Jacobsson B, et al. Variants in the fetal genome near pro-inflammatory cytokine genes on 2q13 associate with gestational duration. Nat Commun. Sep 2. 2019.
 20. Karlsson S, Brantsæter 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. Sep 10. 2019.
 21. Helgeland Ø, Vaudel M, Juliusson PB, Lingaas Holmen O, Juodakis J, Bacelis J, Jacobsson B, et al. Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. Nat Commun. Oct 1. 2019.
 22. 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. Nov 11. 2019.
 23. 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. Dec 2. 2019.

Disputationer

Bihandledare

Pihla Kuusela, disputation 24 maj. Ultrasound measurement of cervical length in the second trimester of pregnancy for prediction of preterm delivery.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Dominika Modzelewska. Familial aggregation of gestational age.

Patricia Nyeboe. Pregnancy related infection and future health in mother and child”.

Bihandledare

Anna Thorell. Behavioral and motor outcome of children born before 34 weeks of gestation.

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

A Swedish multicentre register based randomised controlled superiority trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks (GW) versus induction at 42 completed GW (SWEPI Study).

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 expektans, 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 expektans 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 expektans och induktion i graviditetsvecka 42+0 om inte förlossningen startat spontant. Studien är av stor betydelse då kliniker i flera länder, även i Skandinavien, redan startat inducera förlossningar i graviditetsvecka 41+0 utan att man vet om detta medför någon nytta (eller skada) för patienterna eller leder till samhällsekonomiska fördelar.

Studiedesignen är unik genom att nationella Graviditetsregistret i kombination med Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ) används för att inhämta uppgifter om kvinnorna och utfall för barnen. I styrgruppen för studien ingår medlemmar från registren. En randomiseringsmodul kopplas till Graviditetsregistret med en kompletteringsdatabas som behövs för att inhämta uppgifter som inte finns tillgängliga i registret. Ett sådant upplägg (registerbaserad randomiserad kontrollerad studiedesign, R-RCT) har nyligen används framgångsrikt inom kardiologin (SWEDEHEART) men inte tidigare inom perinatalmedicinsk forskning i Sverige. Fördelarna med detta tillvägagångssätt är dels ekonomiska och dels att rekryteringen underlättas och att bortfallet blir mindre. Göteborg är huvudansvarig för studien och ett stort antal förlossningsenheter och universitet i Sverige medverkar. Studien stöds av Svenskt Nationellt Nätverk för Kliniska Studier inom obstetrik och

gynekologi (SNAKS).

Metod: Swedish Postterm Induction Study, SWEPIS, var en randomiserad kontrollerad studie vid 14 svenska förlossningsenheter utförd under åren 2016-2018. Friska kvinnor med normal graviditet randomiserades vid 41 v till igångsättning samma eller nästa dag eller att vänta och sättas igång vid 42 v om de inte hade fött dessförinnan. Primärt utfall var ett kombinerat mått av perinatal död och neonatal morbiditet såsom låg Apgar score, kramper, hypoxisk ischemisk encephalopati (HIE), hjärnblödning eller mekoniumaspirationssyndrom. Sekundära utfall var: sjuklighet hos kvinnorna, förlossningssätt, kvinnornas upplevelse, barnens hälsa och utveckling upp till 4 års ålder samt hälsoekonomiska effekter.

Resultat: Studien planerades att inkludera 10 000 kvinnor men avslutades i förtid av säkerhetsskäl efter inklusion av 2760 kvinnor när det upptäcktes en signifikant skillnad i det sekundära utfallet perinatal död. I gruppen som sattes igång vid 41 v fanns inga fall av perinatal död medan det i gruppen som inväntade igångsättning vid 42 v fanns sex fall (fem med intrauterin död och ett med neonatal död) ($p=0.031$). Det var ingen skillnad i det primära sammansatta utfallsmåttet mellan grupperna, 2.4% (33/1381) respektive 2.2% (31/1379) (Relativ Risk 1.06; 95% konfidens intervall 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. Gravida kvinnor som når 41 v bör därför kunna erbjudas igångsättning av förlossningen. Hälsoekonomisk analys av resultaten liksom av kvinnornas upplevelse pågår (vg se Helen Elden).

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, randomised 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 is 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 1.06; 95% confidence interval 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.

Conclusions Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks does not alter the composite perinatal outcome, the primary outcome of this study. However, a reduction of the secondary outcome perinatal mortality is observed without increasing adverse maternal outcome. Although these results should be interpreted cautiously, labour induction ought to be offered women no later than at 41+0 weeks and could be one (of few) interventions that reduces stillbirth.

Analyses of women's experience and a health economic evaluation are ongoing. I november 2019 publicerade artikeln i BMJ.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Wennerholm UB, Saltvedt S, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ*. 2019 Nov 20;367:l6131.
2. Opdahl S, Henningsen AA, Bergh C, Gissler M, Romundstad LB, Petzold M, Tiitinen A, Wennerholm UB, Pinborg AB. Data resource profile: the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety (CoNARTaS) cohort. *Int J Epidemiol*. 2019 Nov 19. pii: dyy228.
3. Fadl H, Saeedi M, Montgomery S, Magnuson A, Schwarcz E, Berntorp K, Sengpiel V, Storck-Lindholm E, Strevens H, Wikström AK, Brismar-Wendel S, Persson M, Jansson S, Ahlsson F, Ursing C, Ryen L, Petersson K, Wennerholm UB, Hildén K, Simmons D. Changing diagnostic criteria for gestational diabetes in Sweden – a stepped wedge national cluster randomised controlled trial - the CDC4G study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Nov 1;19(1):398.
4. Ginström Ernstad E, Spangmose AL, Opdahl S, Henningsen AA, Romundstad LB, Tiitinen A, Gissler M, Wennerholm UB, et al. Perinatal and maternal outcome after vitrification of blastocysts: a Nordic study in singletons from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2019 Nov 1;34(11):2282-2289.
5. Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Aug;221(2):126.e1-126.e18.
6. Selin L, Wennerholm UB, Jonsson M, et al. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. *Women Birth*. 2019 Aug;32(4):356-363.
7. Bergh C, Pinborg A, Wennerholm UB. Parental age and child outcomes. *Fertil Steril*. 2019 Jun;111(6):1036-1046.
8. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?' *Hum Reprod Update*. 2019 Mar 1;25(2):137-158.

Disputationer

Pihla Kuusela: Prediction and prevention of preterm delivery in asymptomatic women with a short cervix.

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

Erica Ginström Ernstad: Safety aspects of assisted reproductive technology - obstetric and paediatric outcome following new advanced techniques in IVF-treatment (Huvudhandledare Christina Bergh). Halvtidsseminarium 2019

Eva Furunäs: Gravitet hos kvinnor med medfödda hjärtfel (Huvudhandledare Mikael Dellborg).

Emma Norrman: Long-term morbidity of children born after assisted reproductive technology (ART) (Huvudhandledare Christina Bergh). Halvtidsseminarium 2019

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 (Huvudhandledare Henrik Hagberg)

Tove Wikström: Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies" (Huvudhandledare Henrik Hagberg)

Finansiärer

Action Medical Research	189	Marianne & Marcus Wallenbergs Stiftelse	95
ALF	17, 21, 23, 27, 33, 37, 41, 53, 55, 57, 61, 63, 69, 75, 81, 85, 95, 101, 105, 115, 119, 120, 125, 143, 145, 161, 163, 165, 169, 177, 189, 195, 199	Mary Béves Stiftelse för Barncancerforskning	41
AnnMari och Per Ahlqvists stiftelse	95, 131, 139, 143	Mats Klebergs Stiftelse	57
Barncancerfonden	33, 37, 39, 41	Merck Serono	161
Barndiabetesfonden	95, 101, 121,	Märtha och Gustaf Ågrens Stiftelse	139
Barnhusdirektionen	21	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)	169
Bayer AB	193	Norges Forskningsråd	195
Bengt Ihres fond	115	Norrbacka Eugeniastiftelsen	69, 145
Brottsoffermyndigheten	147	Octapharma Nordic AB	193
Bröstcancerföreningen	177	Odd Fellow	101
Burroughs Wellcome Fund	195	RBU:s forskningsstiftelse	69, 145
Cancerfonden	165, 169, 177	Regents of the University of Michigan	173
CSL Behring AB	193	Sahlgrenska Academy International Starting Grant	37
Diabetesfonden	101	Socialstyrelsen	159
Drottning Silvias Jubileumsfond	69, 75	Stiftelsen Allmänna Barnhuset	147
Ebba Danelius stiftelse	49	Stiftelsen Assar Gabrielssons Fond	37, 177
Elin & Carl Linders Fond	69	Stiftelsen Astma- & Allergiförbundets Forskningsfond	125
Elisabet Bergenmar	79	Stiftelsen Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus forskningsfond	17, 23, 49, 55, 57, 69, 75, 101, 105, 119, 121, 131, 143, 147, 157, 159
EU-Horizon 2020	189	Stiftelsen Elsa och Gustav Lindhs fond	193
Forte	49, 117, 147	Stiftelsen för njursjuka	105
FoU Västa Götaland	27, 33, 49, 57, 63, 89, 95, 101, 113, 115, 117, 119, 125, 139, 145, 149, 157, 159, 169, 177, 185, 193, 195, 199	Stiftelsen Gunvor och Ivan Svenssons stiftelse till minne av deras son Ivan	37
Frimurare Barnhusdirektionen	21, 81, 95, 105, 189	Stiftelsen Handlanden Hjalmar Svenssons forskningsfond	163, 165, 169, 199
Fru Mary von Sydow donationsfond	69	Stiftelsen Kempe-Carlgrenska Fonden	49
Föreningen Margaretahemmet	143, 145, 151	Stiftelsen Mary von Sydows, född Wijk, donationsfond	75, 173, 189, 199
Göteborgs Läkaresällskap	17, 55, 69, 95, 101, 121, 163, 169, 189, 193	Stiftelsen Olle Engkvist Byggmästare	189
Health Technology Assessment (HTA)	199	Stiftelsen Petter Silfverskiölds Minnesfond	69, 75
Hjärnfonden	189	Stiftelsen Professor Lars- Erik Gelins Minnesfond	57, 105, 119
Hjärtebarnsfonden	49	Stiftelsen Samariten	23
Hjärt- Lungfonden	21, 45, 49, 53, 55, 57, 61, 63, 95	Stiftelsen Sigurd och Elsa Goljes Minne	173, 189, 193
HKH Kronprinsessans Lovisas minnesfond	69	Stiftelsen Sunnerdahls Handikappfond	145
IngaBritt & Arne Lundbergs Forskningsstiftelse	95, 121	Stiftelsen Torbjörn Jebners fond för barnneurologisk forskning	157
Inger Hultman med fleras fond	101	Stiftelsen Wilhelm och Martina Lundgrens Vetenskapsfond	69, 81, 173, 189, 193
Innovationsfonden VGR111		Svenska diabetesstiftelsen	101
Jane & Dan Olssons Stiftelse för Vetenskapliga ändamål	57, 161, 163, 177	Svenska folkfonden	131
Jerringfonden	69, 75	Svenska Läkaresällskapet	23, 37, 115, 169
Juntendo University School of Medicine	189	Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning	95
Knut & Alice Wallenbergs Stiftelse	163, 185	Triolab AB	193
Kristina Stenborgs Stiftelse	69	Vetenskapsrådet	17, 27, 49, 91, 95, 153, 185, 189, 195
Lilla Barnets Fond	23, 189	Wallenberg Centre for Molecular and Translational Medicine	37
Linnéa & Josef Carlssons Stiftelse	143, 145		
Majblommans forskningsbidrag	69, 75, 117, 147		
March of Dimes	195		
Marcus och Amalia Wallenbergs minnesfond	153		

Wellspect HealthCare 149
Ågrenska Stiftelsen 69
Åhlén stiftelsen 189

