

# Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2022

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



GÖTEBORGS UNIVERSITET



VÄSTRA  
GÖTALANDSREGIONEN  
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

### *Omslagsbild*

Bertha Wegmann (1847–1926), Ung mor med barn i trädgård, målad 1883. Olja på duk, höjd 135 cm, bredd 87 cm. Nationalmuseum, Stockholm. Foto: Bodil Karlsson / Nationalmuseum. Wikimedia Commons.

Bertha Wegmann föddes i Schweiz men växte upp i Köpenhamn, dit familjen flyttade när hon var fem år. Hon fick sin konstutbildning i Köpenhamn och München.

Bertha Wegmann kom att bli en av Danmarks mest uppskattade porträttmålare. I sitt porträttmåleri är hon en jämlike med virtuoserna Zorn, Krøyer och Edelfelt. Hon är också känd för förnämliga interiörmålningar och blomsterbilder. Motivet med en ung mor med ett spädbarn på armen målades i två versioner, varav omslagsbilden ägs av Nationalmuseum.

Bertha Wegmanns måleri hamnade så småningom i skymundan. Under de senaste åren har hennes konstnärskap dock åter uppmärksammats, mycket genom utställningen ”Ett eget rum” på Waldemarsudde år 2021 och en stor utställning på Den Hirschsprungske Samling i Köpenhamn år 2022.

*Göran Wennergren*

## Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2022

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

Drottning Silvias barnsjukhus samt Kvinnosjukvård (Obstetrik, gynekologi och reproduktion) bildar tillsammans Område 1 inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Sedan ett par decennier redovisar Område 1 och Sektionen för kvinnors och barns hälsa (som en del av Institutionen för Kliniska Vetenskaper vid Göteborgs Universitet) årligen gemensamt aktuell forskning i en särskild katalog eller forskningsboks slut som i denna årgång omfattar publikationer utgivna under 2022. Syftet med forskningsboks slutet är att samla information om forskningsprojekt som bedrivs så att alla som arbetar vid sjukhuset, Västra Götalandsregionen och vid Sahlgrenska akademien, men också forskare vid övriga universitetssjukhus liksom en större allmänhet, lätt kan få en bild av pågående forskning. Det är angeläget att tillvarata och engagera alla yrkeskategorier av medarbetare i sjukvården som önskar vara involverade i forskning, utveckling och implementeringsarbete. Som framgår av redovisningen bedrivs klinisk forskning av skiftande slag med internationell klass. Området bedriver stora prövningar för att utvärdera nya behandlingar av alltifrån folksjukdomar till ovanliga diagnoser. På barnsidan växer det kliniska prövningscentrum som sedan ett 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 leder alltid till enorma påfrestningar, men även vardagliga bestyr såsom bemanningssvårigheter, ökande födselotal, nationella prioriteringsarbetet, omflyttning av öppenvården närmare hemmet, snabbare hemgång och mer egenvård - allt detta utmanar gamla hjulspår. Detta kräver i än högre grad samverkan mellan sjukvård och akademi. Här har vi möjlighet till nytänkande, att med skärpa omdana vårdprocesser och likväl öka patientsäkerhet samt patientnöjdhet. Vetenskapligt grundad kunskap behöver komma till patientnytta och på ett mer målmedvetet sätt integreras i vårdvardagen för att bidra till framtagande av evidensbaserade vårdprocesser.

Kvinnosjukvård & Drottning  
Silvias barn och ungdomssjukhus



Kate Abrahamsson  
Områdeschef

Institutionen för Kliniska  
Vetenskaper



Jovanna Dahlgren  
Prefekt

I samarbete med professor Göran Wennergren.



# Klinisk forskning 2022, Innehåll

## Innehåll

Disputerade, nya docenter och nya professorer	13
Disputerade 2022	13
Docenter 2022	13
Professorer 2022	14

## Verksamhet AnOplva neonatal barn

### *Albert Gyllencreutz Castellheim*

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

### *Anders Elfvin*

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

### *Birgitta Romlin*

I. Monitorering av trombocytfunktion och koagulation hos barn med hjärtfel	25
II. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel	25
III. Natriuretiska peptider och hjärtminutvolymsmätning för värdering av hemodynamisk påverkan efter hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin på barn	26
IV. Hematokritens betydelse för trombocytfunktion och koagulation under och efter extrakorporeal cirkulation	26
V. Trombocyt aktivering och aggregation vid användning av noradrenalin och adrenalin, fysiologiska studier	27
Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac patients	27

### *Karin Sävman*

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

## Verksamhet Barncancercentrum

### *Jonas Abrahamsson*

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

### *Martin Dalin*

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

### *Jenny Kindblom*

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

*Birgitta Lannering*

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

*Karin Mellgren*

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

**Verksamhet Barnhjärtcentrum**

*Ewa-Lena Bratt*

STEPSTONES-projektet (Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions) – medfödda hjärtfel	47
STEPSTONES – medfödda hjärtfel	47
STEPSTONES – diabetes	47
STEPSTONES – implement	47
DIGI-STEPSTONES	48
Faktorer av betydelse för kontinuerlig uppföljning av unga med långvariga sjukdomstillstånd.	
ADOLE7C-projektet (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions)	48

*Frida Dangardt*

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

*Britt-Marie Ekman-Joelsson*

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

*Mats Mellander*

1. Screening för livshotande medfödda hjärtfel i Sverige. En nationell retrospektiv kohortstudie	59
2. Perfusionsindex som screeningmetod för livshotande hjärtfel med obstruktion av vänsterkammerutflödet, särskilt coarctatio aortae	59
3. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenos. En prospektiv observationsstudie med en jämförelsekohort	59

4. Resultat av varierande indikationer för kirurgisk ductuslutning hos extremt underburna barn. En jämförelse mellan två universitetssjukhus i Sverige	60
---	----

*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	63
II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation	64
III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	64
IV. Covid 19 hos barn med medfödda hjärtfel	64

**Verksamhet Kirurgi barn**

*Kate Abrahamsson*

Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck	67
I. Livskvalitetsstudier av ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck i relation till neurogen blås- och tarmfunktionsstörning	67
II. Registerstudier	68
1. Mortalitet och dödsorsak hos individer med MMC – en registerstudie	68
2. Morbiditet baserat på slutenvårdskonsumtion hos individer med MMC – en registerstudie	68
Kliniska studier av esofagusatresi	69
III. Lung- och matstrupsfunktion hos barn och vuxna opererade för esofagusatresi – riskfaktorer, prognos och standardisering av uppföljning	69
IV. Livskvalitet, och coping hos barn och ungdomar födda med esofagusatresi	69
Gastroschisis	70
V. Analys av livskvalité och psykisk hälsa hos barn födda med bukväggsbråck och kopplingen till vårdbehov	70
VI. Inflammatorisk tarmsjukdom	70
1. Barn och ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna och hur kan behandlingsresultaten förbättras?	70
2. Barn som opereras på grund av IBD: resultat av rekonstruktiv kirurgi och erfarenhet av att leva med stomi.	70

*Michaela Dellenmark Blom*

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

*Sofia Sjöström*

Diagnostik och prognos vid funktionella blås och tarmtömningsstörningar hos barn samt utvärdering av behandling vid höggradig urinvägsreflux	77
I. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	77
II. Uppföljning av Svenska Spädbarnsrefluxstudien – Långtidseffekt av endoskopisk injektion jämfört med antibiotikabehandling vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	78
III. Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn – föräldrars upplevelser av barnets sjuklighet, utredning och behandling	78
IV. Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun	78

**Verksamhet Medicin barn**

*Kerstin Albertsson-Wikland*

Matematisk modellering för att analysera tillväxtmönster, bakomliggande hormonella regleringsmekanismer och sen-effekter, syftande till prevention, diagnos och individualiserad behandling av barn	81
---	----

Growth in children, a marker of health and morbidity; Mathematic modelling of growth patterns, underlying hormonal mechanisms & late consequences aiming to prevention, diagnosis, and individualized treatment for children.	82
<i>Carina Ankarberg Lindgren</i>	
Könssteroider hos barn – Koppling till födelsevikt, pubertetstart och vuxenlängd	85
I. Utveckling av laboratorieanalyser anpassade för barn	85
II. Intrauterina och perinatale faktorer och koppling till könssteroider	85
III. Flickor med prematur thelarche	86
IV. Normalisering av pubertet och längdtillväxt hos flickor med Turner syndrom	86
V. Kopplingen mellan IGF-1 och östradiol-nivåer under GH-behandling	87
<i>Stefan Berg</i>	
Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland	89
<i>Malin Berghammer</i>	
1. Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla ett digitalt bildstöd	91
2. Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet	91
3. Mentorskap för sjuksköterskor	92
<i>Per Brandström</i>	
Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	93
<i>Jovanna Dahlgren</i>	
I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning	95
II. Prevention barnfetma (PBF)	96
III. Behandling av barnobesitas	96
IV. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn	96
<i>Olov Ekwall</i>	
Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling	99
<i>Anders Fasth</i>	
Barns immunologiska sjukdomar med särskilt fokus på autoinflammation, primära immundefekter och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet	101
Barnreumatologi (AF, L.B, M.E, NoSPeR)	101
Autoinflammatoriska sjukdomar (P.W, S.B, A.K, K.R, AF)	102
Primära immundefekter (A.F, O.E, A.L, J.L-F, S.Ó, V.F, J.R)	102
Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome	102
<i>Gun Forsander</i>	
Bättre Diabetes Diagnos (BDD)	105
AIDIT	105
AIDIT-QS	106
Diabetes Ketoacidosis, DKA	106
SweBoneDiab	106
CHIC-D, Studie på kärthälsa hos barn med Typ1-diabetes	107
Cardiovascular Health in Children with Type 1 Diabetes – early detection, cardiovascular prevention	



and treatment monitoring	107
SWEET Study	107
ASSET (AI for Sustainable Prevention of Autoimmunity in the Society)	107
 <i>Margaretha Jenholt Nolbris</i>	
Stödja barn/ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd (LST) med e-hälsa med hjälp av digital plattform.	109
Kognitiv funktion och metabol hälsa hos patienter med binjurebarkssvikt	111
The impact of different treatment strategies on long-term cognitive and metabolic health in primary adrenal insufficiency	111
 <i>Karl Mårild</i>	
Riskfaktorer och följsjukdomar vid celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom– ny kunskap genom klinisk epidemiologi	115
Klinisk uppföljningsstudie på celiaki hos barn	116
Vetenskaplig rapport	116
 <i>Robert Saalman</i>	
1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade patienter	119
2. Studie av eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn	119
3. Studier av pediatrik IBD – aspekter på extraintestinala manifestationer och immunreaktivitet	119
Vetenskaplig rapport	120
 <i>Diana Swolin-Eide</i>	
Translationella studier kring skelettutveckling under barn och ungdomsåren	121
I. Studie av benmassan och FTO-genuttryck hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling	121
II. Tvärsnittsstudie av ungdomar med typ-1 diabetes avseende benmassan och kroppssammansättning	121
III. Uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt frakturer och bentäthet	122
IV. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar samt tidig tillväxt	122
 <i>Göran Wennergren</i>	
Påverkbara riskfaktorer för astma och allergi hos Västra Götalands Barn födda 2003 och 2018	123
Modifiable risk factors for asthma and allergy in Children of Western Sweden born 2003 and 2018	124
 <b>Verksamhet Neurologi Psykiatri Habilitering</b>	
 <i>Eva Billstedt</i>	
Psykisk hälsa vid 22q11-deletionssyndromet från barndom till vuxenålder: en prospektiv longitudinell studie	125
Mental Health in 22q11.2 Deletion Syndrome from Childhood to Adult age: A Prospective Longitudinal Study of 90 Individuals	125
 <i>Niklas Darin</i>	
Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar	127
 <i>Christopher Gillberg</i>	
Autism, och annan ESSENCE-problematik - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos	131
Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics,	

neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome	131
<i>Nouchine Hadjikhani</i>	
Utvärdering av en molekylärpatologisk teori av autismspektrumstörningar	135
Testing a unifying molecular pathology theory for autism spectrum disorder	135
Intravenös immunoglobulinbehandling (IVIg) hos barn med pediatriskt akut neuropsykiatriskt syndrom (PANS): en öppen studie i Sydvästra Sverige	135
Intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) in children with pediatric acute neuropsychiatric syndrome (PANS): an open-label study in southwestern Sweden	135
Atypical gaze patterns in autism and dyslexia: a genuine face-to-face interaction study	136
<i>Maria Hafström</i>	
Epilepsi hos barn och ungdomar i nordöstra Göteborg - prevalens, samsjuklighet och livskvalitet	139
Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)	139
<i>Tove Hallböök</i>	
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>Colin Reilly</i>	
Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar	147
1. Utveckling av ett psykosocialt behandlingsprogram för barn med epilepsi och svårigheter med uppmärksamhet.	147
2. Föräldrars upplevelse av att ha ett barn med Spielmeyer-Vogt och dess koppling till familjeresiliens	147
3. Förbättra övergången från barn till vuxenvården för ungdomar med epilepsi.	147
<i>Kalliopi Sofou</i>	
Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudier (Muskel-LIV)	149
Muscular dystrophies: Natural history and quality of life studies (Muskel-LIV)	150
<b>Verksamhet Gynekologi och Reproduktionsmedicin</b>	
<i>Christina Bergh</i>	
Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet	151
<i>Mats Brännström</i>	
Livmodertransplantation och bioengineered livmoder	155
<i>Pernilla Dahm-Kähler</i>	
Utveckling och Utvärdering av Gynekologisk Tumörkirurgi	157
<i>Ian Milsom</i>	
Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa	161

Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health	162
<i>Annika Strandell</i>	
Pregnancy of unknown location (PUL) – en randomiserad studie för att prediktera högrisk graviditeter	165
Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA)	165
SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)	166
Kirurgisk behandling av apikal prolaps	166
Valideringsstudier i GynOp	166
<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	169
<b>Verksamhet Obstetrik</b>	
<i>Lina Bergman</i>	
Preeklampsi: En translationell approach	173
<i>Henrik Hagberg</i>	
Perinatale hjärnskador	177
Perinatal Brain Injury	177
<i>Margareta Hellgren</i>	
Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas	179
<i>Bo Jacobsson</i>	
Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika	181
Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics	182
<i>Verena Sengpiel</i>	
Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall	187
1) OPTION– att påbörja igångsättning av förlossningen hemma – är det ett säkert alternativ för mor och barn?	187
2) COPE – Covid-19 under graviditet och tidig barndom (www.copestudien.se)	187
3) GOTS – Gothenburg triage system	187
4) HPV infektion och graviditetutfall	187
5) CDC4G studien	188
6) PregDem studien	188
<i>Ulla-Britt Wennerholm</i>	
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42	191
<b>Verksamhet Radiologi barn</b>	
<i>Hanna Hebelka</i>	
Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non- invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population	195
<i>Charlotte de Lange</i>	
Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease - Improving the	

assessment, monitoring and prediction in children 197

**Prövningsenhet barn**

Prövningsenhet barn 199

**Disputerade, nya docenter  
och nya professorer**

**Disputerade 2022**

*Verksamhet Medicin barn*

Marcus Svedberg, disputation 2 september 2022

Monitoring cystic fibrosis lung disease in children – clinical utility and associations between functional and structural methods

Timo Käppi, disputation 28 oktober 2022

Liver transplantation – associated food allergy and eosinophilic gastrointestinal inflammation in children – clinical and immunological aspects

*Verksamhet Kardiologi barn*

Cecilia Kjellberg Olofsson, disputation maj 2022

Valvular aortic stenosis in children – outcome, physical activity and health-related quality of life

*Verksamhet Gynekologi*

Jwan Al-Mukhtar Othman, disputation 11 februari 2022

Pelvic floor dysfunction in nulliparous women

Charlotte Palmqvist, disputation 13 maj 2022

Centralized ovarian cancer care – complications, costs and survival

*Verksamhet Obstetrik*

Johanna Wiik, disputation 6 maj 2022

Human papillomavirus infection and preterm delivery

*Verksamhet omvårdnad*

Linda Åkeflo, disputation 23 september 2022

Radiotherapy – induced late effects among female pelvic cancer survivors – sexual health, wellbeing and impact of nurse-led interventions

Ulrika Mårtensson, disputation 8 april 2022

Children and their parents' experiences of mealtimes when the child lives with a gastrostomy tube.

**Docenter 2022**

*Verksamhet Medicin barn*

Emma Goksör

Daniel Novak

*Verksamhet neurolog, psykiatri, rehabilitering*

Maria Hafström

*Verksamhet Obstetrik och gynekologi*

Randa Akouri

**Professorer 2022**

*Verksamhet Medicin barn*

Svetlana Lajic

*Verksamhet Omvårdnad*

Ewa-Lena Bratt

**Huvudman**

Albert Gyllencreutz  
Castellheim  
albert.castellheim@gu.se

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

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

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

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

Följande specifika mål ingår i projektet:

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

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

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

Projektets första artikel har skickats till tidskriften *Pediatric Critical Care Medicine* och revisionen av manuskriptet pågår. Denna artikel handlar om studiens primära utfall, det vill säga om det finns skillnad mellan Levosimendan och Milrinone vad gäller förekomsten av AKI hos spädbarn som genomgår hjärtkirurgi för korrektion av sina hjärtfel (kammarseptumdefekt, förmak-kammar-septumdefekt, eller Fallot missbildning). Samtidigt pågår 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 unik i sitt slag på grund av följande faktorer:

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

## II. Barnhjärtstopp utanför sjukhus

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

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



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

SRCR har funnits sedan 1991 men hittills har ingen forskargrupp fokuserat på B-HUS som huvudforskningsämne. I Sverige saknar vi samlad B-HUS kunskap om incidens (total och åldersstratifierad), riskgrupper, överlevnad till sjukhus och till utskrivning, andel 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, insattid på plats och transporttid till sjukhus. Vidare behöver vi kunskap om effekten av glesbygd/tätort, effekten av universitetssjukhus/ icke-universitetssjukhus, effekten av behandling på barnsjukhus/icke- barnsjukhus, vanligaste organskador och hur de behandlas på sjukhus, effekten av arbetstider (veckodag/ helg, normal arbetstid/jourtid), andel mortalitet (innan ankomst till sjukhus och på sjukhus), orsaker till dödsfall på sjukhus, långtidsmortalitet (en månad, ett och fem år efter utskrivning) samt 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:

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

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

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

#### *Bakgrund*

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

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

### *Syfte*

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

### *Frågeställning*

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

### *Arbetsplan/metodik*

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

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

### *Genomförbarhet*

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

### *Klinisk betydelse*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Disma N, Engelhardt T, Hansen TG, et al. Neonates undergoing pyloric stenosis repair are at increased risk of difficult airway management: secondary analysis of the NEonate and Children audiT of Anaesthesia pRactice IN Europe. *Br J Anaesth.* 2022 Nov;129(5):734-739.
2. Fuchs A, Disma N, Virág K, et al; NECTARINE Group of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Clinical Trial Network. Peri-operative red blood cell transfusion in neonates and infants: NEonate and Children audiT of Anaesthesia pRactice IN Europe: A prospective European multicentre observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2022 Mar 1;39(3):252-260.



**Huvudman**

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

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

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

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

*Sammanfattning på svenska*

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

*Resultat och pågående projekt*

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

Hypotes: Extremt prematura spädbarn erhåller enbart bröstmjolk (mors egen mjolk och/eller doneradmjolk) berikad med humanmjolkbaserad berikning kommer att ha en lägre förekomst av allvarliga komplikationer: NEC, sepsis och dödlighet än extremt underburna barn som erhåller komjölksproteinbaserad berikning. Mål: Prospektiv, forskarinitierad, randomiserad multi-center studie som pågår sedan februari 2019 i fem sjukvårdsregioner (Göteborg, Stockholm, Linköping Umeå och Uppsala) för att jämföra effekten av kost tillskott av ett humanmjolk baserad berikning (Prolact+6 H2MF®) med standard komjölksproteinbaserad berikning och att utvärdera om kosttillskott med den humanmjolkbaserade berikningen Prolact+6 H2MF® minskar allvarliga komplikationer - NEC, sepsis, dödlighet och förbättrar enteral tolerans jämfört med komjölksproteinbaserad berikning till extremt underburna barn. Även hälsoekonomiska aspekter kommer att vägas in. Inklusion påbörjades februari 2019 och avslutades hösten 2021. Totalt 222 extremt för tidigt födda barn (gv 22+0 till 27+6) har inkluderats på de fyra sjukhusen som ingår i studien. Under 2022 har vi påbörjat 2-årsuppföljning av barnen samt påbörjat analys av insamlade prover. Planering pågår för ett flertal vetenskapliga artiklar.

*2. Att identifiera mönster i den tidiga bakteriefloran som är kopplade tillökad risk att insjukna i sepsis och NEC hos för tidigt födda barn*

89 patienter är inkluderade i studien. Sammanställning av data från såväl odling som 16s RNA pågår. Manuskript med den preliminära titeln Development of the gut microbiota in extremely preterm infants: the effect of perinatal factors and links with necrotizing enterocolitis kommer inom kort att submitteras till vetenskaplig tidskrift. Sammanställning av dessa data pågår i samarbete med professor Ingegerd Adlerberth, professor Agnes Wold och Monica Gio-Batta. Dessutom pågår inom ramen för detta

projekt ett samarbete med professor Ann Hellström och postdoc Anders Nilsson där vi kopplar våra fynd till insamlat material på samma patienter inom ramen för Mega Donna Mega studien. Vi analyserar bland annat tidiga mönster i signalproteiner som VEGF och BDNF relaterade till en ökad risk för att utveckla NEC och sepsis hos för tidigt födda barn. Bakterier identifieras i munhåla och avföring. Serum prover har samlats in på en majoritet av barnen Serum prover kommer att analyseras för inflammatoriska cytokiner och signalproteiner som vascular endothelial growth factor (VEGF) och brain derived neurotrofisk faktor (BDNF). Preliminära resultat visar att för tidigt födda barn som utvecklar NEC har lägre nivåer av VEGF och BDNF tidigt i livet. Vi studerar även kopplingen mellan tarmflora och intag av fettsyror ARA och DHA hos dessa patienter.

### *3. Att mäta bentäthet och analysera tarmflora vid 4-5 års ålder hos prematurfödda barn som har haft NEC och jämföra med prematurfödda barn som inte har haft NEC*

Studien ingår i Amanda Magnussons doktorandprojekt. Totalt 50 barn i åldern 4-5 år har inkluderats. 25 NEC-patienter och 25 matchade kontroller. NEC-barnen var betydligt kortare hade lägre vikt och lägre BMI vid 5 års ålder jämfört med kontroller. Total body less head (TBLH) BMC var betydligt lägre bland NEC-barn NEC-barn hade signifikant lägre BMC i ländryggen. Manuskript är under 2022 publicerat i Pediatric Research. Nu pågår analys av tarmfloran vid fem års ålder i relation till NEC och bentäthet. Avföringsprover har analyserats vid Clinical Microbiomics lab i Köpenhamn. Manusförfattande pågår. Preliminära data visar att barn som har haft opererats för NEC under nyföddhetsperioden har lägre diversitet i tarmfloran vid fem års ålder jämfört med barn födda i samma gestationsålder men utan NEC.

### *4. Ultrahögfrekvent ultraljud av buk, för förbättrad bedömning av normal fysiologi och patologi hos underburna och fullgångna nyfödda barn*

Huvudmålet med projektet är att klargöra om ultrahögfrekvent ultraljud (UHFUS) (upp till 70 MHz) av buk hos nyfödda fullgångna och underburna barn är en användbar diagnostisk metod, samt om metoden är överlägsen den ultraljudsdiagnostik (5-18 MHz) som används idag. UHFUS av buken är en helt ny metod med potential att diagnostisera nekrotiserande enterokolit (NEC), samt studera tarmmognad och tarmmotorik hos underburna och fullgångna barn. Manus kommer att submittas under första halvan av 2023. Studien sker i samarbete med Frida Dangardt, Hanna Hebelka och Ronni Jacobsen.

### *5. Studera andelen nyfödda barn födda i Sverige som behandlats med antibiotika och vad som karakteriserar dem under de första levnadsdagarna*

Frågeställningar: Hur stor är andelen nyfödda barn som behandlats med antibiotika tidigt i livet i förhållande till andelen barn som har en positiv blododling, EOS, LOS, morbiditet, meningit och mortalitet i Sverige? Vilka bakterier påvisas i de positiva blododlingarna? Varierar antibiotikaanvändningen och diagnossättningen mellan de olika neonatala enheterna i Sverige utan någon skillnad i morbiditet eller mortalitet? Johan Gyllensvärds doktorandprojekt delarbete 2. Datainsamling är avslutad och nu pågår författande av manuskript som ska submittas under första halvan av 2023.

### *6. Vidare medverkar jag insamling av barndata i den nationella studien COPE som studerar effekterna av Covid 19 under graviditet och tidig barndom*

Studien leds av docent Verena Sengpiel, Obstetrik, Göteborg

### *Summary in English*

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

The N-forte trial study if supplementation of breast milk with a human milk-based nutrient fortifier reduces NEC, culture-proven sepsis and mortality in extremely preterm infants. In a sub-study of the Mega-Donna-Mega trial with prof. A Hellström as PI, I study microbiota, protein expression, and angiogenetic factors in relationship to NEC and sepsis. I am also head of a follow up study of NEC patients at 4-5 years of age regarding microbiota, growth and bone health.

### *Specific aims*

1. To in a prospective multicenter study (The N-forte trial) evaluate if the supplementation of a human milk-based nutrient fortifier reduces the severe complications of NEC, sepsis and mortality as compared with cow's milk-based nutrient fortifier in preterm infants receiving exclusive human breast milk. Possible mechanisms will be analyzed in blood, stool, urine and breast milk samples.
2. To identify different compositions of intestinal microbiota in preterm infants, postnatal inflammation, protein expression and intestinal microvascular angiogenesis in relation to NEC and sepsis, and to in a prospective cohort study identify early patterns in signal proteins such as angiogenetic regulatory proteins are related to an increased risk of developing NEC and sepsis among preterm infants.
3. To clarify if the intestinal microbiota at five years of age is related to our previously described differences in bone mass and BMI in children born preterm with a history of NEC compared to preterm infants not diagnosed with NEC
4. To compare ultra-high frequency ultra sound (UHFUS) to conventional ultra sound (CUS) in the search of a new method to examine the peritoneum and bowel walls of healthy newborns and to evaluate the clinical feasibility of this method.
5. Antibiotic treatment early in life in relation to the findings of culture positive infections. A comparison between different regions in Sweden.
6. Collection of pediatric data in the national multicenter study COPE studying the effects of Covid-19 on pregnancy and early childhood.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Huebner EM, Gudjónsdóttir MJ, Dacanay MB, Nguyen S, Brokaw A, Sharma K, Elfvin A, et al. Virulence, phenotype and genotype characteristics of invasive group B Streptococcus isolates obtained from Swedish pregnant women and neonates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022 Oct 13;21(1):43.
2. Ingemyr K, Elfvin A, Hentz E, Siggers RT, Ballot DE. Factors influencing survival and short-term outcomes of very low birth weight infants in a tertiary hospital in Johannesburg. *Front Pediatr.* 2022 Sep 16;10:930338.
3. Dencker A, Lyckestam Thelin I, Smith V, Lundgren I, Nilsson C, Li H, Ladfors L, Elfvin A. Neonatal outcomes associated with mode of subsequent birth after a previous caesarean section in a first pregnancy: a Swedish population-based register study between 1999 and 2015. *BMJ Paediatr Open.* 2022 Jul;6(1):e001519.
4. Magnusson A, Swolin-Eide D, Elfvin A. Body composition and bone mass among 5-year-old survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2022 Aug 16.
5. Svedlund A, Pettersson C, Tubic B, Ellegård L, Elfvin A, Magnusson P, Swolin-Eide D. J Bone mass and biomarkers in young women with anorexia nervosa: a prospective 3-year follow-up study. *Bone Miner Metab.* 2022 Nov;40(6):974-989.
6. Akerstrom M, Carlsson Y, Sengpiel V, Veje M, Elfvin A, et al. Working conditions for hospital-based maternity and neonatal health care workers during extraordinary situations - A pre-/post COVID-19 pandemic analysis and lessons learned. *Sex Reprod Healthc.* 2022 Sep;33:100755.
7. Skogastierna C, Elfvin A, Hansson S, Magnusson P, Swolin-Eide D. Impaired renal clearance among Swedish adolescents born preterm. *Acta Paediatr.* 2022 Sep;111(9):1722-1728.
8. Sengpiel V, Carlsson Y, Liljeqvist JÅ, Elfvin A, Fyhr IM, Lundgren A, Nyström K, Bemark M, Gisslen M, Ringlander J. Confirmed reinfection with SARS-CoV-2 during a pregnancy: A case report. *Clin Case Rep.* 2022 Feb 15;10(2):e05400.
9. Svedlund A, Tubic B, Elfvin A, Magnusson P, Swolin-Eide D. The Significance of the FTO Gene for

Weight and Body Composition in Swedish Women With Severe Anorexia Nervosa During Intensive Nutrition Therapy. *J Am Nutr Assoc.* 2022 Aug;41(6):594-599.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

1. Amanda Magnusson: Longitudinell uppföljning av prematurfödda barn med nekrotiserande enterokolit avseende tillväxt, skelettutveckling och tarmflora. Inbokad disputation 14 juni 2023
2. Thordur Thordarson: Nekrotiserande enterokolit och sepsis hos nyfödda barn – aspekter på tidig bakterieflora i munhåla, magsäck, hud och tarm. (Just nu vilande pga att doktoranden flyttat till Island)
3. Johan Gyllensvärd: Early-onset sepsis and antibiotic use in newborn infants. Tidig sepsis och antibiotikaanvändning hos nyfödda barn.

*Bihandledare*

1. Katarina Lannering: Early detection of critical coarctation of the aorta in the newborn - a diagnostic challenge. Inbokad disputation 16 juni 2023
2. Anna Svedlund: Studier av tillväxt och skelettutveckling hos barn och ungdomar med dietbehandling för anorexia nervosa och epilepsi. Inbokad disputation 29 september 2023
3. Carin Skogastierna: Studier av tillväxt med fokus på tidig barndom ”Exploring early growth”.



## Huvudman

Birgitta Romlin  
[birgitta.romlin@vgregion.se](mailto:birgitta.romlin@vgregion.se)

## Medarbetare

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

## Finansiärer

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

## I. Monitorering av trombocytfunktion och koagulation hos barn med hjärtfel

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

Projektets övergripande syfte är att studera om dynamisk monitorering av koagulation och trombocytfunktion under och efter barnhjärtkirurgi kan leda till ett bättre strukturerat och individanpassat omhändertagande avseende per och postoperativ blödningskontroll, transfusionsbehov samt farmakologisk behandling avseende trombocythämning för att påverka uppkomst av trombos efter hjärtkirurgi.

Målet med studierna är att

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

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

## II. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel

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

patienter, förekommer hos 12-20% av spädbarn opererade på detta sätt.

Målet med studierna är att

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

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

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

Vid hjärtkirurgi och kateteriseringar ger hjärtminutvolymen fundamental information för bedömning av hemodynamik. Analys av artärtryckskurvans form erbjuder kontinuerlig 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.

### **IV. Hematokritens betydelse för trombocytfunktion och koagulation under och efter extrakorporeal cirkulation**

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

Efter utvecklingen av den moderna membranoxxygenatorn och möjligheten att minimera mängden vätska som krävs för att fylla hjärtlungmaskinen ser vi nu att andelen blodkroppar i blodet (hematokritnivån) under ECC närmar sig den som finns i blodet under normala förhållanden (40-50% för män och 36-44% för kvinnor). Flera studier har visat att hematokritnivåer mindre än 24% under hjärtlungmaskin medföra en ökad risk för postoperativ njursvikt. LeVeen et al har visat att maximal syrgasleverans till vävnaden då hjärtlungmaskin ej används sker vid ett hematokrit på 30%. En observationsstudie studie av Spiess et al visade att risken för hjärtinfarkt och död ökade om patienten hade ett hematokrit över 34% på intensivvårdsavdelningen<sup>6</sup> men konfirmerande data saknas och det är oklart om resultaten är applicerbara under ECC. Det är därför fortfarande oklart om, och i så fall vid vilken nivå som en hög hematokrit under ECC ökar risken för komplikationer och om det finns en optimal hematokrit där både risken för trombos och blödningskomplikationer är låg.

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

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

## **V. Trombocyt aktivering och aggregation vid användning av noradrenalin och adrenalin, fysiologiska studier**

Nystartat projekt som har som mål att identifiera effekten av olika inotropa droger på trombocyt aktivering och aggregation. Projektet startas med in-vitro studier som sedan ligger till grund för kliniska studier.

### **Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac patients**

#### *Summary*

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

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

#### *Samarbetsprojekt*

##### *Obstetrik*

Huvudman Lina Bergman och doktorand Malin Andersson.

Koagulation och trombocytförändringar vid preeklampsi.

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

##### *Neonatologi*

Huvudman Anders Elfvin

Koagulationsförändringar i neonatal perioden

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Disputation*

Fredrik Pernbro, 2 december 2022: Coagulation in paediatric cardiac surgery, clinical studies

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Anders Hjärpe: Hematokritens betydelse för trombocytfunktion och koagulation under och efter extrakorporeal cirkulation, Observationella och experimentella studier
2. Jose Gabriel Folatre: Prehospitalt helblod

*Bihandledare*

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

## Huvudman

Karin Sävman  
karin.savman@pediat.gu.se

## Medarbetare

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

## Finansiärer

FoU Västra Götaland  
ALF  
Vetenskapsrådet

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

### *Sammanfattning*

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

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

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

### *Navelsträngsmarkörer för intrauterin infektion eller inflammation*

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

tillgängliga analyser kan ge tillförlitlig information.

#### *Monocord – intrauterin programmering av monocyter från för tidigt födda barn*

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

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

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

#### *”Less is more” – skydda genom att göra mindre skada?*

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

#### *EPITOP – spara gammalt blod istället för att ta nytt!*

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

#### *English summary*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Hellström A, Jacobson L, Al-Hawasi A, Hellström-Westas L, Rakow A, Johnson M, Sävman K, et al. Retrospective evaluation of ophthalmological and neurological outcomes for infants born before 24

- weeks gestational age in a Swedish cohort. *BMJ Open*. 2022 Aug 3;12(8):e055567.
2. Hellström W, Hortensius LM, Löfqvist C, Hellgren G, Tataranno ML, Ley D, Benders MJNL, Hellström A, Björkman-Burtscher IM, Heckemann RA, Sävman K. Postnatal serum IGF-1 levels associate with brain volumes at term in extremely preterm infants. *Pediatr Res*. Epub 2022 Jun 9.
  3. Lundgren P, Morsing E, Hård AL, Rakow A, Hellström-Westas L, Jacobson L, Johnson M, Holmström G, Nilsson S, Smith LE, Sävman K, Hellström A. National cohort of infants born before 24 gestational weeks showed increased survival rates but no improvement in neonatal morbidity. *Acta Paediatr*. 2022 Aug;111(8):1515-1525.
  4. Morsing E, Lundgren P, Hård AL, Rakow A, Hellström-Westas L, Jacobson L, Johnson M, Nilsson S, Smith LEH, Sävman K, Hellström A. Neurodevelopmental disorders and somatic diagnoses in a national cohort of children born before 24 weeks of gestation. *Acta Paediatr*. 2022 Jun;111(6):1167-1175.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

William Hellström, Anna Thorell

*Bihandledare*

Ulrika Sjöbom, Hanna Toorell





### Huvudman

Jonas Abrahamsson  
vobjab@gmail.com

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Barncancerfonden  
FoU Västra Götaland

### I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och 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 pediatrisk AML.

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

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

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

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

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

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

Immunsystemet påverkas kraftigt av cytostatikabehandling men framför allt för hematologiska maligniteter inverkar sjukdomen. T cells funktion är relativt väl undersökt på barn med cancer under och efter behandlingen. Däremot är funktionen av B cellerna som är nödvändiga för antikroppsproduktion mycket dåligt studerat. Vi har insamlat prover från barn med leukemi och med solida tumörer vid diagnos, uppnådd remission och efter avslutad behandling. Vi har analyserat dessa med kvantifiering av olika B och T cell 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 immunosuppression.

*D) Kvantifiering av cytostatika i enskilda levande leukemiceller*

Trots att kunskapen om biologiska och genetiska avvikelser i cancerceller ökat explosionsartat det senaste decenniet är målriktad behandling bara en realitet för ett fåtal cancer typer. Därför kommer cytostatika att fortsätta utgöra en hörnsten för behandling av barncancer. Både den anti-neoplastiska effekten liksom biverkningarna är direkt beroende av de intracellulära koncentrationerna av de cytostatika som används. Idag doseras alla cytostatika i relation till barnens kroppsytta eller vikt. Eftersom det är en stor inter-individuell variation i metabolisering och eliminering av dessa droger innebär detta att en del individer exponeras för suboptimala nivåer vilket leder till sämre effekt mot tumörcellerna och en del till för höga nivåer vilket leder till svåra biverkningar. Vi har i många år försökt utveckla en metod att i enskilda levande celler kvantifiera mängden cytostatika. Vi använder Raman spektroskopi för att mäta de specifika Raman signaler som många cytostatika avger. Vårt stora problem är att drogerna finns i låga halter i en miljö där många andra Raman aktiva molekyler finns. Vi har därför utvecklat sofistikerade metoder för signalförstärkning där vi introducerar silverkolloider täckta med ett monolager av en Raman aktiv standard in i cellerna. För att utnyttja informationen från spektra optimalt använder vi sedan avancerad multivariat kalibrering för kvantifikation. Vi kan nu mäta halten av flera cytostatika i plasma och också identifiera cytostatika i relation till intracellulära strukturer. Vi arbetar nu vidare för att söka öka känsligheten i metoden så att vi kan kvantifiera mängden cytostatika i de enskilda cellerna. Om vi lyckas innebär det att man på ett enkelt sätt skulle kunna mäta innehållet i en individs friska och 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). Protokollet omfattar alla barn med ALL  $\geq 1$  år och hittills är 900 barn inkluderade. Det innefattade två randomiserade studier som avslutades i mars 2016. Där kunde vi visa att intensifiering av 6-mercaptopurin dosering under konsolidering inte gav bättre effekt och att reduktion av antalet PEG-asparaginase injektioner från 15 till 8 gav betydligt mindre biverkningar utan att resultera i sämre överlevnad. Protokollet har redan resulterat i flera publikationer men fortfarande återstår många analyser av resultat i olika subgrupper samt analys av specifika biverkningar. Protokollet, som för barnen resulterade i en femårsöverlevnad på runt 90%, inkluderade också vuxna upp till 45 års ålder. För de vuxna innebar behandlingen en dramatisk förbättring av överlevnaden jämfört med tidigare protokoll.

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

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

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

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Arad-Cohen N, Zeller B, Abrahamsson J, et al. Supportive care in pediatric acute myeloid leukemia: Expert-based recommendations of the NOPHO-DB-SHIP consortium. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022 Nov;22(11):1183-1196.
2. Skipper MT, Rank CU, Jarvis KB, et al. Cerebral sinovenous thrombosis and asparaginase re-exposure in patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukaemia: A NOPHO ALL2008 study. *EJHaem.* 2022 Jun 24;3(3):754-763.
3. Karlsson L, Nyvold CG, Soboli A, et al. Fusion transcript analysis reveals slower response kinetics than multiparameter flow cytometry in childhood acute myeloid leukaemia. *Int J Lab Hematol.* 2022 Dec;44(6):1094-1101.
4. Benetton M, Merli P, Walter C, Hansen M, Da Ros A, Polato K, Tregnago C, Abrahamsson J, et al. Molecular Measurable Residual Disease Assessment before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients: A Retrospective Study by the I-BFM Study Group. *Biomedicines.* 2022 Jun 28;10(7):1530.
5. Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, Karlsson L, Norén-Nyström U, Palle J, Svahn JE, Törnudd L,

- Heyman M, Harila-Saari A. High need for intensive care in paediatric acute myeloid leukaemia: A population-based study. *Acta Paediatr.* 2022 Nov;111(11):2235-2241.
6. Nilsson T, Waraky A, Östlund A, Li S, Staffas A, Asp J, Fogelstrand L, Abrahamsson J, Palmqvist L. An induced pluripotent stem cell t(7;12)(q36;p13) acute myeloid leukemia model shows high expression of MNX1 and a block in differentiation of the erythroid and megakaryocytic lineages. *Int J Cancer.* 2022 Sep 1;151(5):770-782.
  7. Berglund E, Barbany G, Orsmark-Pietras C, Fogelstrand L, Abrahamsson J, et al. A Study Protocol for Validation and Implementation of Whole-Genome and -Transcriptome Sequencing as a Comprehensive Precision Diagnostic Test in Acute Leukemias. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 24;9:842507.
  8. Helenius M, Vaitkeviciene G, Abrahamsson J, et al. Characteristics of white blood cell count in acute lymphoblastic leukemia: A COST LEGEND phenotype-genotype study. *Pediatr Blood Cancer.* 2022 Jun;69(6):e29582.
  9. White T, Kaspers G, Abrahamsson J, et al. Clinical outcomes of second relapsed and refractory first relapsed paediatric AML: A retrospective study within the NOPHO-DB SHIP consortium. *Br J Haematol.* 2022 Jun;197(6):755-765. d
  10. Stratmann S, Yones SA, Garbulowski M, Sun J, et al. Transcriptomic analysis reveals proinflammatory signatures associated with acute myeloid leukemia progression. *Blood Adv.* 2022 Jan 11;6(1):152-164.
  11. Klein K, Beverloo HB, Zimmermann M, Raimondi SC, von Neuhoff C, de Haas V, van Weelderen R, Cloos J, Abrahamsson J, et al. Prognostic significance of chromosomal abnormalities at relapse in children with relapsed acute myeloid leukemia: A retrospective cohort study of the Relapsed AML 2001/01 Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2022 Jan;69(1):e29341.

#### *Pågående doktorandprojekt*

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

### Huvudman

Martin Dalin  
martin.dalin@gu.se

### Medarbetare

Moe Xylander  
Raghda Ibrahim  
Christin Karlsson  
Robert Khashan  
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  
Svenska Sällskapet för  
Medicinsk Forskning

## Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer

### Sammanfattning

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

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

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

### Summary

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

In any cancer of the human body, tumor cells are continuously dying, leading to a leakage of cell-free circulating tumor DNA (ctDNA) into the blood. While ctDNA has emerged as a promising biomarker of disease burden in some adult cancers, its usefulness in pediatric cancer is not known.

The aim of this project is to investigate the potential of ctDNA as a biomarker for treatment response and disease recurrence in pediatric cancer. We include children diagnosed with any type of cancer at the Pediatric Cancer Center, Sahlgrenska University Hospital. We perform sequencing

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

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

#### *Biträdande handledare*

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

### Huvudman

Jenny Kindblom  
jenny.kindblom@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Vetenskapsrådet  
Hjärt-Lungfonden

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

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

#### *Pediatrika kliniska studier: förutsättningar och genomförande*

Vid Drottning Silvias barnsjukhus finns Prövningsenhet barn, en pionjär inom pediatrika kliniska studier i Sverige. Verksamheten är inriktad på att stödja klinisk forskning vid sjukhuset, såväl akademisk som företags-initierad. Vid enheten arbetar vi också för att bygga upp infrastruktur för bättre möjligheter att genomföra kliniska studier i Sverige, samt att öka kunskapen om de unika förutsättningar som gäller inom pediatrika kliniska provningar. Prövningsenhet barn tog 2022 över som nationell koordinator i det EU-finansierade projektet C4C (connect4children.org) med syftet att få fram bättre läkemedel till barn och unga genom fler kliniska studier.

#### *Kort engelsk sammanfattning*

Obesity during childhood and adolescence is a large public health challenge, but despite this the consequences of obesity during the developmental years is not fully known. Using data on height and weight from school health records in Gothenburg with information on diseases from national registers, we study the importance of elevated BMI during development. We have previously demonstrated that a large increase in BMI during puberty is associated with increased risk of cardiovascular and metabolic disease, and that a high BMI in childhood is associated with increased risk of obesity-related cancers. We will now study these diseases in women. In addition, I also address and describe the need for more clinical trials in children.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Céline J, Bygdell M, Martikainen J, Ohlsson C, Kindblom JM. Childhood overweight and risk of obesity-related adult cancer in men. *Cancer Commun (Lond)*. 2022 Jun;42(6):576-579.
2. Gunnarsdottir S, Albrektsson H, Frydebo J, Miron N, Kindblom JM, Størdal K, Mårild K. Celiac disease screening at a pediatric outpatient clinic: a feasibility study. *Scand J Gastroenterol*. 2022 Aug;57(8):912-920.
3. Moretti F, Ruiz F, Bonifazi F, Pizzo E, Kindblom JM; c4c HTA expert group. Health technology assessment of paediatric medicines: European landscape, challenges and opportunities inside the conect4children project. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):5052-5059.
4. Bygdell M, Ohlsson C, Lilja L, Celind J, Martikainen J, Rosengren A, Kindblom JM. Birth weight and young adult body mass index for predicting the risk of developing adult heart failure in men. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 May 6;29(6):971-978.
5. Bygdell M, Ohlsson C, Kindblom JM. A secular trend of increasing pubertal BMI change among Swedish adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2022 Feb;46(2):444-446.
6. Aurich B, Apele-Freimane D, Banaschewski T, Chouchana L, Kindblom JM, et al. c4c: Paediatric pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children - A c4c expert group white paper. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):4997-5016.
7. Smits A, Annaert P, Cavallaro G, et al. Current knowledge, challenges and innovations in developmental pharmacology: A combined conect4children Expert Group and European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology White Paper. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Dec;88(12):4965-4984.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Lina Lilja. Overweight in childhood and puberty and the risk of adult cardiovascular disease in women. Bihandledare Maria Bygdell, Annika Rosengren.
2. Rebecka Bramsved. Parental influences on early childhood growth- an epidemiological approach. Bihandledare Ingela Lindh, Staffan Mårild, Maria Bygdell.

#### *Biträdande handledare*

1. Lisa Lundberg. Epidemiological studies of MMR and Covid-19 vaccines: safety, acceptance and cross-protection. Huvudhandledare Susannah Leach, bihandledare Claes Ohlsson, Maria Bygdell, Fredrik Nyberg.
2. Anja Fernqvist Hjärnhälsa hos rättspsykiatriska patienter – metabolt syndrom, hjärnskada och mental trötthet. Huvudhandledare: Peter Andiné, bihandledare Katarina Howner, Eirini Alexiou.
3. Therese Torstensson. Nya interventioner i behandlingen av barnobesitas. Huvudhandledare Lovisa Sjögren, bihandledare Marie Löf, Josefine Roswall.



### Huvudman

Birgitta Lannering  
birgitta.lannering@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

Barncancerfonden

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

### Sammanfattning

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

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

## Cancer in Children Born after artificial insemination

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

### Summary

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

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Sargisian N, Lannering B, et al. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: A cohort study. PLoS Med. 2022;19(9):e1004078.
2. Schepke E, Löfgren M, Pietsch T, Olsson Bontell T, et al. DNA methylation profiling improves routine diagnosis of paediatric central nervous system tumours: A prospective population-based study. Neuropathol Appl Neurobiol. 2022;48(6):e12838.
3. Rydén I, Fernström E, Lannering B, et al. Neuropsychological

functioning in childhood cancer survivors following cranial radiotherapy - results from a long-term follow-up clinic. *Neurocase*. 2022;28(2):163-172.

4. Boman KK, Lannering B, et al. Generalizing approaches to surveillance for complex social outcomes in broad-range patient populations-The cost in terms of lost information and subgroup utility. *Cancer*. 2022;128(13):2400-2404.

*Pågående doktorandprojekt*

*Bihandledare*

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

### Huvudman

Karin Mellgren  
karin.mellgren@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Barncancerfonden  
Mary Béves Stiftelse för  
Barncancerforskning

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

### I. Utveckling av nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkinlymfom

#### A. BFM B-NHL 2013

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

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

#### B. LBL 2018

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

#### C. Studier av mycket ovanliga typer av lymfom hos barn

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

### II. Immunförsvarets betydelse för förekomst av posttransplantationslymfom efter hjärttransplantation

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

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

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

#### *A. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *B. Hemorragisk cystit efter stamcellstransplantation*

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

#### *Summary of the project*

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

#### *Lymphoma studies*

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

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

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

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

#### *The impact of immune system for development of complications to treatment*

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

#### *Studies on organ dysfunction after stem cell transplantation*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Svec P, Elfeky R, et al. Use of eculizumab in children with allogeneic haematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy - a multicentre retrospective PDWP and IEWP EBMT study. Bone Marrow Transplant. Epub 2022 Nov 4.
2. Kroeze E, Arias Padilla L, Bakker M, Boer JM, et al; European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the International Berlin–Frankfurt–Münster (i-BFM) Study. Pediatric Precursor B-Cell Lymphoblastic Malignancies: From Extramedullary to Medullary Involvement. Cancers (Basel). 2022;14(16):3895.
3. Ekman-Joelsson BM, Brandström P, Allén M, Andersson B, Wåhlander H, Mellgren K, Ekwall O. Immunological differences between heart- and kidney-transplanted children: a cross-sectional study - CORRIGENDUM. Cardiol Young. 2022 Jul 22:1.
4. Karazisi C, Dellborg M, Mellgren K, et al. Risk of cancer in young and older patients with congenital heart disease and the excess risk of cancer by syndromes, organ transplantation and cardiac surgery: Swedish health registry study (1930-2017). Lancet Reg Health Eur. 2022;18:100407.
5. Bethke M, Varga G, Weinhage T, Sabharwal H, Mellgren K, et al. Patient parameters and response after administration of rituximab in pediatric mature B-cell non-Hodgkin lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2022;69(4):e29514.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

*Biträdande handledare*

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

### Huvudman

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

### Medarbetare

Mariela Acuna Mora  
Anna-Lena Brorsson  
Åsa Burström  
Eva Fernlund  
Emma Goksör  
Katarina Hanséus  
Mikaela Hällström  
Shalan Fadl  
Bengt Johansson  
Poppy Kazamia  
Annette Lennerling  
Malin Espelund  
Philip Moons  
Annika Rydberg  
Markus Saarijärvi  
Sandra Skogby  
Carina Sparud-Lundin  
Jan Sunnegårdh  
Ewa Ternesten-Hasseus  
Håkan Wåhlander

### Finansiering

Forte  
FoU Västra Götaland  
Hjärtebarnsfonden  
Hjärt-Lungfonden  
Vetenskapsrådet  
Asthma Allergiförbundet

### STEPSTONES-projektet (Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions) – medfödda hjärtfel

Utvärdering av ett strukturerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd vid övergången till vuxenlivet - Medicinska och kirurgiska framsteg har gett barn och ungdomar med medfödda och förvärvade sjukdomar en ökad förväntad livslängd. Sådana sjukdomar utvecklas ofta till långvariga sjukdomstillstånd och livslång specialistvård behöver erbjudas för att öka möjligheterna att leva ett gott och längre liv. Ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd behöver succesivt förberedas inför övergången till vuxensjukvården och lära sig att ta över ansvaret för sin hälsa. För att underlätta denna övergång har strukturerade övergångsprogram utvecklats. STEPSTONES är ett forskningsprojekt som syftar till att utveckla och utvärdera effekten av ett strukturerat och personcentrerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd under övergången från barn- till vuxensjukvård. STEPSTONES är generisk som idé och syftet är att undersöka effekten av ett strukturerat personcentrerat övergångsprogram som syftar till att öka delaktighet och självbestämmande i syfte att påverka egenvårdsförmåga. Två randomiserade studier utvärderar effekten av programmet, dels i gruppen unga med hjärtfel samt i gruppen unga med diabetes.

### STEPSTONES – medfödda hjärtfel

Stepstones medfödda hjärtfel avslutades 2022 och var en nationell multicenterstudie där barnhjärtenheterna vid alla sju universitetssjukhusen i Sverige var involverade. Resultaten publiceras under 2023.

### STEPSTONES – diabetes

Stepstones-diabetes är en randomiserad studie där överföringsprogrammet utvärderas och pågår vid två enheter i Stockholm. Carina Sparud Lundin är principal investigator.

### STEPSTONES – implement

Projektet genomförs i samarbete mellan universitetssjukhus i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala. Projektet startade hösten 2021. Det huvudsakliga syftet med Stepstones-implement är att implementera ett effektivt och hållbart personcentrerat övergångsprogram (Stepstones övergångsprogram) för ungdomar med medfött hjärtfel samt i andra grupper unga med långvariga tillstånd.

### Arbetsplan

1. Att undersöka stödjande faktorer samt barriärerna för implementering och etablering av ett personcentrerat övergångsprogram för ungdomar

med hjärtfel vid sex universitetssjukhus i Sverige som erbjuder specialiserad vård för ungdomar med hjärtsjukdomar.

2. Att implementera ett personcentrerat övergångsprogram med fördefinierade implementeringsstrategier vid sex universitetssjukhus i Sverige som tillhandahåller specialiserad vård för ungdomar med hjärtfel och att utvärdera effekten på patientrapporterade resultat (bl. a. empowerment, grad av förberedelse inför överföring, livskvalitet och erfarenheter av övergången) samt attityder till övergångsvård bland involverad vårdpersonal.

### *Betydelse*

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

## **DIGI-STEPSTONES**

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

### *Arbetsplan*

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

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

### *Betydelse*

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

## **Faktorer av betydelse för kontinuerlig uppföljning av unga med långvariga sjukdomstillstånd. ADOLE7C-projektet (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions)**

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



måste beaktas. Data samlas in från patienter födda 1991-1993 med ett medfött hjärtfel samt unga personer som genomgått organtransplantation. Syftet är att undersöka: (i) andelen patienter som fortsatt/upphört med sin medicinska uppföljning efter att de överförts till vuxensjukvården, och på vilken vårdnivå denna uppföljning sker; (ii) patientnära, sjukhusrelaterade samt sjukhusrelaterade faktorer till att patienter inte följs upp (iii) vilka konsekvenser får detta för mortalitet, morbiditet och vårdkonsumtion. Projektet är ett nationellt samarbetsprojekt där såväl barnsjukvård som vuxensjukvård är involverade.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Acuña Mora M, Sparud-Lundin C, Fernlund E, Fadl S, Kalliopi K, Rydberg A, Bratt EL, et al. The longitudinal association between patient empowerment and patient-reported outcomes: What is the direction of effect? PLoS One. 2022;17(11):e0277267.
2. Saarijärvi M, Wallin L, Moons P, Gyllensten H, Bratt EL. Implementation fidelity of a transition program for adolescents with congenital heart disease: the STEPSTONES project. BMC Health Serv Res. 2022; 22:153.
3. Acuña Mora M, Sparud-Lundin C, Moons P, Bratt EL. Definitions, instruments and correlates of patient empowerment: a descriptive review. Patient Educ Couns. 2022 Feb;105(2).
4. Burström Å, Acuña Mora M, Sparud-Lundin C, Moons P, Bratt EL. Adolescents With Congenital Heart Disease: What Do They Know About Reproductive Health and Risks? J Cardiovasc Nurs. 2022;37(6):E172-E180.

### *Disputerat*

1. Sandra Skogby. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, GU. Titel på avhandlingen: Continued follow-up care – during transition and transfer of young people with congenital heart disease. Disputation 16 dec 2022. <https://hdl.handle.net/2077/73555>
2. Markus Saarijärvi. Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, GU. Titel på avhandlingen: Process of care and economic evaluation of a transition program to empower adolescents with chronic conditions in the transition to adulthood. The STEPSTONES-CHD project Disputation 18 feb 2022. <http://hdl.handle.net/2077/69806>

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Bihandledare*

1. Mikaela Hällström. Doktorand vid Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, GU. 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. Huvudhandledare: Carina Sparud Lundin
2. Elisabet Bergenmar Ivarsson. Doktorand vid psykologiska institutionen, Göteborgs universitet. Avhandlingens titel: På Väg- Upplevelse och effekt av digital gruppbehandling för ungdomar med kronisk sjukdom och deras föräldrar. Huvudhandledare: Sandra Buratti
3. Emma Ramsay Milford. Doktorand vid psykologiska institutionen, GU. Avhandlingens titel: Psychological Treatment for Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Effects and Outcomes. Huvudhandledare: Sandra Weineland.



### Huvudman

Frida Dangardt  
frida.dangardt@gu.se

### Medarbetare

Gun Forsander  
Ebba Bergdahl  
Frida Sundberg  
Mats Börjesson  
Anders Fasth  
Jenny Kindblom  
Sophie Fjeldseth-Sager  
Per Brandström  
Susanne Westphal  
Charlotte DeLange  
Hanna Hebelka  
Anna Nyström  
Anders Elfvin  
Jan Sunnegårdh  
Britt-Marie Ekman-  
Joelsson  
Annika Öhman  
Staffan Gustafsson  
Mats Synnergren  
Kerstin Lagerstrand  
Maria Sandstedt  
Ingegerd Östman-Smith

### Finansiärer

ALF  
Barndiabetesfonden  
Svenska diabetesstiftelsen  
Hjärtebarnsfonden  
Svenska Läkaresällskapet

### Kardiovaskulär hälsa hos barn med kroniska sjukdomar

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

#### *Cardiovascular health in children with chronic disease – Summary in English*

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

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

#### *The specific aims are*

To establish a time course and phenotype of cardiovascular disease in children with three types of chronic disease predisposed for future cardiovascular disease, with different pathological mechanisms. To elucidate the pathological mechanisms associated with the changes in cardiovascular phenotype and use these to propose a designed treatment strategy. With a program allowing a thorough characterisation of the different parts of the cardiovascular system, including highly detailed morphology with separate measurements of the intima and media of the arterial wall, haemodynamic assessment by CMR 4D-flow and function of the vascularity as well as autonomic regulation, we can detect early signs of CVD, which facilitate prevention strategies and treatment optimisation to minimise the CV consequences already in childhood. All measurements are non-invasive and painless which makes them very suitable for a paediatric clinical setting.

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

Barn och ungdomar med diabetes typ 1 (T1D) har stor risk för att senare

i livet få hjärtkärlsjukdomar, som står för ca 45% av dödsfallen hos dessa patienter och bidrar till en kortare förväntad livslängd. Vi vill undersöka om barn och ungdomar med T1D, som har haft diabetes i minst 5 år, redan har tecken till komplikationer. Genom olika undersökningar av hjärta, kärl, njurar och nervsystem försöker vi ta reda på hur denna påverkan ser ut och hur den utvecklas över tid. Vi planerar att inkludera 50 unga individer med T1D (sjukdomsduration  $\geq 5$  år) samt 50 friska kontroller (6-15,99 år). Alla studiedeltagare undersöks vid inklusion samt vid en 2-årsuppföljning. A. Radialis, a. dorsalis pedis samt a. carotis undersöks med högupplösande ultraljud. Pulsvågshastighet och endotelfunktion mäts och blodprover tas för kartläggning av metabolt och inflammatoriskt status. Dessutom undersöks baroreceptorkänslighet (BRS) som ett mått på autonom funktion och blod- och urinprover tas för bestämning av njurfunktion. Projektet kom igång under 2019, och hittills har vi undersökt 50 barn med T1D samt 46 friska kontroller vid baseline. I 2-årsuppföljningen är hittills 34 barn med T1D och 24 kontroller undersökta. Preliminära resultat visar att barnen med T1D har tidiga tecken till kärpåverkan, associerad med sämre metabol kontroll mätt med kontinuerlig glukosmätning. Det faktum att vår kohort av barn med T1D är mycket välbehandlad (medel HbA1c 49 mmol/mol) indikerar att man i framtiden behöver tänka annorlunda kring bedömningen av god glykemisk kontroll för kardiovaskulär riskprevention i denna patientgrupp. Doktorand i detta projekt är Ebba Bergdahl, Huvudhandledare Frida Dangardt, bihandledare Gun Forsander och Frida Sundberg.

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

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

### **Kardiovaskulär hälsa hos barn med kronisk njursjukdom och njurtransplantation**

Vi har sedan 2012 inkluderat 43 njurtransplanterade barn och utfört bla Ultrahögfrekvent ultraljud, pulsvågshastighetsundersökningar, endotelfunktionsundersökningar, baroreceptorkänslighet och ergospirometri. Årlig uppföljning har skett, och 25 av barnen har återundersökts i upp till 4 års uppföljning. Susanne Westphal och Ebba Bergdahl har som doktorander arbetat gemensamt med detta projekt, i samarbete med Sverker Hansson och Per Brandström. Två ST-läkare har gjort vetenskapliga arbeten i projektet (Oli Hermannsson och Julius Kristjansson). Två artiklar är hittills publicerade (Westphal Ladfors S et al Front. Sports Act. Living 2021, Bergdahl E et al. Acta Paediatrica 2022).

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

En av våra mest utsatta patientgrupper är barn med endast en fungerande hjärtkammare. De har hög komplikationsrisk och kan drabbas av förändringar i lever- och lymfsystem samt påverkan på lungor och tarmar, och lider ofta av försämrad kondition. Vi kommer att med MR av hjärta, lever och lymfsystem, samt med de nya metoderna för flödesbestämning 4D-flow att undersöka barn med enkammarcirkulation avseende flödesprofiler i hjärta och till lungorna vid olika hemodynamiska tillstånd som ökat venöst återflöde och ökat intrathorakalt tryck, och se hur de är kopplade till resultat från ergospirometri och till lever- och lymfpåverkan. Dessutom kommer vi att undersöka flödesvariabler med 4D-flow och hur dessa är kopplade till blodtryck, perifer kärlfunktion och kärlmorfologi med UHFUS. Hittills är 17 barn med enkammarcirkulation samt en frisk kontroll inkluderade i studien. Doktorand i denna studie är Staffan Gustafsson. Huvudhandledare Frida Dangardt, bihandledare Britt-Marie Ekman-Joelsson, Charlotte DeLange och Jan Sunnegårdh.

Vi är också involverade i ett nationellt samarbete med Lund (Marcus Carlsson och Petru Liuba) kring diagnostik och prognostiska faktorer hos barn med enkammarcirkulation, som ska opereras med TCPC. Här är 13 barn hittills inkluderade och undersökta med MR och ultraljud före TCPC-operation.

## **Subvalvulär aortastenosis hos barn - handläggning, resultat och fysisk aktivitet efter diagnos respektive behandling**

Detta projekt innefattar epidemiologiska studier för att undersöka risken för reintervention och vilka faktorer som predikerar återfall samt mortalitet hos barn med subvalvulär aortastenosis. Kartläggning av resultat efter kirurgi i hela landets pediatrika SAS-population under åren 1994-2021, upp till vuxen ålder är planerad. Projektet ger möjlighet att jämföra utfallet efter kirurgisk behandling vid de båda barnhjärtkirurgiska centra i landet (Göteborg och Lund). Dessutom kommer vi att göra en prospektiv studie för att undersöka fysisk aktivitet och prestationsförmåga i förhållande till hjärtfunktion hos denna patientgrupp. Jag är i detta projekt huvudhandledare till doktorand Maria Sandstedt. Bihandledare är Jan Sunnegårdh och Mats Börjesson.

## **Neonatal diagnostik med ultrahögfrekvent ultraljud (UHFUS)**

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

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är en ärftlig hjärtmuskelsjukdom där grad av väggförtjockning korrelerar med risk för plötslig död. Högdos beta-receptorblockad behandling, är associerad med minskad mortalitet och hypertrofi, vilket indikerar att sjukdomen påverkas av medicinering. I en pågående prospektiv randomiserad studie av metoprolol-behandling av låg-risk symptomfria HCM-patienter som drivs av Ingegerd Östman-Smith, har alla nått provisional end-point, och vi planerar nu mätning av hjärtvolym och vävnadskarakterisering med cardiac MR för att jämföra grad av ärrbildning i hjärtat av de patienter som nått end-point i studien.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Lagerstrand K, Svensson PA, Andersson L, Synnergren M, Öhman A, Petersson M, Sunnegårdh J, Dangardt F. Treatment decision in a 4-year-old-boy with left ventricular outpouching after advanced hemodynamical flow evaluation with 4Dflow CMR: A case report. *Front Pediatr.* 2022 Nov 17;10:953770.
2. Shlimon K, Lindenberger M, Welander M, Dangardt F, Bjarnegård N. Radial artery lumen diameter and intima thickness in patients with abdominal aortic aneurysm. *JVS Vasc Sci.* 2022;3:274-284.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Ebba Bergdahl: Kardiovaskulär hälsa hos barn med typ 1 diabetes eller njursjukdom.
2. Staffan Gustafsson: The pulmonary circulation in the paediatric single-ventricle patient - relation to physiological parameters, complications and survival.
3. Maria Sandstedt: Subvalvulär aortastenosis hos barn - handläggning, resultat och fysisk aktivitet efter diagnos respektive behandling.

#### *Bihandledare*

Anna Nyström: Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease.



### Huvudman

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

### Medarbetare

Håkan Wåhlander  
Karin Mellgren  
Olov Ekwall  
Josefin Melldo  
Jan Sunnegårdh  
Mats Synnergren  
Mishal Odermarsky  
Maria Sjöborg-Alpman  
Karin Tran-Lundmark  
Frida Dangardt  
Stina Manhem  
Maria Allén  
Frida Dangardt  
Lisa Hellman  
Staffan Gustafsson

### Finansiärer

ALF  
Hjärt-Lungfonden  
Barncancerfonden  
Odd Fellow

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

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

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

Delstudie 1 har utvidgats till att innefatta hjärttransplanterade barn i Lund och Stockholm. Det innebär att studien är Nationell, eftersom hjärttransplanterade barn enbart sköts vid dessa centra i Sverige.

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

## II. Uppföljning av barn och vuxna födda med ett ovanligt hjärtfel

## **(pulmonalisatresi och intakt kammarseptum – PA-IVS)**

Pulmonalisatresi med intakt ventrikelseptum (PA-IVS) är ett ovanligt medfött hjärtfel, med en incidens på 1-4/100.000 levande födda barn. Hjärtfelet innebär att klaffen mellan höger kammare och lungpulsådern är helt stängd vid födelsen. Så länge fosterförbindelsen (ductus arteriosus) är öppen kan blodet syrsättas via lungblodkärlen, när den stänger sig inom 1-3 dagar, kan blodet inte syrsättas och barnet dör. Medicinsk behandling, med syfte till att hålla ductus arteriosus öppen, är möjlig sen 80-talet, kirurgisk behandling är nödvändig för fortsatt överlevnad. Vid det här hjärtfelet är den intrakardiella anatomin mycket varierande, höger kammare kan vara normalstor eller ytterst liten, hos ca 30 % förekommer kranskärlsfistlar, kärlförbindelser mellan höger kammare och kranskärlen. Den kirurgiska behandlingen kan variera från att enbart öppna klaffen mellan höger kammare och lungpulsådern till att operera i flera steg med syfte till enkammarhjärta. Vid förekomst av kranskärlsfistlar, påverkar dessa blodförsörjningen till själva hjärtmuskeln, något som kan förväntas vara dynamiskt under en livslängd. Gruppen av svenska barn, födda med PA-IVS, mellan 1980 och 1999, är kartlagd i en avhandling publicerad 2008. Behandlingsmetoderna har utvecklats sen 2000, man kan öppna klaffen till lungpulsådern samt upprätthålla en öppen ductus arteriosus med kateterteknik. De här metoderna innebär att det nyfödda barnet i en del fall inte behöver utsättas för omfattande kirurgi initialt, men utvärdering saknas.

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

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

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

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

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

Studien är en fristående delstudie i samarbete med Uniped.

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

Covid 19 pandemin har skapat mycket oro i hela samhället, med den höga morbiditet och mortalitet den medfört både i Sverige och världen. Man har successivt kunnat identifiera personer med en ökad risk för allvarligt och dödligt förlopp. Relativt tidigt konstaterades ett samband mellan sjuklighet avseende hjärta och kärlsjukdomar och allvarlig Covid 19-infektion. Covid 19 kan dessutom medföra en påverkan med nedsatt hjärtfunktion hos för övrigt friska individer och speciellt bland barn beskrivs ett hyperinflammationssyndrom, där hjärtpåverkan ingår. När det gäller individer med medfödda hjärtfel har det rått stor osäkerhet avseende en ökad risk för allvarlig Covid 19 infektion. Stora organisationer



som American Heart Association har klassat medfött hjärtfel som en risk-grupp, det gäller också länder i Europa. I Sverige har man valt att inte klassificera individer med medfödda hjärtfel som en riskgrupp. Den här motsägelsefulla klassificeringen har förstärkt oron i den här patientgruppen. I Sverige har vi den unika möjligheten att kunna utföra registerstudier med förhållandevis stor säkerhet, vilket vi ser som en möjlighet att klargöra risken ytterligare. Vi har valt att samköra vårt lokala register innehållande alla individer som opererats för medfödda hjärtfel under barndomen mellan åren 1994 och 202, ca 4500 personer med Socialstyrelsens diagnosregister. Syftet är att kartlägga risken för allvarlig covid 19 infektion hos individer som opererats för medfött hjärtfel, vidare utvärdera om det finns någon särskilt vulnerabel subgrupp.

#### *Engelsk sammanfattning*

- I. Identification of risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after pediatric heart transplantation.
- II. Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS) – epidemiology and outcome of children born in Sweden 1980-2016.
- III. Identification of factors influencing the pulmonary circulation in subjects with congenital heart defects, palliated with univentricular circulation
- IV. Evaluate the risk of serious infection caused by Covid-19 infection in subjects operated for congenital heart defects during childhood.

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Ekman-Joelsson BM, Sunnegårdh J. Congenital heart disease does not entail an increased risk for severe COVID-19. Acta Paediatrica. Epub 2022 Nov 12.
1. Ekman-Joelsson B-M, Brandström P, Allén M, Andersson B, Wåhlander H, Mellgren K, Ekwall. Immunological differences between heart- and kidney-transplanted children: a cross-sectional study. Cardiol Young 2022;1-6.

##### *Pågående doktorandprojekt*

###### *Huvudhandledare*

Stina Manhem. Pulmonalisatresi med intakt kammarseptum – behandlingsutveckling och nya fokusområden.



## Huvudman

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

## Medarbetare

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

## Finansiärer

Hjärt-Lungfonden  
ALF

### **1. Screening för livshotande medfödda hjärtfel i Sverige. En nationell retrospektiv kohortstudie**

I Sverige används rutinmässig pulsoximetryscreening av nyfödda på samtliga BB-avdelningar sedan snart 10 år, men vissa livshotande hjärtfel är fortfarande svåra att upptäcka såväl vid rutinultraljudet under graviditeten som med postnatal pulsoximetry och barnläkarundersökning. Coarctatio aortae är ett sådant hjärtfel. Vår tidigare forskning har visat att hälften av nyfödda med detta hjärtfel skrevs ut från BB utan att hjärtfel misstänks trots införandet av såväl prenatal ultraljudsscreening som postnatal pulsoximetry. 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 nationell registerstudie kompletterad med journaldata och strukturerad genomgång av ekokardiografiska undersökningar på missade fall. Under en 6 årsperiod 2014-2019 identifierades 630 fullgångna barn med livshotande hjärtfel. Studien analyserar bidragen från de olika screeningnivåerna till tidig diagnos och i vilken mån pulsoximetryscreening bidrar till tidig diagnos i en situation med gradvis allt bättre resultat av prenatal screening. Submission planeras våren 2023.

### **2. Perfusionsindex som screeningmetod för livshotande hjärtfel med obstruktion av vänsterkammerutflödet, särskilt coarctatio aortae**

Coarctatio aortae är ett livshotande medfött hjärtfel med låg prenatal detektion som dessutom oftast inte upptäcks med pulsoximetryscreening. Perfusionsindex (PPI) är ett kvalitativt mått på perifert blodflöde som registreras av de flesta pulsoximetryr samtidigt med syremättnad. Vissa publicerade data talar för att PPI skulle kunna vara användbart vid screening för hjärtfel med utflödesobstruktion från vänster kammare, t.ex. coarctatio aortae. PPI används rutinmässigt på vissa BB-avdelningar i Sverige. I denna studie har vi samlat in data på PPI på samtliga 39 nyfödda barn som opererats i Sverige för coarctatio aortae 2014-2019 och som fötts på något av de sjukhus som använder PPI i nyföddhetscreeningen. Data jämförs med PPI på 500 friska nyfödda barn. Planerad submission 2023.

### **3. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenosis. En prospektiv observationsstudie med en jämförelsekohort**

Det är känt sedan länge att medfödda hjärtfel kan utvecklas gradvis under fosterutvecklingen. Ett exempel på detta är när det föreligger en förträngning på klaffen i kroppspulsådern (aortaklaffen) i tidig graviditet.

Detta leder till ett minskat blodflöde genom vänster hjärtkammare vilket i sin tur kan leda till en dålig tillväxt av vänster kammare. I uttalade fall kan barnet födas utan en fungerande vänsterkammare, s.k. Hypoplatisk vänsterkammersyndrom - HLHS. Vissa data baserade på retrospektiva fallserier talar för att ett ingrepp med prenatal ballongvidgning av aortaklaffen hos foster med aortastenoser resulterar i en bättre tillväxt av vänster kammare under fostertiden. Vi har tidigare publicerat retrospektiva data som stödjer denna hypotes.

Nu genomför vi med studiestart 2021-01-01 en prospektiv internationell multicenterstudie baserad på samma hypotes. Behandlingsresultaten upp till 2 års postnatal ålder jämförs mellan barn som genomgått ballongvidgning under fostertiden med barn som inte behandlats före födseln. Studien leds från Barnhjärtcentrum i Göteborg och beräknas pågå i 5 år från studiestart.

#### **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. Denna studie har som syfte att analysera om jämförbara grupper av underburna barn uppvisar skillnader i mortalitet/morbiditet mellan centra med hög respektive låg frekvens av kirurgi för öppetstående duktus. Data från drygt 400 barn med gestationsålder 22-25 veckor födda 2010-2016 i Göteborg (hög frekvens duktusligering) och Uppsala (låg frekvens duktusligering) analyseras med avseende på outcome och submission planeras under 2023.

##### *Summary in English*

The purpose of one study is to evaluate, on a national basis, the results of pre- and postnatal screening for life-threatening cardiac defects, with a particular focus on coarctation of the aorta. During a 6-year period from 2014 to 2019, 630 full-term infants with life-threatening cardiac defects were identified. The study analyzes the contributions of the different screening levels to early diagnosis and to what extent pulse oximetry screening contributes to early diagnosis in a situation with gradually improving results of prenatal screening.

Perfusion index (PPI) is a qualitative measure of peripheral blood flow that is recorded by most pulse oximeters along with oxygen saturation. Some published data suggest that PPI could be useful in screening for heart defects with left ventricular outflow obstruction, such as coarctatio aortae. In a retrospective study, we collected PPI data on all 39 newborns who were operated on in Sweden for coarctation between 2014 and 2019 and who were born at one of the hospitals using PPI in newborn screening. The data is compared to PPI data from 500 healthy newborns. Planned submission is in 2023.”

In another study we are evaluating whether prenatal intervention with balloon dilation of the aortic valve in fetuses with aortic stenosis results in better growth of the left pumping chamber during fetal life. We have previously published retrospective data supporting this hypothesis. Now, starting from January 2021, we are conducting a prospective international multicenter study based on the same hypothesis. Treatment outcomes up to 2 years of postnatal age are compared between children who underwent balloon dilation during fetal life and children who were not treated before birth.

In a third study we analyze whether comparable groups of extremely preterm infants show differences in mortality/morbidity between centers with high versus low frequency of surgical closure of a patent ductus arteriosus. Data from over 400 infants with gestational age 22-25 weeks born between 2010-2016 in Gothenburg (high frequency of PDA ligation) and Uppsala (low frequency of PDA ligation) will be analyzed with respect to outcomes.

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Fricke K, Mellander M, Hanséus K, et al. Impact of Left Ventricular Morphology on Adverse Outcomes

Following Stage 1 Palliation for Hypoplastic Left Heart Syndrome: 20 Years of National Data From Sweden. J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e022929.

*Pågående doktorandprojekt*

*Huvudhandledare*

Katarina Lannering: Early detection of critical coarctation of the aorta in the newborn – a diagnostic challenge. Bihandledare Anders Elfvin. Disputation 2023.



### Huvudman

Jan Sunnegårdh  
[jan.sunnegardh@vgregion.se](mailto:jan.sunnegardh@vgregion.se)

### Medarbetare

Carmen Ryberg  
Sandra Buratti  
Håkan Wåhlander  
Shalan Fadl  
Cecilia Olofsson  
Janus Freyr Gudnason  
Jens Böhmer  
Eva Strömvall Larsson  
Katarina Hanseus  
Eva-Lena Bratt  
Magnus Dalén  
Mats Synnergren  
Michal Odemarsky  
Petru Liuba  
Frida Dangardt  
Maria Sandstedt  
Mats Börjesson  
Daniel Arvidsson  
Pia Skovdahl

### Finansiärer

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

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

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

Pågående delprojekt är

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

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

Nationell populationsbaserad studie av barn och ungdomar med dilaterad kardiomyopat. Klassificering av undergrupper genomförs, studie av mortalitet och morbiditet. (Shalan Fadl). Projektet drivs som ett avhandlingsarbete i samverkan med medicinska fakulteten vid Örebro Universitet.

## **II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation**

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

## **III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar**

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

## **IV. Covid 19 hos barn med medfödda hjärtfel**

Registerbaserad studie angående covid 19 hos barn opererade för medfött hjärtfel; mortalitet, behov av sjukhusvård

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

9. Outcomes in neonatal critical and non-critical aortic stenosis: a retrospective cohort study. Olofsson CK, Hanseus K, Ramgren JJ, Synnergren MJ, Sunnegårdh J. Arch Dis Child. 2023 May;108(5):398-404.
10. Congenital heart disease does not entail an increased risk for severe COVID-19. Ekman-Joelsson BM, Sunnegårdh J. Acta Paediatr. 2023 Feb;112(2):286-289

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

Cecilia Olofsson: Disputation 2022-05-04. Valvulär aortastenosis hos barn och ungdomar – resultat efter kirurgisk behandling samt kartläggning av livskvalitet och fysisk aktivitet.

##### *Bihandledare*

1. Jens Böhmer: Utveckling av ett blodprov för resektionsdiagnostik efter hjärttransplantation.
2. Shalan Fadl: Dilaterad kardiomyopati hos barn och ungdomar.



3. Maria Sandstedt: Subaortal stenosis hos barn och ungdomar; incidens, dödlighet, fysisk aktivitet och arbetsförmåga
4. Stina Manhem: Långtidsresultat, mortalitet och morbiditet hos barn med pulmonalatriesesi och intakt kammarseptum.



### Huvudman

Kate Abrahamsson  
kate.abrahamsson@vgregion.se

### Medarbetare

Marie Andersson  
Lotta Andreasson  
Michaela Dellenmark-Blom  
Matilda Bräutigam  
Vladimir Gatzinsky  
Linus Jönsson  
Sofia Sjöström  
Ulrika Svenninghed  
Sofie Örnö Ax  
Peter Wide  
Roger Olén  
Katrin Gudlaugsdottir

### Finansiärer

Linnéa och Josef Carlssons stiftelse  
ALF  
Drottning Silvias Jubileumsfond  
Elin & Carl Linders Fond  
Fru Mary von Sydow donationsfond  
Göteborgs Läkaresällskap  
HKH Kronprinsessan  
Lovisas förening för barnsjukvård  
Jerringfonden  
Kristina Stenborgs Stiftelse  
Majblommans forskningsbidrag  
Norrbäck  
Eugeniastiftelsen  
Stiftelsen Petter  
Silfverskiölds Minnesfond  
RBU:s forskningsstiftelse  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens Vetenskapsfond

## Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbräck

### Sammanfattning

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

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

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

medför inkontinens har motsvarande inskränkningar i livssituation och självkänsla. Ytterligare forskning har påbörjats för att besvara följande frågeställningar; Vilken validitet och reliabilitet har de diagnosspecifika HRQOL enkäterna QUALAS C, T och A hos svenska barn, ungdomar och vuxna med ryggmärgsbräck? De amerikanska formulären har under 2022 översatts. Under våren 2023 kommer de att valideras i en nationell studie där 50 barn, 50 tonåringar och 75 vuxna ingår för validering av instrumentet. Finns ett samband mellan urologiska kliniska faktorer (urinkontinens, avföringskontinens, självständighet i RIK-regim, självständighet i tarmregim och symtomgivande urinvägsinfektioner) livskvalitet för individer med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i ålder 8-18 år mätt med frågeformulären QUALAS-C (8-12 år) och QUALAS-T (13-18 år)? psykisk hälsa för individer med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i ålder 8-18 år mätt med frågeformuläret SDQ? självständighet i livssituation (umgås med vänner på fritiden, sova över hos kompisar, åka på läger utan familj eller assistent och att ha en nära vän/ partner) hos individer med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i åldern 8-18 år? familjefunktion mätt med frågeformuläret PEDSQoL family impact module hos barn med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i ålder 8-18 år? Finns ett samband mellan urologiska kliniska faktorer (urinkontinens, avföringskontinens, självständighet i RIK-regim, självständighet i tarmregim och symtomgivande urinvägsinfektioner) livskvalitet mätt med frågeformulären QUALAS-A för unga vuxna med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i ålder 19-25 år? psykisk hälsa mätt med frågeformuläret Beck Depression Index (BDI) för unga vuxna med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i ålder 19-25 år? självständighet i livssituation (sysselsättning, boende, partnerskap, assistentberoende) för unga vuxna med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i ålder 19-25 år? stöd från sjukvården i form av urotarmterapisupport för unga vuxna med medfödd eller förvärvad ryggmärgsskada i ålder 19-25 år? Kan postoperativa komplikationer relaterade till kontinenshöjande kirurgi på barn och ungdomar med neurogen blåsfunktionsstörning förebyggas genom bättre kunskap kring familjens funktion och förmåga i barnsjukvården och genom bättre urotarmterapeutisk kontinuitet och support i vuxenvården? Hur påverkas den hälsorelaterade livskvaliteten HRQoL (Qualas A) av urinkontinens å ena sidan och av komplikationer till kirurgin å den andra?

## **II. Registerstudier**

### **1. Mortalitet och dödsorsak hos individer med MMC – en registerstudie**

### **2. Morbiditet baserat på slutenvårdskonsumtion hos individer med MMC – en registerstudie**

#### *Sammanfattning*

Vården och det preventiva arbetet för individer med ryggmärgsbräck har förbättrats avsevärt under de senaste decennierna. Men alltså fortsätter gruppen att ha behov av en betydande mängd sjukvårdsinsatser. Inom vuxenvården har man inte haft samma möjligheter att arbeta preventivt som man har gjort inom barnsjukvården.

Sveriges personnummersystem i kombination med registrering av uppgifter i olika register utgör en unik kunskapsbank att dra lärdomar ur. Vi är nu i färd med att genomföra registerstudier med syfte att kartlägga dödlighet hos gruppen individer med ryggmärgsbräck födda från 1972 och fram till 1999 samt slutenvårdskonsumtion. Vi vill beskriva hur dödligheten ser ut i denna patientgrupp nu i Sverige respektive i VG Region, och hur den har förändrats över tid. Om det har förändrat sig avseende dödlighet i spädbarnstiden, under barndomen respektive totalt och vilka de huvudsakliga dödsorsakerna är nu? Hur stor andel beror på urinvägsrelaterad sjukdom?

Vidare ämnar vi kartlägga hur slutenvårdskonsumtionen ser ut för dessa individer i Sverige och i VG Region. Skiljer sig mängden ineliggande vård över tid, mellan kvinnor och män, mellan individer med och utan shunt, mellan patienter som genomgått blåskirurgi respektive de som inte gjort det. Hur stor del av registrerade vårdtillfällen har varit pga diagnoser som möjligen kunde ha förebyggts med bättre preventiva

insatser såsom trycksår, urosepsis, njursvikt.

## **Kliniska studier av esofagusatresi**

### *Sammanfattning*

Esofagusatresi (EA) är en medfödd missbildning där matstrupen är avbruten. Den förekommer i ett flertal typer och oftast är även luftstrupen engagerad. Incidensen av EA är 1/3-4000 levande födda. Behandlingen är kirurgisk rekonstruktion som oftast kan utföras inom barnets första levnadsdagar. I cirka 10-15%, när avståndet är för stort mellan matstrupssegmenten (long-gap EA), görs rekonstruktionen senare under barnets första levnadsår. När direktanastomos ej är möjlig måste avståndet överbryggas med annan vävnad. Överlevnaden är idag över 90% men morbiditeten är dock fortfarande hög. Under uppväxten har 45-60% av barnen problem relaterade till matstrupen såsom sväljningssvårigheter eller gastroesofageal reflux (GER). Symtom från luftvägarna är ungefär lika vanligt: kronisk hosta, återkommande luftrörskatarr, lunginflammation, andfäddhet 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.

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

### **IV. Livskvalitet, och coping hos barn och ungdomar födda med esofagusatresi**

Kunskap om hur esofagusatresi (EA) påverkar barnets och familjens dagliga liv fysiskt, socialt och psykologiskt och ur barn- och föräldraperspektiv har ökat de senaste åren tack vare vår forskning. Det avser även kunskap om hur barnen hanterar utmaningar till följd av deras sjuklighet (coping) och vilken inverkan det har på HRQOL. I sällsynta diagnoser är inte alltid allmänna enkäter känsliga för att fånga hur klinisk

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

## **Gastroschisis**

### *Sammanfattning*

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 försöker att föra in tarmarna i bukhålan går inte detta väntar man på att bukhålan expanderar under de närmaste dagarna. Denna missbildning ger i många fall besvär med tarmarnas funktion och detta har först på senare år börjat uppmärksammas. Livskvalitet är ett utfallsmått som mäter hur barnet upplever sin fysiska, sociala, psykologiska funktion och välbefinnande. Hos barn födda med gastroschisis har man i senare studier sett att dessa barn riskerar en nedsatt livskvalitet, trots att man tidigare trott att gastroschisis är en mindre drabbad grupp ur morbiditetssynpunkt.

## **V. Analys av livskvalité och psykisk hälsa hos barn födda med bukväggsbräck och kopplingen till vårdbehov**

I detta forskningsprojekt översätter och validerar vi "PedsQL Gastro Intestinal Symptom Module" från engelska till svenska. Detta följs av ett field test där enkäten prövas på en större grupp barn med magtarmbesvär. Därefter tillämpar vi enkäten i gruppen barn födda med gastroschisis, som opererats vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus. Genom en retrospektiv genomgång av de kliniska parametrarna kommer vi undersöka vilka tidiga kliniska faktorer som påverkar dessa barns livskvalitet och psykiska hälsa. Genom detta hoppas vi kunna skraddarsy en uppföljning och identifiera vilka barn som behöver en mer intensiv uppföljning.

## **VI. Inflammatorisk tarmsjukdom**

### **1. Barn och ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna och hur kan behandlingsresultaten förbättras?**

Crohns sjukdom är en typ av inflammatorisk tarmsjukdom som drabbar vuxna, ungdomar och barn. Barn och ungdomar har ofta svårbehandlad sjukdom och kan bli drabbas av en komplikation i form av att det utvecklas fistel från ändtarmen till huden, sk perianal fistel. Vi planerar att undersöka olika behandlingsmetoder, historiska resultat samt hur patienterna i den patientgruppen mår.

### **2. Barn som opereras på grund av IBD: resultat av rekonstruktiv kirurgi och erfarenhet av att leva**

## med stomi.

En retrospektiv nordisk studie om barn med ulcerös kolit som har genomgått rekonstruktiv kirurgi (IPAA, IRA) eller fått permanent ileostomi. Vi planerar att undersöka tidiga och sena komplikationer och besvär samt identifiera hälsorelaterad livskvalitet hos barn med IBD stomi jämfört med barn med IBD utan stomi.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Dellenmark-Blom M, Abrahamsson K, et al. Factors of family impact in a Swedish-German cohort of children born with esophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):207.
2. Oomen L, Leijte E, Shilhan DE, Battye M; Members of ERN eUROGEN; Feitz WFJ. Rare and Complex Urology: Clinical Overview of ERN eUROGEN. *Eur Urol.* 2022;81(2):204-212.
3. Dellenmark-Blom M, Örnö Ax S, Öst E, Svensson JF, et al. Postoperative morbidity and health-related quality of life in children with delayed reconstruction of esophageal atresia: a nationwide Swedish study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):239.
4. Dellenmark-Blom M, Ax SÖ, Lilja HE, Reilly C, Svensson JF, al. Prevalence of mental health problems, associated factors, and health-related quality of life in children with long-gap esophageal atresia in Sweden. *J Pediatr Surg.* 2022;S0022-3468(22)00775-8.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Anders Sandin. Long-gap esofagusatresi; kliniska och experimentella studier. Biträdande handledare: Ulla Sillén och Linus Jönsson, båda Inst för kliniska vetenskaper och Eva Jennische, Inst. för histologi, båda vid GU.
2. Matilda Bräutigam. Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky och Michaela Dellenmark-Blom. (Planerat halvtidsseminarium vår 2023)
3. Roger Olén (Granskningsseminarium januari 2023)
4. Katrin Gudlaugsdottir (Granskningsseminarium februari 2023)

#### *Bihandledare*

1. Sofia Örnö Ax. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi-mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky och Michaela Dellenmark-Blom.
2. Ulrika Svenningshed. Hälsorelaterad livskvalitet för barn och ungdomar med blåsextrofi och funktionell blåsdysfunktion





### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
HKH Kronprinsessan  
Lovisas förening för  
barnsjukvård  
Stiftelsen Axel Tielmans  
Minnesfond  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
Drottning Silvias  
Jubileumsfond  
Jerringfonden  
Stiftelsen Petter  
Silfverskiölds Minnesfond

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

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

#### *Esofagusatresi*

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

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

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

I en nationellt projekt fokuserar vi på utvärdering av HRQOL och psykologisk hälsa i barn- och ungdomsår, när bristen på matstrupsvävnad är stor (long-gap EA). I den första delstudien, har vi i en nationell kohort observerat att sjuklighet, allmän och diagnosspecifik HRQOL efter rekonstruktiv kirurgi vid EA inte är sämre än hos de som opererats med primär direktanastomos och som har en förväntat mildare problematik. Däremot behöver de första gruppen fler sjukvårdsbehandlingar. Vi har även funnit att upp mot hälften av barn med long-gap EA i Sverige hade nivåer som indikerade psykisk ohälsa enligt föräldrarnas skattning, vanligen relaterat till hyperaktivitet/koncentrationssvårigheter samt relationer med jämnåriga. Riskfaktorer för sådan psykisk ohälsa var manligt kön, astmadiagnos och sömnproblem. I ledet av detta nationella projekt, har vi startat en 3-årig prospektiv studie för att studera HRQOL och psykisk hälsa hos barn med EA i två transitionsåldrar, när de är i början av skollivet och står inför överföring från barn till vuxensjukvård.

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

### *VACTERL*

I samarbete med Akademiska sjukhuset i Uppsala utvärderades HRQOL hos barn med VACTERL, som är akronym för att barnen har minst tre missbildningar i Vertebra, Anus, Cor, Trakea, Esofagus, Ren, Limb. Vår studie visade att barn med VACTERL har likvärdig HRQOL som barn med andra kroniska sjukdomar och de hade lägst poäng (sämst HRQOL) gällande social inklusion och fysisk förmåga. De skattade lägre grad av oro, depression och bättre självvärdering än en svensk normgrupp. I den senaste studien studerades upplevelser, förväntningar och erfarenheter av övergång mellan barn- och vuxensjukvård hos individer med VACTERL. Denna studie underströk behovet av tidig information, förberedelser samt möten mellan ansvariga inom barn- och vuxensjukvården tillsammans med patienten inför övergången för att reducera oro och optimera övergången från barn- till vuxensjukvård.

### *Blåsexstrofi-episadi-komplexet*

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

#### *Höggradig urinvägsreflux som spädbarn*

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

### *Summary*

Despite an increased survival in children with severe gastrointestinal and urogenital malformations over the last decades, long-term evaluations of health-related quality of life (HRQOL) and psychosocial health are generally lacking, or are mostly single-center studies using instruments not adapted to children's perspectives or to their clinical condition. My research aims to increase knowledge of HRQOL and psychosocial health among these pediatric patients and their families. This includes the development, validation and adaptation of patient-or parent-reported measurements as well as long-term follow-up

studies of HRQOL and psychosocial health among clinical populations. Currently, I do local, national and international research involving esophageal atresia, gastroschisis, bladder exstrophy-epispadias complex, high grade in- fant vesicoureteral reflux disease and VACTERL (children with at least three different malformations of the Vertebra, Anus, Cor, Trakea, Esofagus, Ren, Limb).

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Dellenmark-Blom M, Örnö Ax S, Engstrand HL, et al. Prevalence of mental health problems, associated factors and quality of life in children with long-gap esophageal atresia in Sweden. *J Pediatr Surg*. 2022 Dec 15:S0022-3468(22)00775-8.
2. Li S, Dellenmark-Blom M, et al. The Chinese Mandarin Version of the Esophageal-Atresia-Quality-of-Life Questionnaires for Children and Adolescents: Evaluation of Linguistic and Content Validity. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22):14923
3. Kate C.A, IJsselstijn H, Dellenmark-Blom M, et al. on behalf of the DCEA Study Group. Psychometric Performance of a Condition-Specific Quality-of-Life Instrument for Dutch Children Born with Esophageal Atresia. *Children* 2022;1;9(10):1508.
4. Rozensztrauch A, Śmigiel R, Patkowski D, et al. Reliability and Validity of the Polish Version of the Esophageal-Atresia-Quality-of-Life Questionnaires to Assess Condition-Specific Quality of Life in Children and Adolescents Born with Esophageal Atresia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13):8047.
5. Dellenmark-Blom M; Örnö Ax S; Öst E; Svensson JF; Kassa A-M; Jönsson L; Abrahamsson K; et al. Postoperative morbidity and health-related quality of life in children with delayed reconstruction of esophageal atresia: a nationwide Swedish study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):239.
6. Kassa A, Engvall G, Dellenmark Blom M, Engstrand Lilja H. Understanding of the transition to adult healthcare services among individuals with VACTERL association in Sweden: A qualitative study. *PLoS One*. 2022;17(5):e0269163.
7. Dellenmark-Blom M, Abrahamsson K, et al. Factors of family impact in a Swedish-German cohort of children born with esophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):207

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Sofie Örnö Ax. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi- mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Biträdande handledare Vladimir Gatzinsky och Kate Abrahamsson.
2. Ulrika Svenninghed. Hälsorelaterad livskvalitet hos barn och ungdomar med blåsdysfunktion- -studier om patienters och föräldrars erfarenheter vid funktionell blåsdysfunktion samt vid blåsexstrofi-epispadi komplexet. Biträdande handledare Sofia Sjöström, Kate Abrahamsson, Gundela Holmdahl.

#### *Huvudhandledare*

1. Matilda Bräutigam. Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Huvudhandledare Kate Abrahamsson.
2. Roger Olén. Projekt: Barn och Ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna och hur kan behandlingsresultaten förbättras. Huvudhandledare Kate Abrahamsson.



### Huvudman

Sofia Sjöström  
sofia.sjostrom@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens  
Vetenskapsfond

### Diagnostik och prognos vid funktionella blås och tarmtömningsstörningar hos barn samt utvärdering av behandling vid höggradig urinvägsreflux

Övergripande tema för projekten kan beskrivas som kliniska studier som syftar till att öka kunskap, förbättra diagnostik och utvärdera behandling vid medfödda allvarliga strukturella samt mindre allvarliga men likväl besvärande funktionella rubbningar i urinvägsorgan och magtarmkanalen hos barn och ungdomar. Projekten bygger på en i forskargruppen gemensam kompetens kring utredning och behandling av barn med dessa hälsoproblem. Studierna engagerar flera olika avdelningar på barnsjukhuset såsom barnkirurgen, uro och tarmterapin, barnmedicin (nefrologi), barnröntgen och barnfysiologen och behöver i mycket stor utsträckning sjukvårdens samlade resurser för att kunna genomföras.

#### Projektbeskrivning vesicouretral reflux

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

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

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

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

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

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

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

### *Projektbeskrivning avföringsvanor hos friska barn*

Kunskap saknas angående avföringsvanor och förekomst av förstoppning och andra funktionella besvär såsom spädbarnskolik och dyschezi hos för övrigt friska barn under spädbarnstiden och fortsatt under uppväxten. Problem med förstoppning ökar och många får inte hjälp i tid, vilket försämrar prognosen. Dessa barn har en sämre livskvalitet än andra och många tar med sig sina besvär upp i vuxen ålder. Vi behöver ökad förståelse för utlösande faktorer och behöver nya skonsamma metoder för diagnostik och behandling vid funktionella tarmtömningsproblem. Vi behöver kunna skilja funktionella från strukturella medfödda, potentiellt livshotande tarmtömningsproblem som exempelvis vid Hirschsprungs sjukdom (colonaganglionos). Uroteamet och uro/tarmterapin vid DSBUS har tidigare bedrivit studier kring temat miktionsvanor och utveckling av blåsfunktion hos friska barn och fortsätter nu med studier av friska barns avföringsvanor.

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

Prospektiv longitudinell observationsstudie som inkluderat styrkeberäknat antal; 120 nyfödda friska fullgångna barn från normalförlossningen på Östra Sjukhuset. Studien (doktorandprojekt) har följande frågeställningar; Hur ser avföringsvanor ut hos friska barn under uppväxten? Kan avvikelser vid anorektal manometri prognosticera framtida tarmproblem? Föreligger dyskoordination och omogen tarmfunktion i ändtarmen tidigt i livet, så som tidigare studier kunnat påvisa visat 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?

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

Studien kommer att bidra med viktigt normalmaterial. Vi kan då bättre utvärdera kirurgiska resultat och styra behandling. Vi kan lättare hitta avvikelser från det normala och snabbare hjälpa barn med funktionell förstoppning och identifiera prognostiskt gynnsamma och ogynnsamma faktorer. Inklusion avslutad. Första artikeln publicerad och artikel nummer två accepterad. Ytterligare två manuskript under bearbetning.

Halvtidskontroll för doktorand genomförd och disputation planeras sommaren 2023. Datainsamling och bearbetning pågår för fortsatta manuskript.

#### *Funktionella blåsstörningar hos barn - Hur dyskoordination bättre kan diagnosticeras och behandlas*

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

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

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

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. High-Resolution Anorectal Manometry-A Prospective Cohort Study in Healthy Infants. Cathrine Gatzinsky, Staffan Redfors, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022;74(3):e57-e64.

##### *Pågående doktorandprojekt*

###### *Huvudhandledare*

1. Cathrine Gatzinsky, Projekt 'Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun'. Planerad disputation juni 2023. Biträdande handledare: Ulla Sillén samt Helena Borg.

###### *Bihandledare*

1. Ulrika Svenninghed, Projekt 'Hälsorelaterad livskvalitet hos barn och ungdomar med blåsdysfunktion' Huvudhandledare Michaela Dellenmark Blom. Övriga biträdande handledare Kate Abrahamsson samt Gundela Holmdahl.





### Huvudman

Kerstin Albertsson-  
Wikland  
*kerstin.albertsson.wikland@gu.se*

### Medarbetare

Aimon Niklasson  
Lars Gelerander  
Anton Holmgren  
Andreas Nierop  
Berit Kriström  
Carina Ankarberg-  
Lindgren  
Elena Lundberg  
Diana Swolin-Eide  
Anders Elfvin  
Marie-Louise Barrenäs  
Agneta Sjöberg  
Björn Andersson  
Anders Tidblad

### Finansiärer

ALF

### **Matematisk modellering för att analysera tillväxtmönster, bakomliggande hormonella reglerings-mekanismer och sen-effekter, syftande till prevention, diagnos och individualiserad behandling av barn**

Vi vill förstå hur barns tillväxt regleras och utvärdera och använda dess prediktionsvärde för sjukdom under barn och vuxenliv. Ett barns tillväxt, ett integrerat mått på fysisk och psykisk hälsa, består av nutritions-beroende spädbarnstid, GH/IGF dosberoende barndom och GH/könssteroid beroende pubertets tillväxt. Epigenetisk genförändring ändrar hormonbalans, tillväxt och metabolism.

Vi har visat att GH-beroende tillväxt är en funktion av ett barns GH-insöndring/GH-känslighet och utvecklade prediktions-modeller för GH-känslighet, som möjliggjort paradigmskifte till individuell behandlingsregim, med målstyrd längd, normaliserad metabolism, QoL/ livskvalitet och kognition. Även infört fysiologisk könshormon-substitution under puberteten.

Vi har utvecklat en unik mortalitetsmodell, baserad på medicinska födelsemeddelandet (MFR 1973–2010; 4milj), visar att födelseinformation förklarar ökad dödlighet hos vuxna som behandlats med GH som barn. Våra tillväxtkurvor, GrowUp1974, infördes 2000 med innovativa kliniska hjälpverktyg inom svensk hälso-sjukvård, har använts av 5 milj, tfa sekulär trend att uppdatera från GrowUp1990; banbrytande nu även justerade för biologiskt tempo vid både födelse och puberteten tack vare ny matematisk modell för individuell tillväxt, QEPS, med 4 funktioner med känd precision (CI); tillväxt utanför QEPS-funktionernas 95% CI kan identifieras som onormalt växande. Algoritmer att införa för tillväxt monitorering i datoriserade beslutsstöd i vårdkedjans IT-system då QEPS ger säker individuell prediktion. Evidens för identifiering av ohälsa tas fram inom projekt med Region Halland med användande av dess informationsplattform. Risk prediktions modeller kommer utvecklas på individnivå.

I syfte att bättre förstå tillväxtreglering skapas från Gothenburg GrowUp-kohorter en flergenerations-databas, och kartläggs relation mellan tillväxt, hormoner & könskaraktäristika hos väl följda friska barn.

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

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

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

implementerades redan 2000 till hälso nytta hitintills för 5milj svenskar. Ett barns tillväxt är ett integrerat mått på fysisk & psykisk hälsa, dess färdskrivare för hälsa/ hälsoproblem. Därmed blir barnets tillväxtkurva vs adekvat referens ett av hälso/sjukvårdens viktigaste instrument vid bedömning av barns hälsa. Att mäta, plotta och bedöma ett barns tillväxt bör vara enkelt för barn/förälder och personal, men detta förutsätter att instrument dels utvecklas med avancerad matematik och grafik dels implementeras inom alla IT system inom hälso/sjukvård. Matematiken finns klar för att nu fokusera på utveckling/implementering av beslutstöd i datoriserade tillväxtmonitorering program i all svensk barn-hälsosjukvård, inkluderande utbildning av all personal. Detta möjliggör en mer jämlik vård med lika bedömning och tidigare identifiering av barn med onormal tillväxt, som med tydliga kriterier kan remitteras till utredning/adekvat behandling; en enorm förbättring av patientnytta förutom hälsoekonomiska vinster. Vårt program syftar till tidig identifiering av onormal tillväxt, förstå dess orsak och sätta in åtgärder. Vi har därför utvecklat förbättrade referenser för optimal tillväxt, och implementerar nya referenser, framtagna från longitudinellt följda friska barn. Till dessa kurvor har vi tagit fram olika bedömningsverktyg till hjälp för alla vårdkedjeled; som pionjärer utvecklat kontinuerliga födelseålder justerade referenser (algoritmer 24 gestationsveckor-20år) och nu även pubertetsmognads justerade referenser, dvs för biologisk ålder (SIC), vilket leder till förbättrad bedömning av individens tillväxt under pubertet, ett saknat innovativt verktyg inom klinik och forskning. Vår tillväxtmodell, QEPS med 4 funktioner, har möjliggjort detta. QEPS kan beskriva individuell tillväxt och prediktera ett barns framtida tillväxt, vilket identifierar onormal tillväxt, en helt ny precision av tillväxtmonitorering. QEPS blir ett banbrytande verktyg för fortsatt analys av hur tillväxt regleras, närmast med tillväxtdata från patientgrupper med känd sjukdom/syndrom före/under behandling. Vi kommer ta fram tillväxttestimat (längd, vikt, vikt/längd, BMI) som kan prediktera individuell risk för framtida sjukdom under såväl uppväxt som vuxenliv.

Ökad fysiologisk kunskap från vår grupp om balansen GH insöndring/känslighet har sen 80talet stegvis optimerat GH behandling i världen från sjukhusbaserad fyrkantig till självstyrd behandling med fysiologisk individanpassad, målstyrd GH behandling, evidensbaserat på resultat från våra nationella randomiserade, kontrollerade studier, ofta investigator initiated & sponsored). Dessa har möjliggjort globalt för barn att GH behandling inom 5 indikationer (FDA/EMEA): GHD, ISS, SGA; Silver-Russel, Turner & Nonan syndrom. Upptag/biotillgänglighet av injicerat GH till longitudinellt följda GH behandling barn ger patient/föräldrar konkret information om vilket injektionsdjup som ger optimal effekt för tillväxt eller metabolism. Våra reproduktionsfysiologiska forskningsresultat omsätts till individanpassad könssteroidbehandling för pubertet hos de som saknar könshormoner: syndrom som Turner, sjukdom eller dess behandling; vår världsunika studie av friska barn, där specifik pubertetstillväxt relateras till nivåer av könshormoner och könsutveckling kommer att bidra till bättre bedömning och behandling av barn med tillväxtstörningar. Våra mortalitets-modeller påvisar att annorlunda födelsemognad/storlek hos GH behandling individer medför 35% ökad risk för död, och inte GH behandling per se, som tidigare rapporterats och förorsakat minskad/otillräcklig GH behandling. Vår 25-åriga GH behandlings-databas kopplad till födelse, döds & hälsoregister används för att identifiera tidiga indikatorer för ökad risk för senare sjukdom, start med kardiovaskulär sjukdom och cancer.

### *Summary in English*

#### **Growth in children, a marker of health and morbidity; Mathematic modelling of growth patterns, underlying hormonal mechanisms & late consequences aiming to prevention, diagnosis, and individualized treatment for children.**

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

in clinical practice, for individual prediction, improved diagnosis, and treatment. By this we will obtain essential new knowledge, needed for being able to develop an outstanding GPS, a computerized growth module, our ultimate goal, for implementation in preventive health care systems worldwide.

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

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

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

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Albertsson-Wikland K, Niklasson A, Gelander L, Holmgren A, & Nierop AFM. Novel type of references for BMI aligned for onset of puberty - using the QEPS growth model. *BMC Pediatrics*, 2022;22(1), 238.
2. Brinkis R, Albertsson-Wikland K, Tameliene R, et al. Impact of early nutrient intake and first year growth on neurodevelopment of very low birth weight newborns. *Nutrients*, 2022;14(18):3682.
3. Brinkis R, Albertsson-Wikland K., et al. Nutrient intake with early progressive enteral feeding and growth of very low-birth-weight newborns. *Nutrients*, 2022;14(6):1181.
4. Brinkis R, Albertsson-Wikland K, Tameliene R et al. Reply to Manzar, S. Comment on "Brinkis et al. Nutrient intake with early progressive enteral feeding and growth of very low-birth-weight newborns. *Nutrients* 2022, 14, 1181". *Nutrients*, 14(13):2653.
5. Holmgren A, Niklasson A, Nierop, A. F. M., Butler, G., & Albertsson-Wikland, K. Growth pattern evaluation of the Edinburgh and Gothenburg cohorts by QEPS height model. *Pediatric Research*, 2022;92(2), 592-601.
6. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibanez L, Carlsson M, Albertsson-Wikland K, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: Results from the full KIGS

- cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2022;107(12), 3287-3301.
7. Marild S, Sjöberg A, Albertsson-Wikland K, Chaplin JE, Lissner L., & Dahlgren, J. Features of childhood growth, lifestyle, and environment associated with a cardiometabolic risk score in young adults. *Obesity Facts*. 2022;15(2), 170-179.
  8. Pivodic A., Johansson H, Smith, L. E. H., Hard, A. L., et al. Development and validation of a new clinical decision support tool to optimize screening for retinopathy of prematurity. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106(11), 1573-1580.
  9. Pivodic A, Johansson H, Smith, L. E. H., Löfqvist, C., Albertsson-Wikland, K., et al. Evaluation of the retinopathy of prematurity activity scale (ROP-acts) in a randomised controlled trial aiming for prevention of severe ROP: A sub study of the mega donna mega trial. *BMJ Open Ophthalmology*. 2022;7(1), Article e000923.

*Pågående doktorandprojekt:*

*Bihandledare*

1. Aldina Pivodic: DIGIROP Prediction models for severe retinopathy of prematurity. Huvudhandledare: Ann Hellström; övriga bihandledare: Staffan Nilsson, Helena Johansson.
2. Carin Skogastierna: Tidig tillväxt och tillväxtmönster i relation till perinatal sjuklighet och pubertetstillväxt. Huvudhandledare: Diana Swolin-Eide, övriga bihandledare: Anton Holmgren, Anders Elfvin.

### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Futurum  
Göteborgs läkaresällskap  
Inga-Britt och  
Arne Lundbergs  
forskningsstiftelse  
Stiftelsen Petter  
Silfverskiölds minnesfond  
Vera och Hans  
Albrechtsons Stiftelse

## Könssteroider hos barn – Koppling till födelsevikt, pubertetstart och vuxenlängd

### I. Utveckling av laboratorieanalyser anpassade för barn

Barn som patienter omfattar en grupp med särskilda behov, även vad det gäller laboratorieundersökningar. Att korrekt kunna bestämma könssteroider, d.v.s. androgener och östrogener har stor betydelse vid utredning av pubertetsrelaterade tillstånd, något som utreds hos 10-20% av de barn som normalt kommer till en barnendokrinologisk mottagning. Då kommersiella immunkemiska rutinmetoder är utvecklade för fertilitetsutredningar hos vuxna, saknar de prestanda för bestämning av könssteroider hos barn. Vi var pionjärer med att utveckla analysmetoder på 1990-talet som hade känslighet och precision att kunna bestämma koncentrationen av könsteroider hos barn, med tillhörande referensintervall, för användning i klinisk praxis. De senaste tio åren har de största universitetssjukhusen egenutvecklat masspektrometri-baserade metoder (LC-MS/MS), men den medicinska tolkningen av analysresultat är fortfarande bristfällig.

I samarbete med Equalis, den svenska leverantören av externt kvalitetsäkringsprogram inom laboriemedicin, syftar vi att undersöka lämpligheten av olika konventionella immunkemiska metoder för kvantifiering av östradiol- och testosteron i plasma från barn. Den analytiska prestandan av de konventionella metoderna (n=18) kommer att jämföras med tillgängliga validerade kliniska LC-MS/MS-analyser (n=3). Preliminära resultat visar en stor spridning i resultat där både under- och överskattning förekom hos immunbaserade metoder i jämförelse med LC-MS/MS.

Inom ramen för dessa forskningsprojekt har vi byggt en analysplattform med masspektrometri-baserad teknik för fortsatta studier av androgener; dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), androstendion, testosteron, dihydrotestosteron (DHT), och östrogener; östron, östradiol

### II. Intrauterina och perinatale faktorer och koppling till könssteroider

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

rollen av mini-pubertet.

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

Vår nyligen publicerade data visar att lätt prematurfödda pojkar födda små för sin gestationsålder (SGA) har en avvikande könssteroidprofil som spädbarn. De pojkar som växt i kapp bäst till 2 års ålder hade högst androgenkoncentration vid 10 månaders ålder. Hos pojkar födda SGA saknades en postnatal topp i DHT under mini-pubertet.

Samtliga hormonanalyser för flickorna upp till 1 års ålder är slutförda och sammanställning pågående. Våra nyligen publicerade resultat från studien av pojkar i åldrarna 5 tom 10 år visar ett starkt samband mellan låg födelsevikt och höga könssteroid- koncentrationer vid 10 års ålder.

### **III. Flickor med prematur thelarche**

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

Serum- östradiol koncentrationer är en möjlig biokemisk markör för att skilja mellan godartade och patologiska former av bröstutveckling, där vi i en tidigare studie definierat en övre cut-off gräns för "klassisk" prematur thelarche till 31 pmol/L, bestämd med extraktions-RIA. Vi skall i en metodjämförelsestudie verifiera den cut-off gräns som utarbetats med extraktions-RIA för bestämningar med masspektrometri-baserad teknik som nyligen ersatts som rutinmetod. Av de prover som kommit till Tillväxtlab för utredning av prematur thelarche (ca 10%) under 2018-2021 har den provvolym sparats som blivit över efter extraktions-RIA analys. Jämförande analys med masspektrometri-baserad teknik (GC-MS/MS) slutfördes under 2022 och resultat är nu under bearbetning.

### **IV. Normalisering av pubertet och längdtillväxt hos flickor med Turner syndrom**

Flickor med dåligt fungerande äggstockar behöver hjälp att komma i pubertet och sedan behålla sin sekundära könskaraktäristika. Ungefär hälften av de flickor som är i behov av pubertetsinduktion har Turner syndrom (45X). Turners syndrom leder till kortväxthet och primär ovarieinsufficiens, där enbart ca 15% får en spontan menarche. Att födas med Turner syndrom får långsiktiga hälsokonsekvenser med betydande ökning av sjuklighet och dödlighet.

De första östrogenbehandlingarna i Sverige var med syntetiskt östrogen. Dessa orala preparat hade många nackdelar. Orala östrogen passerar levern och måste därför ges i höga doser för att preparatet skall ha effekt. Biotillgängligheten varierar också kraftigt vid oral tillförsel. Syntetiska preparat går ej heller att koncentrations-bestämma i blod och osäkerheten var därför stor hur mycket östrogen som var fysiologiskt att ge. I rädsla att flickor genom pubertetsinduktion och för höga östrogendoser skulle stanna i längdtillväxt för tidigt och därmed bli kortväxta startades behandling med östrogen flera år, uppemot fem år senare än medelåldern för en spontan pubertet. Detta ledde många ggr till utanförskap under tonåren hos dessa flickor. På 1990-talet lanserades östrogenplåster för postmenopausala kvinnor i matrixtyp. Östrogenkoncentrationen i dessa plåster är dock ca 10 ggr för hög för att användas för pubertetsinduktion på flickor. Vi var pionjärer med att klippa östrogenplåster i små bitar och därmed inducera pubertet hos flickor med hypogonadism. Behandlingsformen var revolutionerande på det sätt att den härmar fysiologin både avseende substans, dos och dygnsrytm. Sedan 2001 är denna behandlingsform norm i Sverige. Originalmanuset är väl citerat i vårdprogram för Turner Syndrom samt flera internationella guidelines för flickor/ kvinnor med primär ovarieinsufficiens.

Under åren 1987-2011 genomfördes fyra nationella multicenterstudier (TNR 87-052-01, TNR 88-072) på 132 flickor med Turner syndrom. Ålder vid start av tillväxthormon (GH)- behandling var 3-9 år (ung; n=79) eller 9-16 år (gammal; n=53). Flickor behandlades med GH 33 eller 67 µg/kg/dag tillsammans med oralt

etinylostradiol (2/3) eller/transdermalt östradiol-plåster (1/3).

Preliminära resultat visar att alla fyra behandlingsgrupperna nådde vuxenlängd inom normalområdet, där de med högst dos GH och start mellan 9-16 år blev längst (159,9 cm, total vinst i SDS 1,55) med vuxenlängd vid 17,2 år. Sämst utfall hade de med lägre GH- dos och start sent, med 156,5 cm vid 18,5 års ålder. Yngre ålder vid diagnos och högre GH-dos tillåter puberteten/östrogestart vid normal ålder och uppnådd normal vuxenlängd vid normal ålder.

## **V. Kopplingen mellan IGF-1 och östradiol-nivåer under GH-behandling**

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

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

Bloodprover är sparade årligen på 98 barn i en randomiserad klinisk prövningsstudie – GH maintenance. Prover är tagna varje år under GH-behandling, men fokus är åren innan man kliniskt ser att puberteten startat och åren efter. Könsteroid-koncentrationerna matchas mot tidigare utvecklade referensintervall för att utvärdera om det föreligger en hormonell/ fysiologisk pubertetsstart hos de patienter som har förhöjda IGF-1 i relation till sin kliniska / fysiska pubertetstatus. Analys av könsteroider på flickor slutfördes under 2022 och analys av pojkarnas plasma är pågående.

### *Summary in English*

The research projects are within the framework of paediatric endocrinology with main focus on sex steroids. Plasma sex steroids have not thoroughly been studied due to the challenges in determining the low concentrations present in children. Hence, a substantial part of this research work has been, and still is translational research for increased patient benefits with focus on the development of biomedical laboratory tools and evaluation of hormone replacement therapy for normalization of puberty and growth. More recently, the research has focused on the link between being born premature or small for gestational age and impaired sex steroid patterns early or later in life, as well as how these abnormalities in sex steroid secretion may lead to health disorders, or response on treatment.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Allvin K, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Longitudinal sex steroid data in relation to birth weight in preterm boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107: e4212-e4221.
2. Kvernebo Sunnergren K, Dahlgren J, Karlsson A-K, Nilsson S, Allvin K, Ankarberg-Lindgren C. Pre- and peripubertal sex steroids are inversely associated with birth weight in preterm boys. *Clin Endocrinol.* 2022;1-9.





### Huvudman

Stefan Berg  
stefan.berg@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

FoU Västra Götaland

## Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland

### Sammanfattning

Under 2020 till 2022 så har forskning inom autoinflammation blivit lidande pga pandemin. Vår sektor har blivit direkt involverad i kliniskt arbete med bland annat hyperinflammation i efterförloppet av Covid-19, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) och även till viss del akut Covid-19. MIS-C är ett nytt sjukdomstillstånd men samtidigt är hyperinflammation något som vi ser vid flera autoinflammatoriska sjukdomar. Vi har varit involverade i forskning rörande detta, se publikationer nedan. En sammanställning av det svenska materialet under en tre-års period av MIS-C håller på att färdigställas.

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

Doktorand Karin Rydenman arbetar med flera delarbeten Det pågår även en epidemiologisk studie avseende icke-bakteriell osteomyelit i VGR.

Stefan Berg är PI för Göteborg avseende en EU-finansierad multinationell studie av Kawasaki sjukdom.

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade artiklar

1. Israni M, Nicholson B, Mahlaoui N, Obici L, ..., Berg S, et al; RITA-ERN Transition Working Group Consortium. Current Transition Practice for Primary Immunodeficiencies and Autoinflammatory Diseases in Europe: a RITA-ERN Survey. *J Clin Immunol*. 2023 Jan;43(1):206-216.
2. Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, Berg S, Fasth A, Wekell P. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Sep 15;20(1):82.
3. Kahn R, Berg S, et al. Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. *Acta Paediatr*. 2022 Feb;111(2):354-362.



### Huvudman

Malin Berghammer  
malin.berghammer@vgregion.se

### Medarbetare

Margaretha Jenholt Nolbris  
John Chaplin  
Mohamad Hajir  
Elisabeth Jangsten  
Annika Bay  
Åsa Burström  
Eva Furenäs  
Anette Ekström Bergström  
William Jobe  
Edit Nagy  
Johanna Hlebowicz Frisén  
Bengt Johansson  
Maria Skyvell-Nilsson  
Eva Brink

### Finansiärer

Hjärtebarnsfonden  
Högskolan Väst  
South Africa - Sweden  
University Forum  
Sweden University Forum  
Kraftstaden

Forskningen inryms inom tre områden:

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

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

#### Sammanfattning

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

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

Detta delprojekt har fokuserat på utvecklingen av ett webbaserat stöd samt ytterligare utveckla användning av björnkorten. Detta har skett genom att låta barn och ungdomar uttrycka sina behov och önskemål av stöd och där intervjuer har genomförts och sammanställts.

### 2. Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet

#### Sammanfattning

Gruppen vuxna med medfödda hjärtfel har växt under de senaste decennierna, vilket betyder att allt fler kvinnor med medfödda hjärtfel idag kommer i barnafödande ålder. Ett medfött hjärtfel har visat sig innebära ökad risk i samband med graviditet både för kvinnan och barnet, t.ex. genom en försämring av hjärtfunktionen eller prematuritet. Det som är problematiskt är att symtom på försämring av hjärtfunktionen kan tolkas som normala besvär från graviditeten. Att gravida kvinnor med medfödda hjärtfel själva får mer kunskap om symtom på försämring av hjärtsjukdomen är därför av största vikt. Att tolka symtom och tecken

hos kvinnor med medfödda hjärtfel är många gånger även komplicerat för hälso-och sjukvården eftersom symptom och tecken från hjärtsjukdomen och symptom från graviditeten är svåra att skilja åt. Projektet syftar till att skapa mer kunskap om kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet, samt utforska deras upplevelse av graviditet och vilka symptom som upplevs i samband med graviditet och efter förlossning. Projektet är pågående där datainsamling för de två första studierna är avslutad för den kvalitativa delen men pågår fortsatt för den kvantitativa delen vilken beräknas vara avslutad i sommar. Projektet involverar fyra GUCH-mottagningar runt om i Sverige (Göteborg, Stockholm, Lund och Umeå), samt en del som involverar friska kontroller som ett jämförelsematerial (enbart Göteborgsdata). Projektet har även ett systerprojekt i Sydafrika, som kommer startas upp under 2023.

### **3. Mentorskap för sjuksköterskor**

#### *Sammanfattning*

Aktuellt projekt är ett fullfinansierat doktorandprojekt med fokus på mentorskap för sjuksköterskor. Projektets syfte att skapa en fördjupad förståelse för vad som krävs för att mentorskap kan struktureras (formas) i en vårdande kontext där sjuksköterskors lärande för en professionell utveckling möjliggörs. Idag saknas såväl en klar definition över vad mentorskap i en vårdande kontext innefattar, samt kriterier för hur mentorskapet ska utformas och vad mentorskap innebär för att individuellt stöd och en professionell utveckling skall gynnas över tid. Forskning visar t.ex. att nyutbildade sjuksköterskor inte känner sig redo för de utmaningar som väntar dem som sjuksköterskor och att en av de viktigaste faktorerna för att bli trygg i sin yrkesroll, är att få stöd av erfarna sjuksköterskor (mentorer). Det saknas forskning om hur sjuksköterskor med längre erfarenhet upplever de utmaningar de möter och vilken roll en mentor spelar för den professionella utvecklingen över tid. Detta kommer ytterligare fördjupas i projektet och aktuellt projekt kombinerar därför tre perspektiv, vilka studerar mentorskapet både utifrån sjuksköterskors (adeptens) behov över tid, mentorernas förutsättningar och handlande samt hur strukturer för mentorskap i en vårdverksamhet kan skapas och upprätthållas. Projektet är pågående och inrymmer flera olika delstudier där datainsamlingen för delstudie 1 är avslutad och datainsamling för delstudie 2 pågår. Planerad disputation är 2025.

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Jenholt Nolbris M, Ragnarsson S, Brorsson AL, et al. Young children's voices in an unlocked Sweden during the COVID-19 pandemic. *Scandinavian journal of public health*, 2022;50(6), 693–702.
2. Moons P, Luyckx K, Thomet C, et al. ... APPROACH-IS consortium Patient-reported outcomes in the aging population of adults with congenital heart disease: results from APPROACH-IS. *European journal of cardiovascular nursing*, 2022 Jul 28:zvacc057.
3. Lu CW, Wang JK, Yang H. L., Kovacs, A. H., Luyckx, K., et al. ... APPROACH-IS consortium, the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD) \* Heart Failure and Patient-Reported Outcomes in Adults With Congenital Heart Disease from 15 Countries. *Journal of the American Heart Association*, 2022;11(9), e024993.

##### *Pågående doktorandprojekt*

###### *Huvudhandledare*

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

###### *Bihandledare*

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

### Huvudman

Per Brandström

### Medarbetare

Sverker Hansson

Eira Stokland

Frida Dangardt

Kerstin Lagerstrand

Magnus Lindén, Halmstad

Catharina Svanborg, Lund

Therese Rosenblad, Lund

### Finansiärer

Frimurare

Barnhusdirektionen

Stiftelsen Drottning Silvias

barn- och ungdomssjukhus

forskningsfond

Stiftelsen Professor Lars-

Erik Gelins Minnesfond

Stiftelsen för njursjuka

Göteborgs Läkaresällskap

Bertil och Berit Adströms

forskningsstiftelse

FoU Västra Götaland

### Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen

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

#### Summary

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

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade artiklar

1. Parasyri M, Brandstrom P, Uusimaa J, Ostergaard E, et al. Renal Phenotype in Mitochondrial Diseases: A Multicenter Study. *Kidney Dis* 2022;8(2):148-159.

2. Brandstrom P, Hansson S. Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2022;69(6):1099-1114.

### Huvudman

Jovanna Dahlgren  
jovanna.dahlgren@gu.se

### Medarbetare

Gerd Almqvist-Tangen  
Carina Ankarberg-  
Lindgren  
Peter Bergsten  
Anna Björk  
Katarina Boustedt  
Maria Dellenmark-Blom  
Karin Fast  
Hans Fors  
Eva Gronowitz  
Marita Grönlund  
Kajsa Järvholm  
Kjersti Kvernebo  
Sunnergren  
Helena Ly  
Nataliia Muz  
Ricard Nergårdh  
Staffan Nilsson  
Torsten Olbers  
Josefine Roswall  
Lovisa Sjögren  
Elisabet Wentz

### Finansiärer

ALF  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
FoU Västra Götaland  
Göteborgs Läkarsällskap  
IngaBritt och  
Arne Lundbergs  
Forskningsstiftelse  
Vinnova

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

### Sammanfattning

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

Data från våra populationsstudier, där vi följt 500 fullgångna barn respektive 200 prematurfödda, visar på att man redan vid skolstart kan finna symptom på metabola syndromet. Det är inte bara ungdomar med högst BMI som drabbas av metabola syndromet, utan även individer med ökade midjemått och stark ärftlighet för typ-2 diabetes. Genom nära samarbete med barnröntgenologer genomförde vi MR-buk respektive helkropp på femåringar, där vi visualiserade metaboliskt aktivt visceralt fett och det mer fördelaktiga bruna fett. Alla överviktiga förskolebarnen med högt midjemått hade redan tecken på metabola syndromet. När brunt fett studerades fann vi en positiv korrelation till muskelmassa samt till det spännande hormonet osteocalcin (producerat i skelett men med bland annat effekter på insulinkänslighet). Ju högre osteocalcin desto lägre BMI och mer aktivt brunt fett. Under förra året publicerade vi en artikel med data från dessa barn, där osteocalcinnivåerna även korrelerade till kognitiv förmåga. Just nu pågår uppföljning med MR på samma barn i tidiga tonår.

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

## II. Prevention barnfetma (PBF)

Baserat på en tydlig kunskap om den stora betydelsen det förebyggande arbetet för att minska utveckling av övervikt under förskoleåren har, initierade Swelife en nationell studie med Vinnovastöttning - PBF, med målet att till år 2030 minimera obesitas vid skolstart. Vår forskargrupp har bidragit med kompetens kring tillväxtreferenser och syntetiserad forskningsdata för att tillskapa digitala tvillingar. PBF samlar också merparten av aktörer inom regioner (främst barnhälsovård och mödravård), kommuner (beslutsfattare, företrädare för skola och folkhälsoplanerare), näringsliv och livsmedelsbransch samt patientorganisation. Målet är att samverka kring barnet och dess familj alltifrån graviditet till skolstart. Dessa aktörer erbjuds involvering i framtagande av digitala lösningar och datadelning för att ta fram AI-modeller och innovativa användarvänliga lösningar i befolkningen. Hälsoekonomer har bearbetat data för hälsoekonomiska beräkningsmodeller av ”cost of illness”. Vi har i år bidragit med en hälsoekonomisk rapport, i samarbete med forskare vid Institutet för Hälsoekonomi vid Lunds Universitet, som visar på betydande samhällskostnader av att utveckla obesitas före skolåldern jämfört med början av tonåren (se på Vinnova/Swelife hemsida ”The economic burden of overweight and obesity in Swedish children – a lifetime perspective”, Nilsson et al 2022).

## III. Behandling av barnobesitas

Idag börjar effektiva behandlingsformer för att bekämpa barnobesitas tas fram, men fortfarande talar mycket för att det krävs en individualiserad strategi där bakomliggande patologi styr vilken behandling som bör ges. I förlängningen bör man kunna gå ett steg till genom att dra nytta av precisionsmedicinskt förhållningssätt. Data från vår regionala obesitasmottagning visade för flera år sedan att så mycket som 30% av obesa barn har positiv screening för antingen ADHD eller autism. Dessa höga siffror och samband mellan barnobesitas och neuropsykiatri har även kunnat konfirmeras med Hallandsdata. Doktoranderna Anna Björk och Karin Fast studerar effekten av viktnedgång hos barn som behandlats med centralstimulantia och har visat på att obesa har lika god och bestående viktnedgång. Så många som hälften normaliserade sin vikt. Att diagnosticera barnobesitas med samtidig ADHD och behandla med centralstimulantia ledde till samtidig viktnedgång, troligen via ökning av tidigare låga dopaminnivåer i centrala nervsystemet. En randomiserad studie med centralstimulantiabehandling i samarbete med professor Elisabet Wentz och amanuens Anella Naluai kommer starta under HT 2023.

I samarbete med genetiker undersöks sk fenotyper av obesa barn med stark ärftlighet för obesitas, kardiovaskulär sjukdom och neuropsykiatriska funktionsnedsättning. Vår förhoppning är att man från flera inblandade vårdgivare ser vinsten av att starta behandling med centralstimulantia tidigare under skolåren hos barn med obesitas som ha en co-morbiditet med neuropsykiatri. Vidare har vi funnit att en stor andel föräldrar till barn med obesitas har tydliga symptom på ADHD och behöver mer skraddarsytt stöd för framgångsrik behandling. Då behöver vi ta hänsyn till den specifika problematiken dessa har med följsamhet till behandling, annars är vi kvar i att många barn misslyckas med sedvanliga livsstilsprogram. Kognitiv status i förhållande till neuropsykiatri och sömnstörningar har också studerats hos ett tjugotal tonåringar med hjälp av polysomnografi, men få har apnéer i dessa unga år.

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

## IV. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn

En majoritet av kända syndrom är associerade med kortvuxenhet utan att barnet är tillväxthormonbristigt, medan man känner till att vissa syndrom har dysreglering i dygnssekretionen av tillväxthormon. I egenskap av nationellt kunskapscentrum för barn med tillväxtrubbningar och förvaltare av det nationella kvalitetsregistret för tillväxthormonbehandling hos barn, har vi mångårig data från barn behandlade med tillväxthormon. Inom forskargruppen pågår flera studier för att optimera den individuella



tillväxthormonbehandlingen, för att varken över- eller underbehandla barn med tillväxthormon. Efter en något hög initial tillväxthormondos för att öka återhämtningstillväxten, har vi övertygade data om att barn vid sk underhållsfasen av tillväxthormonbehandling innan pubertetsstart bör justera ner den initial höga dos baserat på serumnivåer av tillväxtfaktorer. Doktorand Helena Ly har utvärderat ett decenniums individualiserad behandling utifrån sk prediktionsmodeller.

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

### *Summary in English*

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

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

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Berggren S, Andersson O, Hellström-Westas L, Dahlgren J, Roswall J. Serum osteocalcin levels at four months of age were associated with neurodevelopment at four years of age in term-born children. *Acta Paediatr.* 2022;111:338-345.
2. Ly HJ, Fors H, Nilsson S, Dahlgren J. A prediction model could foresee adequate height response in children eligible for growth hormone treatment. *Acta Paediatr.* 2022; 111:346-353.
3. Allvin K, Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J. Longitudinal sex steroid data in relation to birth weight in preterm boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(10):e4212-e4221.
4. Dahlgren J, Noordam C. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan Syndrome. *J Clin Med.* 2022 Apr 5;11(7):2034. Review.

5. Janson A, Järholm K, Sjögren L, Dahlgren J, Beamish AJ, Gronowitz E, Olbers T. Metabolic and Bariatric Surgery in adolescents - for whom, when, and how? *Horm Res Paediatr.* 2022; Mar 9.
6. Romano A, Kaski JP, Dahlgren J, Kelepouris N, Pietropoli A, Rohrer TR, Polak M. Cardiovascular safety of growth hormone treatment in Noonan syndrome: real-world evidence. *Endocr Connect.* 2022; 11:e210549.
7. Sammels O, Karjalainen L, Dahlgren J, Wentz E. Autism Spectrum Disorder and obesity in children: A systematic review and meta-analysis. *Obes Facts.* 2022; 15:305-320.
8. Mårild S, Sjöberg A, Albertsson-Wikland K, Chaplin JE, Lissner L, Dahlgren J. Features of Childhood Growth, Lifestyle, and Environment Associated with a Cardiometabolic Risk Score in Young Adults. *Obes Facts.* 2022;15:170-179.
9. Henfridsson P, Järholm K, Wallengren O, Gronowitz E, Marcus C, Flodmark CE, Dahlgren J, Laurenius A. Long-term changes in dietary intake and its association with eating-related problems after gastric bypass in adolescents. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18:1399-1406.
10. Lindholm A, Almquist-Tangen G, Alm B, Bremander A, Dahlgren J, et al. Early rapid weight gain, parental BMI and the association with an increased waist-to-height ratio at 5 years of age. *PloS ONE,* 2022;17(9): e0273442.
11. Kvernebo Sunnergren K, Dahlgren J, et al. Pre- and peripubertal sex steroids are inversely associated with birth weight in preterm boys. *Clin Endocrinology (Oxf),* 2022; Sep 29.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

12. Anna Björk. Childhood obesity and neurodevelopmental problems. Bihandledare: docent Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, professor Elisabet Wentz, GU. Planerad disputation HT 2024.
13. Karin Fast: Samband mellan fetma och symptom på ADHD respektive autism hos halländska barn. Bihandledare: professor Stefan Bergman, Institutionen för allmänmedicin, och professor Elisabet Wentz, Institutionen för Neurovetenskap och fysiologi. Planerad disputation HT 2024.
14. Helena Ly: Optimizing GH treatment in clinical settings. Bihandledare: Med Dr Hans Fors, GU. Planerad disputation 2024.
15. Maria Dellenmark-Blom: Kognitiva förutsättningar hos barn med fetma – Implikationer för skolgång och behandling. Bihandledare: docent Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, och Med Dr Lovisa Sjögren, GU. Genomförd halvtid november 2022.

##### *Bihandledare*

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

##### *Postdoc*

Nataliia Muz: Phenotype/genotype correlations in children born with Silver-Russell Syndrome.

### Huvudman

Olov Ekwall  
olov.ekwall@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

Vetenskapsrådet  
ALF  
Barndiabetesfonden  
Svenska Sällskapet för  
Medicinsk Forskning  
Reumatikerförbundet  
Stiftelsen  
Barnhusdirektionen i  
Frimurarsamhället i  
Göteborg  
Göteborgs Läkaresällskap  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
IngaBritt &  
Arne Lundbergs  
Forskningsstiftelse  
Marianne & Marcus  
Wallenbergs Stiftelse  
FoU Västra Götaland  
PIOs forskningsfond

### Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling

#### Sammanfattning

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

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

#### Exempel på några aktuella projekt

- Thymektomi. Vid operationer av vissa medfödda hjärtfel tas thymus bort i samband med operationen. I kliniska, experimentella och epidemiologiska studier av patienter där thymus opererats bort i nyföddhetsperioden undersöker vi förekomsten av sjukdomar relaterade till immunsystemet samt bakomliggande mekanismer.
- 22q11-deletionssyndromet. Patienter med 22q11-deletionssyndromet har i varierande omfattning liten thymus, låga antal T-lymfocyter, infektionskänslighet och autoimmunitet. Genom patientstudier, experimentella studier av human thymusvävnad och studier av transgena möss undersöker vi bakomliggande mekanismer, sjukdomens naturförlopp och nya diagnostiska markörer.
- 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 thymusexosomer 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 genom studier av human thymus och musmodeller; dels effekter av könshormoner på epitelceller i thymus och dels effekter av avvikande X-inaktivering i thymocyter hos kvinnor.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Albinsson S, Lingblom C, Lundqvist C, Hennings V, Telemo E, Ekwall O, Wennerås C. Distinct populations of eosinophils in the human thymus with capacity to modulate thymocyte maturation. *Immunology*. 2022 Nov 22.
2. Israni M, Nicholson B, Mahlaoui N, Obici L, et al. RITA-ERN Transition Working Group Consortium. Current Transition Practice for Primary Immunodeficiencies and Autoinflammatory Diseases in Europe: a RITA-ERN Survey. *J Clin Immunol*. 2022 Oct 12.
3. Camponeschi A, Kläsener K, Sundell T, Lundqvist C, Manna PT, Ayoubzadeh N, Sundqvist M, Ekwall O, et al. Human CD38 regulates B cell antigen receptor dynamic organization in normal and malignant B cells. *J Exp Med*. 2022;219(9):e20220201.
4. Ekman-Joelsson BM, Brandström P, Allén M, Andersson B, Wåhlander H, Mellgren K, Ekwall O. Immunological differences between heart- and kidney-transplanted children: a cross-sectional study. *Cardiol Young*. 2022 Jun 24:1-6.
5. Handel AE, Cheuk S, Dhalla F, Maio S, Hübscher T, Rota I, Deadman ME, Ekwall O, Lütolf M, et al. Developmental dynamics of the neural crest-mesenchymal axis in creating the thymic microenvironment. *Sci Adv*. 2022;8(19):eabm9844
6. Manry J, Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Michailidis E, Hoffmann HH, et al. HGID Lab; COVID Clinicians; COVID-STORM Clinicians; NIAID Immune Response to COVID Group; NH-COVAIR Study Group; Danish CHGE; Danish Blood Donor Study; St. James's Hospital, SARS CoV2 Interest Group; French COVID Cohort Study Group; Imagine COVID-Group; Milieu Intérieur Consortium; CoV-Contact Cohort; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank Investigators; COVID Human Genetic Effort; CP-COVID-19 Group; CONSTANCES cohort; 3C-Dijon Study; Cerba Health-Care; Etablissement Français du Sang Study group, The risk of COVID-19 death is much greater and age dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(21):e2200413119.
7. Hammarsten O, Lyytikäinen A, et al. Clinical measurement of cellular DNA damage hypersensitivity in patients with DNA repair defects. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):50.
8. Framme JL, Lundqvist C, Lundell AC, van Schouwenburg PA, et al. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol*. 2022 Jan 26.

### *Disputationer*

Vanja Lundberg Wiraeus, 13 maj 2022, ”Thymic exosomes - Effects on selection and maturation of thymocytes”, Huvudhandledare: Olov Ekwall. Biträdande handledare: Esbjörn Telemo, Susanne Lindgren och Martin Berglund.

### *Pågående doktorandprojekt*

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

### Huvudman

Anders Fasth  
anders.fasth@gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland

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

### Sammanfattning

Gruppen bedriver klinisk forskning inom pediatrik immunologi – medfödda immunbrister, autoinflammatoriska sjukdomar och reumatiska sjukdomar. Dessa sjukdomar är sällsynta, kroniska och kan ge stora funktionsnedsättningar. De medför stora sociala konsekvenser och är i vissa fall dödliga samt har sin etiologi i ett defekt fungerande immunsystem. Syftet med vår forskning är att bidra till förbättrad överlevnad och förhindra skada, funktionsnedsättning och lidande, samt att ge barnen möjlighet att som vuxna leva ett gott och långt liv, fullt delaktiga i samhället. För de primära immundefekterna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes. Denna forskning har gett/ger oväntad insikt om immunsystemets normala funktion med tillämpningar inom de stora folksjukdomars etiologi och ny farmakologisk terapi. Primära immundefekter inom det medfödda och adaptiva immunsystemet studeras särskilt och representeras av autoinflammatoriska sjukdomar respektive thymusfunktionen vid 22q11-deletionssyndromet.

Epidemiologisk forskning ger för juvenil idiopatisk artrit (JIA) kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer och prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. För JIA ger de under lång tid följda populationsbaserade materialet möjlighet till fortsatt forskning kring unga vuxna reumatikers överdödlighet i hjärtkärlsjukdom, diabetes, malignitet och integrering i samhället.

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

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

Vidare ingår ytterligare två doktorandprojekt: två finska om bl.a komorbiditet i andra autoimmuna sjukdomar samt transition till vuxenvården.

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

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

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

För de primära immundefekterna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes, samt resultat och prognos vid allogen hematopoietisk stamcellstransplantation. Genterapi vid osteopetros kombinerar avancerad basal forskning med långsiktig planering för klinisk tillämpning, inte bara för denna lilla grupp, men också för större patientgrupper. Genterapi för osteopetros tog ett viktigt steg framåt i och med att ett amerikanskt företag gick in i projektet och under 2021 började de första kliniska studierna. Tyvärr är ekonomin för företaget sådan att projektets framtid är äventyrad. Ett projekt om neutrofilfunktion vid Swachmanns syndrom pågår. Se också Olov Ekwalls rapport om thymusroll och Sólveig Óskarsdóttirs rapport om 22q11-syndromet.

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

#### *Summary*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Fernell E, Sundin M, Fasth A, et al. Paediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome: Exploratory study finds no evidence of HLA class II association but high rate of autoimmunity in first-degree relatives. *Acta Paediatr* 2022;111:820-824.
2. Hammarsten O, Lyytikäinen A, Thunström S, Ek T, Fasth A, Ekwall O, Cajander S, et al. Clinical measurement of cellular DNA-damage hypersensitivity in patients with DNA repair defects. *Orphanet J Rare Dis*, 2022;17;50.
3. Glerup M, Dalen Arnstad E, Rypdal V, Peltoniemi S, Aalto K, Rygg M, Nielsen S, et al. for the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Changing patterns in treatment, remission status and categories in a long-term Nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74;719-727.
4. Framme JL, Lundqvist C, Lundell AC, et al. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion

- Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol*. 2022;42:618-633.
5. Kahn R, Berg S, Berntson L, Berthold E, Brodin P, Bäckström F, et al. population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. *Acta Paediatr*. 2022;111:354-362.
  6. Lankester AC, Neven B, Mahlaoui N, von Asmuth EGJ, Courteille V, Bertrand Y, et al. Advances in clinical and immunological outcome after hematopoietic stem cell transplantation in severe combined immunodeficiency: a report on the SCETIDE 2006-2014 European cohort. *J Allerg Clin Immunol*. 2022;142:1744-1754.
  7. Rhedin S, Lundholm C, Horne A-C, Smew AI, Caffrey Osvald E, Haddadi A, Alfvén et al. Risk factors for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – A Population-based Cohort Study. *Lancet Regional Health* 2022;19:100443.
  8. Hajjari P, Hultdt Oldmark M, Fernell E, Jakobsson K, et al. A Feasibility Study Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) and intravenous immunoglobulin (IVIG). *BMC Psychiatry* 2022;22(1):535.
  9. Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, Berg S, Fasth A, Wekell P. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatr Rheumatol*. 2022;15:82.
  10. Mikola K, Rebane K, et al. Transitioning to adult care: The Nordic experience of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol* 2022;20:84.
  11. Fl Lévy R, Gothe F, Momenilandi M, Magg T, Materna M, Peters P, Raedler J, Philippot Q, et al. Human CARMIL2 deficiency underlies a broader immunological and clinical phenotype than CD28 deficiency. *J Exp Med* in press 2022.
  12. Gupta R, Agalliu D, Spalice A, Lachman HM, Ubhi T, et al. Reader Response: Lack of Association of Group A Streptococcal Infections and Onset of Tics: European Multicenter Tics in Children Study. *Neurology*. 2022;99:445-446.
  13. Alfaro-Murillo A, Ivankovich-Escoto G et al. Selective IgA deficiency, juvenile idiopathic arthritis and anterior uveitis in a Costa Rican child. Coincidental diseases? Case report and literature review. *Revista Ciencias Biomédicas* 2022;11: 243-249.
  14. Wahren Borgström E, Edvinsson M, Pena Perez L, Norlin A-C, Hansen S, Fasth A, et al. Three adult cases of STAT1-gain-of-function with chronic mucocutaneous candidiasis treated with JAK inhibitors. *J Clin Immunol*. Epub 2022 Sep 2.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

Karin Rydenman (Bihandledare Per Wekell, Stefan Berg)

##### *Bihandledare*

1. Jenny Lingman-Framme (Huvudhandledare Olov Ekwall). Disputation våren 2023
2. Elke Schubert Hjalmarsson (Huvudhandledare Mari Lundgren)

##### *Doktorander i det nordiska projektet*

1. Suvi Peltoniemi, Helsingfors universitet, Helsingfors.
2. Katriina Mikola, Helsingfors universitet, Helsingfors





### Huvudman

Gun Forsander  
[gun.forsander@vgregion.se](mailto:gun.forsander@vgregion.se)

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

### Bättre Diabetes Diagnos (BDD)

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

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

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

Sedan 2011 är det klinisk rutin på nationell nivå tack vare BDD-projektet att testa HLA och vissa antikroppar medan den mer avancerade provanalysen fortfarande görs inom studien. Inom ramen för BDD har vi nu publicerat mer än 30 artiklar i välrenommerade, peer-reviewed granskade internationella tidskrifter. Vi har ett aktivt, pågående samarbete med prof A Hattersley, Exeter, UK för klassificering av ovanliga typer av monogen diabetes samt neonatal diabetes. Idag är mer än 10 000 patienter inkluderade, vi har en stor biobank och en longitudinell uppföljning som ger oss möjlighet att studera heterogeniteten i diabetespopulationen även vad gäller långtidskomplikationer.

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

### AIDIT

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

Alla barn som deltar får bästa tillgängliga insulinbehandling enligt internationella och nationella riktlinjer med stöd av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning (CGM) från diagnosen. Hälften av barnen

randomiseras till att få tilläggsbehandling enligt AIDIT-protokollet. Insulinsekretionsförmågan efter 12 månader jämförs med kontrollgruppen, dvs de som fått vanlig insulinbehandling med pump- och CGM stöd. Utvärdering sker med så kallad Mixed Meal Tolerance Test (MMTT) för att mäta kvarvarande egen insulinproduktion samt med flera andra parametrar för att undersöka om behandling enligt AIDIT-protokollets ger skyddande effekt på betacellsfunktionen. Längre tids uppföljning är planerad. Tyvärr fick studien avbrytas i förtid eftersom det under Covid-19 pandemin saknades möjlighet att genomföra den del av interventionen som innebar 72 timmars iv insulinbehandling. Resultaten sammanställs nu och beräknas presenteras under 2023.

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

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

### **AIDIT-QS**

Som komplement till AIDITstudien gör vi också en kvalitativ studie för att genom semistrukturerade intervjuer och validerade formulär ta reda på föräldrars och barns uppfattning, var och en för sig, om hur det är att delta i en krävande RCT-studie. Inklusionsperioden är nu avslutad och publikation beräknas under 2023.

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

### **Diabetes Ketoacidosis, DKA**

Denna nationella och regionala studie som är ett doktorandprojekt syftar till att fånga olika delar av DKA- problematiken. Ett par epidemiologiska artiklar är publicerade och nu arbetas på en studie där socioekonomiska faktorer inverkan på risk för DKA hos barn belyses.

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

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

### **SweBoneDiab**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vi har nu etablerat internationella kontakter inom området och gått vidare med kvalitetssäkringsundersökningar av insulin som förvarats under osäkra förhållanden i länder utan tillgång till kylskåp och tillförlitliga leveransvägar. En publikation om detta insulinkvalitetsarbete är accepterat i Lancet Diabetes and Endocrinology.

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

## **SWEET Study**

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

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

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

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

The purpose of the project is to study how artificial intelligence (AI) techniques can be applied to learn from existing data to identify (i) individuals at risk of developing T1D, and (ii) individuals with upcoming/newly

diagnosed T1D that would benefit the most from precision prevention or early intervention with therapeutic approaches. The ultimate goal of the project is to pave the way for implementation of screening at larger scale, and for expansion to other autoimmune diseases

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Reschke F, Lanzinger S, Herczeg V, et al; SWEET Study Group. Diabetes The COVID-19 Pandemic Affects Seasonality, With Increasing Cases of New-Onset Type 1 Diabetes in Children, From the Worldwide SWEET Registry. *Care*. 2022;45(11):2594-2601.
2. Wersäll JH, Adolfsson P, Forsander G, Hanas R. Insulin pump therapy is associated with higher rates of mild diabetic ketoacidosis compared to injection therapy: A 2-year Swedish national survey of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov;23(7):1038-1044.
3. Hedlund E, Ludvigsson J, Elding Larsson H, Forsander G, et al. Month of birth and the risk of developing type 1 diabetes among children in the Swedish national Better Diabetes Diagnosis Study. *Acta Paediatr*. 2022 Dec;111(12):2378-2383.

### *Pågående doktorandprojekt*

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

### Huvudman

Margaretha Jenholt Nolbris  
margaretha.nolbris@vgregion.se

### Medarbetare

Malin Berghammer  
Diana Swolin Eide  
Stefan Nilsson

### Finansiärer

Innovationsfonden VGR

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

#### *Sammanfattning*

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

Teknik har testats om hur barn och ungdomar vill intervjuas digitalt som med Whats app, Face time, Skype och Zoom. Samt att före intervjun få ett foto på den person som kommer att intervjuas, för att barnet och ungdomen ska veta vem de kommer att prata med. Ingen lokal har använts för intervjun och alla har möjlighet att bli intervjuade i sina hem, oavsett geografiskt avstånd. Tidpunkt för intervjun kan väljas när det passar bäst för barnen, som efter skolans slut, kvällstid eller på helgen. Två digitala bildstöds 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. Projektet går nu vidare med en godkänd etikansökan att även intervjuas sjuksköterskor som möter barnen och ungdomarna i vården. Samt att en arbetsgrupp har startats upp för att undersöka vilka förutsättningar som krävs för den digitala arenan för barn och ungdomar.

### Vetenskaplig rapport

#### *Publicerade artiklar*

1. Jenholt Nolbris M, Ragnarsson S, Brorsson AL, et al. Young children's voices in an unlocked Sweden during the COVID-19 pandemic. Scand J

- Public Health. 2022;50(6):693-702.
2. Kreicbergs U, Nilsson S, Jenholt Nolbris M, Lövgren M. Using Communication Tools to Explore Young Siblings' Experiences of Having a Brother or Sister with Pediatric Palliative Care Needs. *Children (Basel)*. 2022;9(5):641.
  3. Rydström, L-L, Ångström-Brännström C, Blake L, Brayl L, Carter B, Forsner M, Matsson J, Nilsson S, Jenholt Nolbris M, et al. How children in Sweden accessed and perceived information during the first phase of the Covid-19 pandemic. *Scand J Public Health*. 2022;50(1):144-151.
  4. Bohlin V, Jenholt Nolbris M, Wigert H. Child health care nurses' experiences of language barriers during home visits. *Public Health Nurs*. 2022;39(1):146-152.

### Huvudman

Svetlana Lajic  
svetlana.lajic@gu.se

### Medarbetare

Annelies van't Westeinde  
Valeria Messina  
Leif Karlsson  
Lena Wallensteen  
David Olsson  
Sara Ström  
Carl Lundeberg  
Anna Nordenström  
Sophie Bensing  
Olle Kämpe  
Nelly Padilla  
Tatja Hirvikoski  
Nicole Reisch

### Finansiärer

ALF  
Stiftelsen Frimurare  
Barnhuset i Stockholm  
Sällskapet Barnavård  
Stiftelsen Samariten  
Vetenskapsrådet

### Kognitiv funktion och metabol hälsa hos patienter med binjurebarkssvikt

Dagens behandlingsstrategier vid primär binjurebarkssvikt (CAH, Congenital adrenal hyperplasia och Addisons sjukdom, AD) är inte optimala. Behandling med kortison kan påverka metabol och psykisk hälsa, minnesfunktioner och välbefinnande. Vid svår/klassisk CAH ges en form av kortison (dexametason, DEX) under fosterlivet, via mamman, för att förhindra virilisering av sjuka flickor. DEX passerar moderkakan och fostret behandlas därmed med kortison från tidigt fosterliv.

Vi studerar hur kronisk kortisonbehandling hos patienter med CAH och Addisons sjukdom påverkar metabolism, kognition, beteende och hjärnans struktur och funktionella nätverk. Vidare studerar vi långtidseffekterna av prenatal behandling med DEX hos det växande barnet till vuxen ålder avseende metabolism, kognitiv utveckling och effekter på hjärnans struktur och funktionella nätverk. Lång-tidseffekter och behandlingens risker utvärderas gentemot dess nytta. I en randomiserad europeisk multicenterstudie planerar vi att undersöka vilken dos av prenatal DEX som är optimal vid behandling av CAH samt utveckla tidig prenatal diagnostik av sjukdomen för att rikta behandlingen till bara de foster som kan ha nytta av den.

Vi studerar även om moderna kortisonpreparat kan förbättra metabolism, minne, hjärnans funktionella nätverk och öka livskvaliteten hos patienter med Addisons sjukdom jämfört med konventionell hydrokortisonbehandling. Vidare studeras sömnens betydelse för kognitionen och hjärnans funktionella nätverk och ifall behandling med DHEA hos kvinnor med Addisons sjukdom förbättrar deras minne, välmående och psykiska hälsa. Vi använder oss av biokemiska analyser, kognitiva test, självskattningsskalor och funktionell MRI av hjärnan.

### The impact of different treatment strategies on long-term cognitive and metabolic health in primary adrenal insufficiency

Primary adrenal insufficiency (PAI) with impaired cortisol and aldosterone synthesis is life threatening and requires life-long glucocorticoid (GC) and mineralocorticoid (MC) replacement therapy. Congenital adrenal hyperplasia (CAH), an inborn error of metabolism, (1:10-15.000) is a recessive disease due to mutations in the 21-hydroxylase gene (CYP21A2), leading to GC and MC deficiency and concomitant androgen over-production and prenatal virilization of external genitalia in female fetuses. Classic CAH is diagnosed via the neonatal screening program (PKU-test) and early replacement therapy spares the newborn child from circulatory chock and death. In general, there is a good genotype and phenotype correlation in CAH and a spectrum from mild non-classic (NC) disease to

severe classic CAH (simple virilizing, SV; salt-wasting, SW). Addison's disease (AD) (8:1.000.000) usually diagnosed in adulthood is caused by autoimmune destruction of the adrenal cortex, and does not lead to increased androgen synthesis. On the contrary, women with AD lack adrenal androgens.

Despite the known influence of cortisol on the brain and on metabolism, there is limited research on the effects of pre- and postnatal GC treatment on neurobiology, cognition and well-being in patients with adrenal insufficiency. Cortisol replacement therapy is often sub-optimal due to the difficulty of replicating the natural circadian and ultradian rhythm of cortisol secretion. This can have a severe impact on the long-term health and well-being of the individual, the ability to cope with stress and learning.

A unique circumstance regarding classic CAH is the possibility to treat with dexamethasone (DEX) prenatally to reduce virilization of external genital in an affected female fetus. DEX has to be started at GW7 and before it is known whether the fetus is a girl with CAH or not. 7 of 8 fetuses (boys and healthy girls) are thus treated during the first trimester of fetal life without any benefit. There is also no real evidence whether the currently used dosage of DEX is optimal from a risk versus benefit perspective. To address the safety issue is thus of utmost importance.

The overall aim of the proposal is to investigate the current treatment strategies in PAI – the effect of prenatal- and postnatal glucocorticoid treatment on metabolism (glucose homeostasis, lipid profile, renal function, blood pressure) and on the brain (cognition, mood/behavior, brain structure and functional networks) during different developmental time windows. Long-term outcome and safety of the prenatal treatment of CAH is investigated from fetal period to adult age inclusive maternal health during pregnancy (the PREDEX study). In a European, collaborative project, we will further address the questions of DEX efficacy and safety in a randomized, double-blind, non-inferiority trial (PREDICT trial). "Low dose DEX" versus "high dose DEX" versus no treatment will be evaluated. We also address the modulating impact of androgens on the brain in women with CAH and AD. In addition, we will investigate whether improving the circadian cortisol rhythm with novel GC preparations (slow release hydrocortisone) will improve patient outcome.

In summary, the project will contribute knowledge regarding the timing effects of GCs on metabolism and on brain function and structure. It will form a basis for understanding the neuro-structural- and functional correlates that are associated with the cognitive impairments that long-term GC therapy may lead to. We will identify factors that can improve the treatment and institute adequate help to improve school and work performance in individuals with CAH and AD. The project is the first study to assess the effects of hormones on brain structure and neural functional networks in Addison's disease and the programming effects of prenatal DEX treatment on metabolism, brain function and brain structure in the context of CAH from fetal life to adulthood.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. Epub 2022 Dec 8.
2. van't Westeinde A, Zimmermann M, Messina V, Karlsson L, Padilla N, Lajic S. Brain activity during visuospatial working memory in congenital adrenal hyperplasia *Cortex*. 2022 Dec 17;159:1-15.
3. van't Westeinde A, Padilla N, Siqueiros Sanchez M, Kämpe O, Fletcher-Sandersjö S, Bensing S, Lajic S. Brain structure in autoimmune Addison's disease. *Cereb Cortex*. 2022 13:bhac389.
4. Messina V, van't Westeinde A, Padilla N, Lajic S. First trimester dexamethasone treatment is not associated with alteration in resting-state connectivity at adolescent or adult age. *J Clin Endo Metab*. 2022;107(10):2769-2776.
5. Messina V, van't Westeinde A, et al. Changes in resting-state functional connectivity in patients with congenital adrenal hyperplasia. *NeuroImage Clin*. 2022;35:103081.
6. van't Westeinde A, Ström S, Hirvikoski T, et al. Young adult Swedish patients with autoimmune Addison's disease report difficulties with executive functions in daily life despite overall good cognitive performance. *Psychoneuroendo*. 2022;140:105714.
7. Karlsson L, Wallenstein L, Nordenström A, Krmar RT, Lajic S. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adults prenatally exposed to dexamethasone treatment. *J Clin Endo Metab*. 2022;107(6):e2481-e2487.



8. Olsson D, Barbaro M, Haglind C, Halldin M, Lajic S, Tucci S, Zetterström RH, Nordenström A. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a Swedish cohort: clinical symptoms, newborn screening, enzyme activity and genetics. *J Inher Metab Dis. Reports* 2022;1-10.
9. Ekblom K, Strandqvist A, Lajic S, Hirschberg AL, Falhammar H, Nordenström A. The impact of adherence and therapy regimens on quality of life in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol.* 2022;1 □ 14.
10. Nordenström A, Lajic S, Falhammar H. Long-Term Outcomes of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022;37(4):587-598.
11. Nordenström A, Falhammar H, Lajic S. Current and novel treatment strategies in children with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2022 Jan 27.
12. Nowotny H, Neumann U, Tardy-Guidollet V, Ahmed SF, Baronio F, Battelino T, Lajic S, Reisch N. Prenatal dexamethasone treatment for classic 21-hydroxylase deficiency in Europe. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(5):K17-K24.

#### *Disputationer*

Valeria Messina 6 maj 2022 vid Karolinska Institutet: Congenital adrenal hyperplasia: pre- and postnatal treatment effects on cognition, behavior and brain resting-state functional connectivity. Bihandledare: professor Anna Nordenström, docent Tatja Hirvikoski, med dr Nelly Padilla, Karolinska Institutet.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Annelies van't Westeinde. Brain structure and function in primary adrenal insufficiency. Bihandledare: docent Sophie Bensing, med dr Nelly Padilla. Karolinska Institutet.
2. Carl Lundeberg. Psychological and psychosocial effects in children with DSD and their parents. Bihandledare: professor Anna Nordenström, docent Gundela Holmdahl, med dr Anna Strandqvist. Karolinska Institutet.

##### *Bihandledare*

1. David Olsson. Beta-oxidation defects: from screening to diagnosis, optimized treatment and long-term follow-up. Huvudhandledare: professor Anna Nordenström. Övriga bihandledare: med dr Maria Halldin-Stenlid, med dr Charlotte Haglind. Karolinska Institutet.
2. Sara Ström. Cognition and brain structure in Addison's disease. Huvudhandledare: docent Sophie Bensing. Övriga bihandledare: professor Olle Kämpe, med dr Nelly Padilla, docent Tatja Hirvikoski. Karolinska Institutet.



### Huvudman

Karl Mårild  
karlmarild@gmail.com

### Finansiärer

ALF  
Svenska Läkaresällskapet  
Svenska Sällskapet för  
Medicinsk Forskning  
Vetenskapsrådet

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

#### Sammanfattning

Celiaki ("glutenintolerans") och inflammatoriska tarmsjukdom (IBD) är två immun-medierade sjukdomar som under de senaste decennierna kraftigt ökat i förekomst. Idag drabbar celiaki cirka 2–3% och IBD cirka 0,5% av Sveriges befolkning. Den ökade förekomsten av dessa sjukdomar tros i huvudsak förklaras av vår förändrade levnadsmiljö och påverkan från idag hittills okända miljöfaktorer.

Målsättningen med min forskning är att identifiera riskfaktorer för celiaki och IBD, för att på sikt kunna hitta sätt att förebygga sjukdomarna. Jag studerar också prognosen och risken för följsjukdomar vid celiaki och IBD. Genom regionala, nationella och internationella samarbeten omfattar forskningen registerstudier och födelsekohorter i Sverige, Norge och Danmark, samt kliniska studier i Göteborg.

#### Exempel på pågående projekt

PREVENT-IBD: En nordisk födelsekohort

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

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

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

Förhoppningen är att ökad kunskap om dessa och andra miljöfaktorer på sikt kan leda till sätt att förebygga IBD ("PREVENT IBD"). Projektet leds av en trans-disciplinär forskargrupp från bland annat Lidköping (Dr Johnny Ludvigsson), Oslo (Dr Ketil Størdal) och Köpenhamn (Dr Tine Jess).

Epidemiology Strengthened by histoPathology Reports in Sweden (ESPRESSO; PI=Jonas F Ludvigsson).

Denna kohort kombinerar register- och biopsi-data från de cirka 2.1 miljoner svenskar som sedan 60-talet tagit ett vävnadsprov (biopsi) från mag-tarmkanalen och vars resultat digitalt sparats på Sveriges

patologavdelningar. Projektet studerar jag ihop med forskare från i huvudsak Karolinska Institutet, Columbia University och Harvard University riskfaktorer och följsjukdomar för biopsi-verifierad celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).

### **Klinisk uppföljningsstudie på celiaki hos barn**

Även om 2–3% av svenska barn utvecklar celiaki, en livslång sjukdom med behov för regelbunden uppföljning, saknas idag närmast helt kunskap om hur sjukdomen följs upp i vården. Genom en regional kohortstudie av barn diagnostiserade med celiaki i Göteborg, studerar vi deras följsamhet till kostbehandling, deras mående och andra kliniska utfall. Målsättningen är att dessa data kan bidra till en evidensbaserad vård av denna sjukdom, något som idag saknas.

#### *Summary*

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

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

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Ulnes M, Albrektsson H, Størdal K, Saalman R, Ludvigsson JF, Mårild K. Swedish study found that one in seven coeliac patients experienced loss of follow up during childhood. Epub 2022 Dec 26.
2. Mårild K, Söderling J, et al; SWIBREG Study Group; Bröms G, Marsal J, Olén O, Ludvigsson JF. Histological remission in inflammatory bowel disease and risk of adverse pregnancy outcomes: A nationwide study. *EClinicalMedicine*. 2022;53:101722.
3. Röckert Tjernberg A, Mårild K, et al. Celiac Disease and Serious Infections: A Nationwide Cohort Study From 2002 to 2017. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(10):1675-1683.
4. Lyamouri M, Mårild K, Nielsen RG, Størdal K. Proton pump inhibitors for infants in three Scandinavian countries increased from 2007 to 2020 despite international recommendations. *Acta Paediatr*. 2022;111(11):2222-2228
5. Månsson AL, Meijer-Boekel C, Mårild K. Utilization and Effectiveness of eHealth Technology in the Follow-up of Celiac Disease: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):812-818.
6. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, et al. ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369-386.
7. Mårild K, Söderling J, Lebowhl B, Green PHR, Pinto-Sanchez MI, Halfvarson J, et al. Association of Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Am J*

Gastroenterol. 2022;117(9):1471-1481.

8. Gunnarsdottir S, Albrektsson H, Frydebo J, Miron N, Kindblom JM, Størdal K, Mårild K. Celiac disease screening at a pediatric outpatient clinic: a feasibility study. *J Gastroenterol.* 2022;57(8):912-920.
9. Wessels M, Auricchio R, Dolinsek J, Donat E, Gillett P, Mårild K, et al. Review on pediatric coeliac disease from a clinical perspective. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):1785-1795.
10. Bozorg SR, Söderling J, Everhov ÅH, Lebwohl B, Green PHR, Neovius M, Ludvigsson JF, Mårild K. Work Loss in Patients With Celiac Disease: A Population-based Longitudinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):1068-1076.e6.
11. Lebwohl B, Green PHR, et al. Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(2):e111-e131.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

##### *Bihandledare*

1. Soran R Bozorg, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska Institutet. Huvudhandledare: Jonas F Ludvigsson.
2. Roger Olen, Inst Kliniska Vetenskaper, GU. Crohn's sjukdom med perianalt engagemang, prognos och behandling. Huvudhandledare: Kate Abrahamsson.

##### *Postdocs*

1. Tereza Lerchova: Early-life physical activity, and gastrointestinal manifestations of children with later diagnosis of inflammatory bowel disease.
2. Malin Östensson (60%, statistician/postdoc): Epidemiology and early-life determinants of inflammatory bowel disease



### Huvudman

Robert Saalman  
robert.saalman@vgregion.se

### Medarbetare

Timo Käppi  
Niklas Johansson  
Marianne Malmquist  
Vignir Sigurdsson

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland

### Sammanfattning

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

#### 1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade patienter

Barn som levertransplanterats har en ökad risk att utveckla olika immunrelaterade tillstånd så som födoämnesallergi (tex. eosinofil esofagit), autoimmun hepatit och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) I vilken utsträckning även patienter som transplanterats som barn, men nu uppnått vuxenålder, har sådan samsjuklighet är okänt. I våra kohorter av barn respektive vuxna som levertransplanterats studerar vi förekomsten av immunrelaterade sjukdomar och den associerade felregleringen av immunsystemet.

Blodanalys utförs av patienternas immunreaktivitet med FACS, cytokinmönster och kvantifiering av antikroppar mot födoämnen och autoantigen. Den laborativa delen i projektet sker i samarbete med Prof. Agnes Wold och Prof. Christine Wennerås, Instit. för Biomedicin, GU. Barn gastroenterolog Timo Käppi har under hösten 2022 disputerat inom detta ämnesområde. Barn gastroenterolog Niklas Johansson är doktorand i projektet.

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

Barn kan i olika sjukdomstillstånd, vilka utmärks av en eosinofil-rik inflammation i mag-tarmkanalens slemhinna, så som eosinofil esofagit och kollagen gastrit. Sjukdomsmekanismerna vid dessa tillstånd är ofullständigt kända. Vi avser att studera immunologiska karakteristika i relation till den kliniska bilden vid dessa två sjukdomar. Barn gastroenterolog, Med dr. Timo Käppi är involverad i detta projekt. Den laborativa delen i forskningsprojektet genomförs i samarbete med Prof. Christine Wennerås, Prof. Agnes Wold och Överläkare Nicolae Miron, Instit. för Biomedicin, GU.

#### 3. Studier av pediatrik IBD – aspekter på extraintestinala manifestationer och immunreaktivitet

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

ämnesområde våren 2021.

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

c) Immunreaktivitet vid pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och dess koppling till munfloran. Blodlymfocyternas subpopulationer och aktiveringsgrad analyseras med FACS. Munfloras sammansättning analyseras med ”next generation sequencing-teknik. Detta projekt sker i samarbete med Prof. Agnes Wolds forskargrupp, Institut. för Biomedicin, GU. Barn gastroenterolog, doktorand Marianne Malmquist medverkar i detta projekt.

### *Summary*

The overall aim of our research is to study the clinical features and disease mechanisms of gut inflammation disorders. Specific aims: 1) Organ transplantation: Transplant-acquired food allergy such as eosinophilic esophagitis and the mechanisms behind the development of allergy/ immunological tolerance. 2) Pediatric inflammatory bowel disease (IBD); a) Bone mineralization development from childhood into young adulthood. b) The association between IBD and orofacial granulomatosis / chronic non-bacterial osteomyelitis. c) The role of the bacterial flora in the mouth and its interaction with the immune system in pediatric IBD. Applications: Increased understanding of the clinical course and disease mechanisms behind the inflammation in the gastrointestinal tract, with focus on organ transplanted pediatric patients and childhood-onset IBD, may contribute to new strategies for prophylaxis and treatment. Improved diagnostic methods may lead to decreased morbidity and better survival.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Sigurdsson GV, Schmidt S, Mellström D, Ohlsson C, Saalman R, Mattias Lorentzon M. Young adult male patients with childhood-onset IBD have increased risks of compromised cortical and trabecular bone microstructures. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2022 Aug 22:izac181.
2. Ulnes M, Albrektsson H, Stördal K, Saalman R, Ludvigsson JF, Mårild K. Regional Swedish study found that one in seven coeliac patients experienced loss of follow up during childhood. *Acta Paediatrica*. Epub 2022 Dec 26.

### *Disputation*

Timo Käppi. Avhandlingens titel: Liver Transplantation-associated Food Allergy and Eosinophilic Gastrointestinal Inflammation in Children – Clinical and Immunological Aspects. Biträdande handledare Prof. Christine Wennerås.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Marianne Malmquist. Inflammatorisk tarmsjukdom och extraintestinala manifestationer hos barn – med inriktning på klinisk bild och immunreaktivitet. Biträdande handledare: Prof. Agnes Wold och Med dr Hardis Rabe, Inst. för Biomedicin, GU.
2. Niklas Johansson. Komorbiditet hos patienter som genomgått levertransplantation – med inriktning på immunregleringssjukdomar. Biträdande handledare docent Bill Hesselmar och William Bennet, Inst. för Kliniska Vetenskaper, GU.



### Huvudman

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

### Medarbetare

Göran Andersson  
Kerstin Albertsson-  
Wikland  
Jovanna Dahlgren  
Anders Elfvin  
Gun Forsander  
Sverker Hansson  
Anton Holmgren  
Lena Lehto  
Auste Lyckå  
Amanda Magnusson,  
doktorand  
Per Magnusson  
Daniel Novak  
Carin Skogastierna  
Anna Svedlund, doktorand  
Maria Trollemon

### Finansiärer

ALF  
Stiftelsen Drottning Silvias  
barn- och ungdomssjukhus  
forskningsfond  
Barndiabetesfonden  
Stiftelsen Mary von  
Sydows, född Wijk,  
donationsfond

## Translationella studier kring skelettutveckling under barn och ungdomsåren

### Sammanfattning

Övergripande målet är att studera reglering av bentäthet och tillväxt hos olika pediatrika patientgrupper genom translationella studier för att förhindra tillväxtrubbningar, osteoporos och frakturer. Skelettet byggs upp under barn- och ungdomsåren och påverkas av bl.a. hormoner, muskler, nutrition och mineralmetabolismen via njurarna. Mina forskningsprojekt belyser alla dessa områden och studierna bedrivs som större samarbetsprojekt mellan olika grupper vid Barnmedicin, Drottning Silvias barnsjukhus, SU samt att 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-genuttryck hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling

Ett samarbetsprojekt på DSBUS mellan Barnmedicin/BUP/Dietistenheten samt Klin Kemi Linköping. AN patienterna har följts prospektivt under 3 år efter en 12 veckors intensiv viktuppgångsbehandling. Frågeformulär avseende tidigare frakturer, mediciner mm. Blodprover (leptin, adiponektin,  $\beta$ CTX, OC, 25(OH)D, ALP, S- TRACP5b, FTO-gen) togs och bentäthetsmätningar med DXA, pQCT och häl-DXL har genomförts och en 3 års longitudinell uppföljning har gjorts och publicerats samt undersökning om FTO-gen uttryck. Doktorandprojekt för Anna Svedlund.

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

Unga kvinnor med typ 1 diabetes sedan minst 10 år har undersökts i en pilotstudie och data visar att patienter med typ 1 diabetes har ett påverkat skelett redan tidigt i livet. Ny studie, SweBone Diab, har startat med ungdomar i åldern 15.0-17.9 år med en diabetesduration av minst 8 år med motsvarande upplägg och där även benmarkörer och dess isoformer samt micro-RNA studeras i ett internationellt samarbete. Metabola data hämtas via stora nationella register. Micro-RNA påverkar genuttryck och proteiner som har betydelse för benet hos vuxna med diabetes. I SweBoneDiab ska micro-RNA undersökas i relation till övriga insamlade data i en internationell studie. Finns skillnad mellan friska ungdomar och patienter med diabetes undersöks och preliminära data håller på att valideras genom en större cohort av individer. Potential till att bli nya kliniska markörer.

### III. Uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt frakturer och bentäthet

Vi önskar undersöka om det finns en minskad bentäthet, sämre tillväxt och ökad frakturbenägenhet hos barn som har haft medicinskt och/eller kirurgiskt behandlad NEC. Ökad kunskap om växande barns benvävnad kan på sikt ge möjlighet att förhindra tillväxtrubbningar och identifiera riskindivider för benskörhet och därmed finns möjligheten till intervention på ett tidigt stadium. Uppföljning av bentäthet vid 4-5 års ålder hos prematurfödda barn med och utan NEC har genomförts. Doktorandprojekt för Amanda Magnusson.

### IV. Prematuritet och njurinsufficiens hos barn och ungdomar samt tidig tillväxt

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. Vidare ska tidig tillväxt studeras och målet är att fördjupa kunskapen om barns perinatale och tidiga postnatale tillväxt och hur den påverkar fortsatt tillväxt och hälsa, inkluderande barn med varierande storlek och gestationsålder vid födseln.

#### *English Summary*

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

### Vetenskaplig rapport

#### *Publicerade artiklar*

1. Skogastierna C, Elfvin A, Hansson S, Magnusson P, Swolin-Eide D. Impaired renal clearance among Swedish adolescents born preterm. *Acta Paediatr.* 2022;111(9):1722-8.
2. Pettersson C, Wallengren O, Svedlund A, Swolin-Eide D, Karlsson GP, Ellegard L. Reply - Letter to the editor - Nutritional status in women with anorexia nervosa: Mortality risk consideration. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1458.
3. Svedlund A, Pettersson C, Tubic B, Ellegard L, Elfvin A, Magnusson P, Swolin-Eide D. Bone mass and biomarkers in young women with anorexia nervosa: a prospective 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2022 40(6):974-989.
4. Svedlund A, Tubic B, Elfvin A, Magnusson P, Swolin-Eide D. The Significance of the FTO Gene for Weight and Body Composition in Swedish Women With Severe Anorexia Nervosa During Intensive Nutrition Therapy. *J Am Nutr Assoc.* 2022;41(6):594-9.
5. Magnusson A, Swolin-Eide D, Elfvin A. Body composition and bone mass among 5-year-old survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* E-pub Aug 16, 2022.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Anna Svedlund: Bone health and nutrition treatment - Studies on young women with anorexia nervosa and children with epilepsy
2. Carin Skogastierna: Studier av tillväxt med fokus på tidig barndom.

##### *Bihandledare*

Amanda Magnusson. Huvudhandledare Doc Anders Elfvin.

### Huvudman

Göran Wennergren  
goran.wennergren@pediat.gu.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

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

Astma och allergi är de vanligaste kroniska sjukdomarna hos barn. Sjukdomarna har negativ inverkan på livskvalitet och skolarbete. Identifiering av påverkbara riskfaktorer gör att förebyggande åtgärder kan utvecklas. Tidigare resultat i vår forskning har varit att:

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

År 2018 startade vi en ny studie, Västra Götalands Barn – 15 år senare. Från ett slumpmässigt urval av barn som föddes i regionen år 2018 rekryterades 4.576 barn. Data med fokus på astma, eksem, allergisk rinokonjunktivit och födoämnesallergi samlades in med strukturerade frågeformulär. Enkäter har besvarats vid 6 och 12 månader. Uppföljande enkäter planeras.

Aktuella frågeställningar är:

Tidig introduktion av kompletterande födoämnen tycks minska utveckling av allergi. De allmänna råden om spädbarnsuppfödning har ändrats den senaste tjugoårsperioden.

- Har tidpunkten för introduktion av olika födoämnen förändrats mellan 2003 och 2018?
- Påverkas risken för allergisk sjukdom av när olika födoämnen introduceras?
- Spelar det roll hur många olika födoämnen som introduceras?

Preliminära resultat visar att födoämnen som ägg, fisk och gluten introducerades tidigare till barnen födda 2018 än till dem som föddes 2003.

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

### Samarbeten

Vi samarbetar med två andra VGR-baserade studier av astma och allergi: West Sweden Asthma Study, som leds av Hannu Kankaanranta och Bright Nwaru vid Krefting Research Centre och med Bill Hesselmars Mölndal-Kiruna-studie. Viktiga resultat i dessa studier har varit att prevalensen av allergisk rinokonjunktivit har fortsatt att öka, att pälsdjur hemma tidigt i livet minskar risken för allergi på ett dosberoende sätt samt att sen

introduktion av olika födoämnen i spädbarnets kost verkar öka risken för födoämnesallergi. Göran Wennergren och Emma Goksör är med i STELLAR-projektet (ReSpiraTory EpidemioLogY Research PLAtfoRm) som är en del av Vetenskapsrådets nätverk för registerbaserad forskning, samt i Nordforsk-projektet Epilung.

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

### *Summary*

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

- Early introduction of fish reduced the risk of asthma and eczema.
- Risk of asthma was increased by treatment with antibiotics during the first week of life, possibly due to a negative effect on the gut microbiota.
- Breastfeeding for 4 months or more, reduced the risk of non-allergic asthma, but not the risk of allergic asthma.

In 2018 we started a new birth cohort study, Children of Western Sweden – 15 years later, and 4,576 infants entered the study. The study focuses on asthma, eczema, allergic rhinoconjunctivitis and food allergy. Questionnaires have been answered at 6 and 12 months of age. Further questionnaires are planned.

Questions to be answered are:

Early introduction of complementary food seems to reduce development of allergy. Official guidelines for infant feeding have been modified in the last two decades.

- Has the time for introduction of various food items changed between 2003 and 2018?
- Does the time for food introduction affect the risk of allergic disease?
- Is the risk of allergy influenced by a diversity of foods introduced?

Preliminary results show that food items like eggs, fish and gluten were introduced earlier to the infants born 2018 compared with the infants born 2003.

- Has the prevalence of asthma and allergy changed during the past 15 years?
- Can the increased risk of asthma following treatment with antibiotics in the first week of life be verified?

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Ilmarinen P, Stridsman C, Bashir M, Tuomisto LE, Vähätalo I, Goksör E, Kankaanranta H, Wennergren G. Level of education and asthma control in adult-onset asthma. *J Asthma*. 2022; 59 (4): 840-849.
2. Özüygür Ermis SS, Borres MP, Basna R, Ekerljung L, Malmhäll C, Goksör E, Wennergren G, Råding M, Lötvall J, Lundbäck B, Kankaaranta H, Nwaru BI. Sensitization to molecular dog allergens in an adult population: Results from the West Sweden Asthma Study. *Clin Exp Allergy*. Epub 2022 Sep 1

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Biträdande handledare*

1. Frida Strömberg Celind. Astma hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Huvudhandledare: Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Bernt Alm. Disputation är planerad till 2 juni 2023.
2. Styliana Vasileiadou. Allergisk rinit hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Huvudhandledare: Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Anders Bjerg, Barnsjukhuset Martina, Stockholm, Linda Ekerljung, Krefting Research Centre, Göteborgs universitet.
3. Louise Steinhoff, Karolinska Institutet. Sudden Infant Death Syndrome and death scene investigation. Huvudhandledare: Eric Herlenius, Karolinska Institutet. Biträdande handledare: Petra Råsten Almqvist, Rättsmedicinalverket, Stockholm, Göran Wennergren, Bernt Alm, Per Möllborg.

**Huvudman**

Eva Billstedt  
eva.billstedt@vgregion.se

**Medarbetare**

Elisabeth Fernell  
Carina Gillberg  
Christopher Gillberg  
Lena Wallin

**Finansiärer**

ALF  
AnnMari och Per Ahlqvists  
Stiftelse  
Kurt och Ingrid Dahréns  
stiftelse

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

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

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

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

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

**Vetenskaplig rapport**

*Publicerade artiklar*

1. Tärnhäll A, Björk J, Wallinius M, Gustafsson P, Billstedt E, Hofvander B. Healthcare utilization and psychiatric morbidity in violent offenders: findings from a prospective cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Epub 2022 Dec 27.
2. Widinghoff C, Berge J, Wallinius M, Billstedt E, Hofvander B, Håkansson A. Correction to: Gambling Disorder in Male Violent Offenders in the Prison System: Psychiatric and Substance Related Comorbidity. *J Gambl Stud*. 2022;38(4):1539-1542.

3. Masulli P, Galazka M, Eberhard D, Johnels JÅ, Gillberg C, Billstedt E, Hadjikhani N, Andersen TS. Data-driven analysis of gaze patterns in face perception: Methodological and clinical contributions. *Cortex*. 2022;147:9-23.
4. Nyrenius J, Eberhard J, Ghaziuddin M, Gillberg C, Billstedt E. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Adult Outpatient Psychiatry. *J Autism Dev Disord*. 2022;52(9):3769-3779.
5. Cedergren K, Östlund S, Åsberg Johnels J, Billstedt E, Johnson M. Monitoring medication response in ADHD: what can continuous performance tests tell us? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Mar;272(2):291-299.

*PhD student in the project*

Lena Wallin

### Huvudman

Niklas Darin  
niklas.darin@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

## Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar

### Sammanfattning

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

Våra aktuella forskningsprojekt gäller:

1. Kartläggning av den genetiska orsaken och sjukdomsmekanismerna bakom neurodegenerativa sjukdomar hos barn.
2. Kartläggning av det diagnostiska och prognostiska värdet av biomarkörer i CSF och blod vid neurodegenerativa sjukdomar hos barn.
3. Kartläggning av genotyp-fenotyp, naturalförlopp och prognostiska markörer vid mitokondriella sjukdomar.
  - Europeisk multicenterstudie av Leigh syndrom med MR hjärna-fenotyp-genotypkorrelationer.
  - Europeisk multicenterstudie av storskalig mtDNA deletionssyndrom. Beskrivning av förekomst, symtombild, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp, och prognostiska markörer.
  - Nationell multicenterstudie av patienter med pyruvatdehydrogenasbrist.

Beskrivning av förekomst, symtombild, MR-fynd, förlopp, livskvalitet och effekt av ketogen diet.

4. Nordisk multicenterstudie av vitsubstanssjukdomar hos barn för att beskriva förekomst, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp och hitta nya sjukdomsorsaker.

5. Post H1N1 Influenzavaccinationsutlöst narkolepsi. Kartläggning av samsjuklighet och långtidseffekter.
6. Kongenital myopati. Beskrivning av förekomst, genotyp- fenotypkorrelationer, naturlförlopp och behandlingseffekt av salbutamol.
7. Livskvalitetstudier kopplade till övriga projekt för att med strukturerade intervjuer med patienter, föräldrar och syskon i fokusgrupper samt med specifika validerade formulär kartlägga omvårdnad och behandling i sjukdomarnas olika faser i samarbete med patienten och dess familj med fokus på hälso-relaterad livskvalitet, coping-mekanismer i familjen och föräldrastress.

### *Summary*

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

Our research aims includes:

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Vogel GF, Mozer-Glassberg Y, Landau YE, Schlieben LD, Prokisch H, Feichtinger RG, Mayr JA, Brennenstuhl H, Schröter J, Pechlaner A, Alkuraya FS, Baker JJ, Barcia G, Baric I, Braverman N, Burnyte B, Christodoulou J, Ciara E, Coman D, Das AM, Darin N, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of infantile liver failure due to pathogenic TRMU variants. *Genet Med.* 2022 Oct 28:S1098-3600(22)00953-4.
2. Savvidou A, Jennions E, Wikström S, Olsson-Engman M, Sofou K, Darin N. Drug-induced hyperthermia with rhabdomyolysis in CLN3 disease. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022 Jul;39:74-78.
3. Parasyri M, Brandström P, Uusimaa J, Ostergaard E, Hikmat O, Isohanni P, Naess K, de Co IFM, Nascimento Osorio A, Nuutinen M, Lindberg C, Bindoff LA, Tulinius M, Darin N, Sofou K. Kidney Dis (Basel). Renal Phenotype in Mitochondrial Diseases: A Multicenter Study. 2022 Jan 24;8(2):148-159.
4. Schwantje M, Ebberink MS, Doolaard M, Ruiten JPN, Fuchs SA, Darin N, et al. Thermo-sensitive mitochondrial trifunctional protein deficiency presenting with episodic myopathy. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Jul;45(4):819-831.
5. Krantz M, Malm E, Darin N, Sofou K, Savvidou A, Reilly C, Boström P. Parental experiences of



having a child with CLN3 disease (juvenile Batten disease) and how these experiences relate to family resilience. *Child Care Health Dev.* 2022 Sep;48(5):842-851.

6. Savvidou A, Ivarsson L, Naess K, Eklund EA, Lundgren J, Dahlin M, Frithiof D, Sofou K, Darin N. Novel imaging findings in pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency-Results from a nationwide population-based study. *J Inher Metab Dis.* 2022 Mar;45(2):248-263.
7. Roos S, Hedberg-Oldfors C, Visuttijai K, Stein M, Kollberg G, Eliasdóttir Ó, Lindberg C, Darin N, Oldfors A. Expression pattern of mitochondrial respiratory chain enzymes in skeletal muscle of patients with mitochondrial myopathy associated with the homoplasmic m.14674T>C variant. *Brain Pathol.* 2022 Jul;32(4):e13038.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

##### *Bihandledare*

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



**Huvudman**

Christopher Gillberg  
[christopher.gillberg@gnc.gu.se](mailto:christopher.gillberg@gnc.gu.se)

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

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

*Summary*

This is a further continuation and extension of the cutting-edge longitudinal Gothenburg Autism Project examining the prevalence, comorbidity, (ESSENCE-Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations), pathogenesis, intervention, and outcome of autism and related neurodevelopmental conditions. 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 pathogenic part deals with a variety of aspects of autism microanatomy, neurochemistry, physiology and radiology in representative groups with autism and controls. A neuropsychological part examines the role of metarepresentation, interhemispheric transfer, central coherence and attention in autism.

Finally, there is an intervention part, including effects of new medications and Vitamin D on the core symptoms on autism. There is a strong focus on comorbidity, and on girls with autism in all the substudies. This unique study is at the forefront of international autism research. During 2022 the project has also looked at the relationship between PANS (Pediatric Acute-onset Psychiatric Syndrome), regressive autism and ESSENCE with seven recent publications, one of which in the Lancet. Forty-seven other peer-reviewed papers have been published from the project in 2022.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Stübner C, Ebel M, Jakobsson K, Gillberg C, Nielsen C, Miniscalco C. Developmental language disorders in preschool children after high exposure to perfluoroalkyl substances from contaminated drinking water in Ronneby, Sweden. *Environ Epidemiol*. 2022 Dec;14(7(1)):e233.
2. Simrén J, Andreasson U, Gobom J, Suarez Calvet M, Borroni B, Gillberg C, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5-90 years. *Brain Commun*. 2022;4(4):fcac174.
3. PÅhlman M, Gillberg C, Himmelmann K. Neuroimaging findings in children with cerebral palsy with autism and/or attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(1):63-9.
4. Ottosson S, Schachinger Lorentzon U, Kadesjö B, Gillberg C, Miniscalco C. Neurodevelopmental problems and quality of life in 6-year-olds with a history of developmental language disorder. *Acta Paediatr*. 2022;111(1):115-22.
5. Nyrenius J, Eberhard J, Ghaziuddin M, Gillberg C, Billstedt E. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Adult Outpatient Psychiatry. *J Autism Dev Disord*. 2022;52(9):3769-79.
6. Nilsson G, Lundström S, Fernell E, Gillberg C. Neurodevelopmental problems in children with febrile seizures followed to young school age: A prospective longitudinal community-based study in Sweden. *Acta Paediatr*. 2022;111(3):586-92.
7. Nielsen S, Dobrescu SR, Dinkler L, Gillberg C, Gillberg C, Råstam M, et al. Effects of autism on 30-year outcome of anorexia nervosa. *J Eat Disord*. 2022;10(1):4.
8. Mårland C, Nilsson T, Larsson H, Gillberg C, Lubke G, Lundström S. Measuring autism in males and females with a differential item functioning approach: Results from a nation-wide population-based study. *Psychiatry Res*. 2022;314:114674
9. Masulli P, Galazka M, Eberhard D, Johnels J, Gillberg C, Billstedt E, et al. Data-driven analysis of gaze patterns in face perception: Methodological and clinical contributions. *Cortex*. 2022;147:9-23.
10. Lundström S, Taylor M, Larsson H, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Gillberg C. Perceived child impairment and the 'autism epidemic'. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022;63(5):591-8.
11. Landgren V, Svensson L, Knez R, Theodosiou M, Gillberg C, Fernell E, et al. The ESSENCE-Questionnaire for Neurodevelopmental Problems - A Swedish School-Based Validation Study in 11-Year-Old Children. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2055-67.
12. Landgren V, Fernell E, Gillberg C, Landgren M, Johnson M. Deficits in attention, motor control and perception childhood to age 30 years: prospective case-control study of outcome predictors. *BMJ Open*. 2022;12(3):e054424.
13. Kopp S, Gillberg C. [Symptoms, diagnostic process and outcome in girls and women with ADHD]. *Lakartidningen*. 2022;119.
14. Knez R, Stevanovic D, Fernell E, Gillberg C. Orexin/Hypocretin System Dysfunction in ESSENCE (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2683-702.
15. Hatakenaka Y, Hachiya K, Ikezoe S, Åsberg Johnels J, Gillberg C. How Accurately Does the Information on Motor Development Collected During Health Checkups for Infants Predict the Diagnosis of Neurodevelopmental Disorders? - A Bayesian Network Model-Based Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2405-20.
16. Hajjari P, Oldmark MH, Fernell E, Jakobsson K, Vinsa I, Thorsson M, et al. Paediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) and intravenous immunoglobulin (IVIG): comprehensive open-label trial in ten children. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):535.
17. Doering S, Larsson H, Halldner L, Gillberg C, Kuja-Halkola R, Lundström S. Internalizing symptoms in adolescence are modestly affected by symptoms of anxiety, depression, and neurodevelopmental disorders in childhood. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):233.
18. Doering S, Halldner L, Larsson H, Gillberg C, Kuja-Halkola R, Lichtenstein P, et al. Childhood-onset versus adolescent-onset anxiety and depression: Epidemiological and neurodevelopmental aspects. *Psychiatry Res*. 2022;312:114556.
19. Dinkler L, Yasumitsu-Lovell K, Eitoku M, Fujieda M, Suganuma N, Hatakenaka Y, et al. Development

of a parent-reported screening tool for avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID): Initial validation and prevalence in 4-7-year-old Japanese children. *Appetite*. 2022;168:105735.

*Pågående doktorandprojekt*

1. David Eberhard
2. Sara Landberg
3. Petra Linnsand
4. Ulrika Schachinger – Lorentzon
5. Charlotte Stübner
6. Kahoko Yasumitsu-Lovell
7. Maria Davidsson
8. Johan Nyrenius
9. Lena Wallin
10. Olof Arvidsson
11. Parisa Hajjari Zhao
12. Linda Häger-Krabberød
13. Ben Truter



**Huvudman**

Nouchine Hadjikhani  
nouchine.hadjikhani@gnc.gu.se

**Medarbetare**

Jakob Åsberg-Johnels  
Martyna Galazka

**Finansiärer**

ALF  
Vetenskapsrådet

**Utvärdering av en molekylärpatologisk teori av  
autismspektrumstörningar**

**Testing a unifying molecular pathology theory for autism spectrum  
disorder**

*Summary*

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

In the current project, we are testing the E/I imbalance hypothesis from several perspectives, in a systematic fashion. This includes a detailed behavioral and neurophysiological characterization of emotional face perception and eye contact.

**Intravenös immunoglobulinbehandling (IVIG) hos barn med pediatriskt  
akut neuropsykiatriskt syndrom (PANS): en öppen studie i Sydvästra  
Sverige**

**Intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) in children with pediatric  
acute neuropsychiatric syndrome (PANS): an open-label study in  
southwestern Sweden**

*Summary*

This project is a small scale pilot clinical trial of IVIG for the treatment of PANS in children. Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Syndrome (PANS) refer to the acute and dramatic onset of neuropsychiatric syndrome in children, that include obsessive-compulsive disorders (OCD), and can be accompanied by tics (motor and vocal), ADHD-like symptoms and anxiety attacks, eating restriction, as well as by motor and sensory symptoms. Currently, the diagnosis of PANS, that may affect up to 1 in 200 children and is associated with potential permanent cognitive damage, is strictly clinical, and there are no biomarkers of the disease. In addition, treatment options are sparse, and none has shown consistent efficacy so far.

The aim of the present study is therefore to further our current research and examine intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) treatment in children and adolescent with PANS in an open-label design. This will be done in combination with quantitative MRI assessment of neuroinflammation, and with rigorous monitoring of symptom profiles and functional impairment,

neurologic and neuropsychological testing, objective measures of motor function, inflammatory/immunologic measures in blood samples, as well as reports from different sources such as parents and preschool/school staff.

Finding objective markers of neuroinflammation in PANS/PANDAS would cast an important light on the neuropathology of this potentially devastating condition, and having a series of objective markers of improvement under IVIG therapy is an unmet need that we hope that this project will help fulfill, giving hope to those children and families who suffer from this ailment.

### **Atypical gaze patterns in autism and dyslexia: a genuine face-to-face interaction study**

#### *Summary*

Objective evaluation of face-to-face interactions and communication are complex, and often consist of observation schedules during semi-structured interviews. These approaches however do not provide an objective evaluation of gaze to different parts of the face, nor offer any information regarding interpersonal synchronization, and findings about face perception and audiovisual processing of speech have mostly been based on research analyzing gaze to a stationary monitor during the observation of images or videos of faces.

Previous research from our group and others has shown that gaze characteristics are atypical in both autism and dyslexia. In autism, there is a tendency to avoid looking into the eyes, whereas in dyslexia, reliance on information gathered from looking at the mouth is of particular value for language processing.

We have recently developed and evaluated a dual-camera system that allows accurate classification of gaze to specific facial areas in face-to-face interaction. Here we aim to use this methodology to understand how gaze behavior affects communication in autism and dyslexia in genuine face-to-face interactions.

Better knowledge of these processes will inform on how to better support individuals with these two common, life-long conditions

#### **Vetenskaplig rapport**

##### *Publicerade artiklar*

1. Åsberg Johnels J, Galazka M, Sundqvist M, Hadjikhani N. The left visual field bias during face perception aligns with individual differences in reading skills, and is absent in dyslexia. *British Journal of Educational Psychology* 2022 Oct 31.
2. Hadjikhani N, Galazka M, Kenet T, et al. Discrepancy between high non-verbal intelligence and low accuracy at reading emotional expressions in the eyes reflects the magnitude of social-emotional difficulties in autism. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Epub 2022 Aug 18.
3. Christensen RH, Gollion C, Amin FM, Moskowitz MA, Hadjikhani N, Ashina M. Imaging the inflammatory phenotype in migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 2022, 23(1):60.
4. Brusaferrri L, Alshelh Z, Martins D, Kim M, Weerasekera A, Housman H, Hadjikhani N, et al. The Pandemic Brain: neuroinflammation in non-infected individuals during the COVID-19 pandemic. *Brain Behavior and Immunity*, 2022, 102:89-97.
5. Terrier LM, Hadjikhani N, Destrieux C. The trigeminal pathways – A review. *Journal of Neurology* 2022,269(7):3443-3460.
6. Åsberg Johnels J, Hadjikhani N, Sundquist M, Galazka M. Face processing in school children with dyslexia: neuropsychological and eye-tracking findings. *Developmental Neuropsychology* 2022, 47(2):78-92.
7. Müller J, Sinnecker T, Wendebourg MJ, Schläger R, Kuhle J, Hadjikhani N, et al. Choroid Plexus Volume in Multiple Sclerosis versus Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: a retrospective, cross-sectional analysis *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2022, Feb25;9(3):e1147.
8. Wiggers A, Ashina H, Hadjikhani N, Sagare A, Zlovic BV, Lauritzen M, Ashina M. Brain Barriers and Their Potential Role in Migraine Pathophysiology. *Journal of Headache and Pain* 2022 Jan26 ;23(1) :16.
9. Andréen L, Galazka M, Hadjikhani N, Jeuris S, Masulli P, Åsberg Johnels J. Developing tolerance to eye contact in autism: A feasibility study with adults using behavioral, interview, and psychophysiological data. *Psychology of Language and Communication* 2022 25(1):240-263.



*Dputationer*

Darko Sarovic (December 2022)

*Pågående doktorandprojekt*

1. Sara Landberg
2. Max Thorsson
3. Magnus Wårhang



**Huvudman**

Maria Hafström  
*maria.hafstrom@gu.se*

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

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

**Epilepsi hos barn och ungdomar i nordöstra Göteborg - prevalens, samsjuklighet och livskvalitet**

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

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

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

**Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)**

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

I den svenska nationella uppföljningsstudien av alla barn som föddes extremt för tidigt (före graviditetsvecka 27), 2004-2007, pågår sammanställning av resultat efter bedömningarna vid 6.5 årsålder. Denna studie har på nationell nivå inkluderat 1011 födda barn, varav 494 överlevde till 1 årsålder.

Det är genomfört barnneurologiska, neuropsykologiska och motoriska

undersökningar vid 2.5- och 6.5-års ålder. 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. Sammanställningar av perinatale riskfaktorer för icke-motoriska svårigheter och CP pågår.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Hadjikhani N, Galazka M, Kenet T, Joseph R, Åsberg Johnels J. Discrepancy between high non-verbal intelligence and low accuracy at reading emotional expressions in the eyes reflects the magnitude of social-emotional difficulties in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Epub 2022 Aug 18.
2. Masulli P, Galazka M, Eberhard D, Johnels JÅ, Gillberg C, Billstedt E, Hadjikhani N, Andersen TS. *Cortex*. Data-driven analysis of gaze patterns in face perception: Methodological and clinical contributions. 2022 Feb;147:9-23

### Huvudman

Tove Hallböök  
tove.hallbook@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

### Epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall

#### *Sammanfattning*

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

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

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

Våra forskningsprojekt syftar till att:

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

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Intellectual functioning and adaptive behaviour in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol*. Epub 2022 Dec 15.
2. Svanström K, Hallböök T, Rezanova J, Olsson I, Carlén C, Reilly C. Supporting Attention in Children with Epilepsy (SPACE): Pilot of a psychoeducational intervention. *Epilepsy Behav*. Epub 2022 Nov 29.
3. Bjurulf B, Reilly C, Hallböök T. Caregiver reported seizure precipitants and measures to prevent seizures in children with Dravet syndrome. *Seizure*. 2022 Dec;103:3-10.
4. Bjurulf B, Reilly C, Sigurdsson GV, Thunström S, Kolbjørn S, Hallböök T. Dravet syndrome in children-A population-based study. *Epilepsy Res*. 2022;182:106922.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

Björn Bjurulf. Psychosocial Aspects of Dravet Syndrome in Sweden.

### Huvudman

Kate Himmelmann  
kate.himmelmann@vgregion.se

### Medarbetare

Berit Askljung  
Anja Dahlberg  
Eva Holmqvist  
Ulrica Jonsson  
Anna-Klara Nohlin-Sandsjö  
Meta Nyström-Eek  
Magnus Pählman  
Christopher Gillberg  
Agneta Rubensson  
Katharina Stibrant  
Sunnerhagen  
Maria Rallou Tsolaki

### Finansiärer

FoU Västra Götaland  
Linnéa & Josef Carlssons  
Stiftelse  
Norrbacka-  
Eugeniasstiftelsen  
Stiftelsen Sunnerdahls  
Handikappfond  
Föreningen  
Margarethahemmet  
Stiftelsen Petter  
Silfverskiölds Minnesfond  
ALF

### Den västsvenska CP-panoramastudien

Förekomsten av cerebral pares har följts i Västsverige sedan 1954, vilket gör studien, startad av Bengt och Gudrun Hagberg, till en av de äldsta i världen. Mer än 2500 personer ingår i materialet. Cirka 50 barn i regionen får varje år diagnosen CP, motsvarande cirka två per 1000 levande födda. Utöver förekomst av CP, totalt, hos för tidigt födda respektive fullgångna, fördelningen av olika typer av CP, olika grovmotoriska funktionsgrupper, förekomst av intellektuell funktionsnedsättning, epilepsi, syn- och hörselskada och hydrocefalus, autism, ADHD, förmåga att kommunicera, tillväxt, i förhållande till fynd på magnetkameraundersökning i de olika undergrupperna av CP, liksom förändringar över tid i CP-panoramats. Alla barn med CP födda i Sverige och boende i Västra Götaland, Halland och Jönköpings län ingår i studien. Studier i samarbete med Gillbergcentrum av funktionsnedsättningar hos barn födda 1999-2006 när de uppnått skolålder, visar att autism och ADHD är vanligare än tidigare känt. CP-prevalens och bakgrund till CP för årskullarna 2011-2014 har publicerats. I kommande årskullar, närmast barn födda 2015-2018, är det intressant att undersöka effekter av kylning efter asfyxi, den ökande andelen extremt för tidigt födda barn och effekten av andra åtgärder, såsom induktion av förlossning före 42 veckor t.ex. Överlevnad, dödsorsaker och bakgrundsfaktorer associerade med överlevnad och död studeras i årskullarna 1959-1998.

### Övriga projekt

- Effekter på sittande, muskelspänning, smärta och ofrivilliga rörelser av intratekal baklofenbehandling undersöks. Effekter på kommunikationsförmåga undersöks också.
- Epidemiologiska studier i det europeiska nätverket Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) av dyskinetisk och ataxisk CP.
- En internationell studie om global prevalens av CP i samarbete med ett stort antal CP-register över världen visar en minskande CP-prevalens i höginkomstländer. En översikt av insamlade data pågår.
- En klassifikation av MR-fynd vid CP har publicerats, och ligger till grund för europeiska studier av funktionsprofiler vid olika typer av hjärnskador, där association med genetisk bakgrund är i fokus. Vidare utvecklas en klassifikation även för neonatal MR.
- Longitudinell och tvärsnittsstudie av livskvalitet och delaktighet hos unga vuxna med CP i Europa, SPARCLE3. Dessa personer har tidigare deltagit i SPARCLE 1 (som barn) och SPARCLE 2 (som ungdomar).
- I studien Att leva som vuxen med cerebral pares i Västsverige studeras hälsa, delaktighet, livskvalitet och social integration hos vuxna med CP i Västsverige, inklusive jämförelser med befolkningen.

### 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 2011-2014 has been published, and data collection regarding 2015-2018 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 causal pathways to CP, and global prevalence of CP.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Peny-Dahlstrand M, Hofgren C, Lindquist B, Bergqvist L, Himmelmann K, Opheim A, Sjöwall D, Brock K, Öhrvall AM. The Cognitive Orientation to daily Occupational Performance (CO-OP) Approach is superior to ordinary treatment for achievement of goals and transfer effects in children with cerebral palsy and spina bifida - a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2022 Mar 4;1-10.
2. Eek MN, Blomkvist A, Olsson K, Lindh K, Himmelmann K. Objective measurement of sitting - Application in children with cerebral palsy. *Gait Posture.* 2022 Jun 3;96:210-215. doi: 10.1016/j.gaitpost.2022.05.039. Epub ahead of print. PMID: 35700638.
3. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, Ehlinger V, Hollung SJ, McConnell K, Arnaud C, Smithers-Sheedy H, Oskoui M, Khandaker G, Himmelmann K; Global CP Prevalence Group\*. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2022 Aug 11.
4. Himmelmann K, Pålman M. The panorama of cerebral palsy in Sweden part XIII shows declining prevalence in birth-years 2011-2014. *Acta Paediatr.* Epub 2022 Oct 3.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

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

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

#### *Bihandledare*

1. Ellen Van Wonterghem: Impaired trunk control in children and youth with dyskinetic cerebral palsy: from innovative evaluation towards new insights. University KU Leuven, Belgien. Huvudhandledare Professor Elegast Monbaliu, KU Leuven.
2. Christina Enander: Fall och fallrädsla hos personer med cerebral pares, samt interventioner för att förbättra balansen. Huvudhandledare docent Meta N Eek, Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.



### Huvudman

Ole Hultmann  
ole.hultmann@vgregion.se

### Medarbetare

Anders Broberg  
Ulf Axberg  
Maria Eriksson  
Emma Chawinga

### 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 och psykisk ohälsa administrerades av behandlare med 9- till 17-åriga patienter och deras föräldrar vid nybesöket. Bakgrundsuppgifter och diagnos inhämtades från journaler. 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. Metoden (insatser och Risk-/skyddsbedömningar för våldsutsatta barn – iRiSk) har vidareutvecklats och studier har gjorts på metoden med stöd från Socialstyrelsen. Högscolebaserade kurser finns i metoden sedan vt 2022. En litteraturstudie är publicerad och resultat av flera studier publiceras framgent.

Såväl Traumafokuserad kognitiv beteendeterapi (TF- KBT) som sedvanlig behandling (SeB) hade goda effekter på traumasymptom och det förelåg inga statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna över tid. Patienterna hade också höga nivåer av annan psykiatrisk problematik som depression, beteendeproblem och andra ångestsymtom, och även på dessa symtom hade båda behandlingstyperna effekt. Studien är gjord på en mottagning där personalen har hög kompetens och stor erfarenhet av traumabehandling, vilket tolkas som betydelsefullt för effektiviteten i SeB. Studiens design där terapeuter i gruppen som gav SeB fick lika goda förutsättningar som terapeuter som gav TF-KBT kan vara betydelsefullt för att behandlingarna inte skilde sig åt i effektivitet. Analyser pågår av prediktorer för behandlingens effektivitet utöver metod. Behandlingsstudien är registrerad i International Standard Randomised Controlled Trials Number ([www.isrctn.com](http://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, liksom den sedvanliga behandlingen i studien, är effektiva metoder som kan användas för barn inom BUP med traumasymtom.
- En strukturerad risk-/skyddsbedömning har med fördel kunnat appliceras i myndighetsutövning inom socialtjänsten, när utredningen handlar om barns våldsutsatthet.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Hultmann, O., Broberg, A. G., & Axberg, U. Child Psychiatric Patients Exposed to Intimate Partner Violence and/or Abuse: The Impact of Double Exposure. *Journal of Interpersonal Violence*, 2022 Jun; 37(11-12), NP8611-NP8631.
2. Eriksson, M., Broberg, A. G., Hultmann, O., Chawinga, E., & Axberg, U. Safeguarding Children Subjected to Violence in the Family: Child-Centered Risk Assessments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022 Oct 23; 19(21), 13779

### Huvudman

Colin Reilly  
colin.reilly@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiärer

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

## Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar

### Sammanfattning

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Summary*

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Cross JH, Reilly C, Delicado EG, Smith ML, & Malmgren K. Epilepsy surgery for children and adolescents: evidence-based but underused. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2022;6:484-494.
2. Bjurulf B, Reilly C, Sigurdsson GV, Thunström S, Kolbjørn S, & Hallböök T. Dravet syndrome in children—A population-based study. *Epilepsy Research*, 2022; 182, 106922.
3. Krantz, M., Malm, E., Darin N, Sofou K, Savvidou A, Reilly C, & Boström P. Parental experiences of having a child with CLN3 disease (juvenile Batten disease) and how these experiences relate to family resilience. *Child: Care, Health and Development*, 2022; 48, 842-851.
4. Goselink RJ, Olsson I, Malmgren K, & Reilly C. Transition to adult care in epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2022;101:52-59.
5. Bjurulf B, Reilly C, & Hallböök T. Caregiver reported seizure precipitants and measures to prevent seizures in children with Dravet syndrome. *Seizure*, 2022;103, 3-10.
6. Reilly C, Bjurulf B, & Hallböök T. Intellectual functioning and adaptive behaviour in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, Epub 2022 Dec 15.
7. Svanström K, Hallböök T, Rezanova J, Olsson I, Carlén C, & Reilly C. (2023). Supporting Attention in Children with Epilepsy (SPACE): Pilot of a psychoeducational intervention. *Epilepsy & Behavior*, Epub 2022 Nov 29.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Bihandledare*

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

**Huvudman**

Kalliopi Sofou  
kalliopi.sofou@vgregion.se

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

ALF  
Muskelfonden  
AnnMari och Per Ahlqvists  
stiftelse  
Insamlingsstiftelsen för  
muskeldystrofiforskning  
Stiftelsen Bo-Göran  
Bremerts Minne  
Stiftelsen Sällsyntafonden

**Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudier (Muskel-LIV)**

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

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

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

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

## *Summary*

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

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Wahlgren L, Kroksmark AK, Tulinius M, Sofou K. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure. *Eur J Epidemiol* 2022 Feb;37(2):147-156.
2. Krantz M, Malm E, Darin N, Sofou K, Savvidou A, Reilly C, Boström P. Parental experiences of having a child with CLN3 disease (juvenile Batten disease) and how these experiences relate to family resilience. *Child Care Health Dev.* 2022 Sep; 48(5):842-851.
3. Savvidou A, Ivarsson L, Naess K, Eklund E, Lundgren J, Dahlin M, Frithiof D, Sofou K, Darin N. Novel imaging findings in pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency- results from a nation-wide population-based study. *J Inherit Metab Dis.* 2022 Mar;45(2):248-263.
4. Parasyri M, Brandström P, Uusimaa J, Ostergaard E, Hikmat O, Isohanni P, Naess K, Sofou K. et al. Renal Phenotype in Mitochondrial Diseases: A Multicenter Study. *Kidney Dis (Basel).* 2022 Jan 24;8(2):148-159.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

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

##### *Bihandledare*

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

**Huvudman**

Christina Bergh  
christina.bergh@vgregion.se

**Medarbetare**

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

**Finansiärer**

ALF  
NordForsk  
Stiftelsen Handlanden  
Hjalmar Svenssons  
forskningsfond

**Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet**

*Sammanfattning*

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

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

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

Avsikten är att jämföra IVF-barn med barn födda efter spontan konception genom samkörning av IVF register med populations- och kvalitetsregister och på så sätt klargöra om IVF-barnen och dess mammor löper ökade obstetriska och neonatala risker samt ökade risker på länge sikt jämfört med barn födda efter spontan konception. Projektet inkluderar nu samtliga barn födda efter IVF och spontan konception mellan 1985 och 2015 i de fyra nordiska länderna Sverige, Danmark, Norge och Finland. Sammantaget innehåller kohorten nu ca 180 000 IVF barn och drygt 7 miljoner kontroller. En tredje uppdatering är pågående och omfattar barn födda tom 2021. Projektet har under året undersökt förekomst av långtidskomplikationer, t.ex. diabetes och kardiovaskulära sjukdomar, skolprestationer, psykiska sjukdomar, pubertetsavvikelser och cancer i barndomen. Även mamma utfallanalyserats. Projektet avseende fetma och infertilitet visade att en kontrollerad viktnedgång på ca 9 kg för kvinnor med BMI >30 inte påverkade födelsefrekvensen efter IVF, undersökt i ett randomiserat förfarande. Inte heller kunde man påvisa några positiva konsekvenser avseende barn eller mamma utfall.

En 2-årsuppföljning är nyligen publicerad av de kvinnor som deltog i den primära studien. En svensk registerstudie pågår där både förlossningsutfall och perinatale/maternala data analyseras med avseende på mammans BMI. Studien avseende patienttilfredsställelse har utvecklat ett webbaserat, kortfattat frågeformulär för att mäta patienttilfredsställelse vid IVF-behandling. Enkäten används nationellt och resultaten ingår i det Nationella kvalitetsregistret för IVF. En kvalitativ studie har nyligen publicerats där vi intervjuat kvinnor som ej fått något embryo återförande pga dålig embryoutveckling.

En randomiserad studie har avslutats och publicerats i BMJ där man

jämförde färsk embryo transfer med att samtliga embryon fryses på blastocyststadiet och återförande sker efter frysning/tining. Ingen skillnad i graviditets- eller födelsefrekvens noterades mellan grupperna. Ytterligare en randomiserad, multicenter-studie är nyligen avslutad där avsikten var att testa om selektion av embryon via en time-lapse utvecklade algoritmer leder till bättre selektion av embryon för transfer och därmed en högre födelsefrekvens. Patienterna randomiserades till selektion av embryon för transfer på sedvanlig morfologisk bas eller med hjälp av en algoritm utvecklad i ett time-lapse system. Studien är nyligen publicerad och ingen skillnad i graviditets- eller förlösningsfrekvens observerades. Sista året har det startats en stor, randomiserad multicenterstudie i Sverige, med ledning från Reproduktionsmedicin, SU som avser återförande av frysta/tinade embryon. Återförande av frysta embryon har ökat lavinartat i hela världen. Studien avser att undersöka om tillägg av progesteron ökar födelsefrekvensen i en i övrigt naturlig menscykel. 1800 kvinnor planeras ingå.

### *Summary in English*

Over the last decades, assisted reproduction technology (ART) has become more and more common, due to the combination of increasing availability and high success rates but also due to societal changes with postponing of parenthood to age ranges with lower natural fertility. Worldwide more than 10 million children have been born after ART. In Sweden more than 80 000 children are born after in vitro fertilization (IVF) and IVF children constituted 2020 4.3% of all newborn children. ART includes standard IVF and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), which is a more advanced method used for poor sperm quality. Freezing and thawing is also part of ART and constitutes an increasing section, now almost 50%, of all treatments. New methods and more advanced techniques are continuously developed and safety and quality aspects are highly important.

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

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

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

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Pohjonen EM, Söderström-Anttila V, Bergh C, Loft A, Magnusson Å, Pinborg A, et al. Obstetric and perinatal risks after the use of donor sperm: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Jul;274:210-228.
2. Wennerholm UB, Ginström Ernstad E, Bergh C. Hur går det för IVF-barnen och vilka är riskerna för mödrarna? [Health and risk among children conceived after IVF and their mothers]. *Lakartidningen.* 2022 Dec 12;119:22054. Swedish. PMID: 36510633.
3. Lindh I, Skjeldestad FE, Heikinheimo O, Hognert H, Lidegaard Ø, Bergh C, et al. Reproductive changes among women in their 40s: A cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Feb;101(2):248-255
4. Rönö K, Rissanen E, Bergh C, Wennerholm UB, Opdahl S, Romundstad LB, et al. The neurodevelopmental morbidity of children born after assisted reproductive technology: a Nordic register study from the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety group. *Fertil Steril.* 2022 May;117(5):1026-1037
5. Petersen, SH, Westvik-Johari K, Spangmose AL, Pinborg A, Romundstad LB, Bergh C, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy after fresh and frozen embryo transfer in assisted reproduction: A population-based cohort study with within sibship analysis *Hypertension.* 2022 Sep



26:101161HYPERTENSION.AHA122.19689.

6. Caroline Stadelmann, Christina Bergh, Thomas Brodin, Mats Brännström, et al. Vaginal Progesterone as Luteal Phase Support in Natural Cycle Frozen-Thawed Embryo Transfer (ProFET): a study protocol for a multi-center open randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Jul 8;12(7):e062400.
7. European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, Bergh C, Tandler-Schneider A, Rugescu IA, Goossens V. ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2022 Jul 5;2022(3):hoac022.
8. Sargisian N, Lannering B, Petzold M, Opdahl S, Gissler M, Pinborg A, Bergh C, et al. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: A cohort study. *PLoS Med*. 2022 Sep 1;19(9):e1004078.
9. Svensson H, Einarsson S, Olausson D, Kluge L, Bergh C, Edén S, Lönn M, et al. Inflammatory and metabolic markers in relation to outcome of in vitro fertilization in a cohort of predominantly overweight and obese women. *Sci Rep*. 2022 Aug 3;12(1):13331.
10. Carlsson Humla E, Bergh C, Akouri R, Tsiartas P. Summer is not associated with higher live birth rates in fresh IVF/ICSI cycles: a population-based nationwide registry study. *Hum Reprod Open*. 2022 Aug 24;2022(4):hoac036.
11. Evans-Hoeker E, Wang Z, Groen H, Cantineau AEP, Thurin-Kjellberg A, Bergh C, et al. Venus-IPD Collaboration. Dietary and/or physical activity interventions in women with overweight or obesity prior to fertility treatment: protocol for a systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Nov 7;12(11):e065206.
12. Vexø LE, Stormlund S, Kloeve Landersøe S, Løvendahl Jørgensen H, Humaidan P, Bergh C, et al. Low-grade inflammation is negatively associated with live birth in women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2022 Oct 17:S1472-6483(22)00757-X.
13. Søfteland Sandvei M, Aaris Henningsen AK, Bergh C, Gissler M, Wennerholm UB, et al. Risk of ovarian cancer in mothers after assisted reproductive therapy (ART) - a registry-based cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (accepted *Br J of Cancer* Oct 2022).
14. Kjersti Westvik-Johari, Deborah A Lawlor, Liv Bente Romundstad, Christina Bergh, et al. Risk of stillbirth and neonatal death in singletons born after fresh and frozen embryo transfer. Cohort study from the Committee of Nordic Assisted Reproduction Technology and Safety. (accepted *Fertil Steril* Oct 2022).
15. Klemetti R, Perry B, Henningsen AK, Wennerholm UB, Bergh C, Opdahl S, et al. Pubertal problems in children and young adults born after ART. *Hum Reprod*. 2022 Aug 26:deac192.
16. Kjersti Westvik-Johari, Siri E Håberg, Allen Wilcox, Deborah A Lawlor, Christina Bergh, et al. Selective fertility and carryover effects in sibship comparison of perinatal mortality after assisted reproductive technology (accepted *J of Epidemiolog* Sept 2022)
17. Fistouris J, Bergh C, Strandell A. Pregnancy of unknown location: external validation of the hCG-based M6NP and M4 prediction models in an emergency gynaecology unit. *BMJ Open*. 2022 Nov 29;12(11):e058454

#### *Disputerade 2022*

##### *Biträdande handledare*

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

##### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Biträdande handledare*

1. Johan Fistouris. Extrauterina graviditeter. Huvudhandledare: Annika Strandell.
2. Linda Kluge. Obesity in IVF. Huvudhandledare: Ann Thurin Kjellberg.
3. Caroline Stadelmann, The Endometrium in IVF treatment – possible methods to improve implantation. Huvudhandledare Åsa Magnusson.
4. Nona Sargisian, Longterm outcome in ART children. Huvudhandledare Max Petzold.



### Huvudman

Mats Brännström  
mats.brannstrom@obgyn.gu.se

### Medarbetare

Pernilla Dahm-Kähler  
Anders Enskog  
Klaus Groth  
Mats Hellström  
Johan Mölne  
Randa Akouri  
Niclas Kvarnström  
Mats Hellström  
Hans Bokström  
Jana Ekberg  
Edina Sehic  
Stina Järholm  
Sara Bandstein  
Lucía de Miguel Gómez

### Finansiärer

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

### Livmodertransplantation och bioengineered livmoder

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

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade artiklar

1. Hu M, Zhang Y, Lu Y, Han J, Guo T, Cui P, Brännström M, et al. Regulatory mechanisms of HMGB1 and its receptors in polycystic ovary syndrome-driven gravid uterine inflammation.; Epub 2022 Dec 8 PMID: 36380688
2. van der Kolk WL, van der Zee AGJ, Brännström M, et al. Unilateral inguinofemoral lymphadenectomy in patients with early-stage vulvar squamous cell carcinoma and a unilateral metastatic sentinel lymph node is safe. *Gynecol Oncol* 2022; 167:3-10
3. Stadelmann C, Bergh C, Brännström M, Heiður Olsen K, Khatibi A, et al. Vaginal progesterone as luteal phase support in natural cycle frozen-thawed embryo transfer (ProFET): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022 Jul 8; 12(7):e062400
4. Sehic E, Thorén E, Gudmundsdottir I, Oltean M, Brännström M, Hellström M. Mesenchymal stem cells establish a pro-regenerative immune milieu after decellularized rat uterus tissue transplantation. *J Tissue Eng* 2022 Aug 20;13:1-13
5. Ayoubi JM, Carbonnel M, Kvarnström N, Revaux A, Brännström M, et al. Postpartum SARS-CoV-2 infection after the first French uterus transplantation. *Front Surg* 2022; 9:854225
6. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Enskog A, Olofsson JI, et al. Reproductive, obstetric, and long-term health outcome after uterus transplantation: results of the first clinical trial. *Fertil Steril* 2022 Sept;118(3):576-585
7. Hu M, Zhang Y, Lu L, Zhou Y, Wu D, Brännström M, Shao LR, Billing H. Overactivation of the androgen receptor exacerbates gravid uterine ferroptosis via interaction with and suppression of the NRF2 defense signaling pathway. *FEBS Lett* 2022 Mar; 596:806-825
8. Leonhardt H, Thilander-Klang A, Båth J, Johannesson M, Brännström M, et al. Imaging evaluation of uterine arteries in potential living donors for uterus transplantation: a comparative study of MRA, CTA and DSA. *Europ Radiol* 2022 Apr; 32:2360-2371
9. Forslund M, Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Morbidity and mortality in PCOS: A prospective follow-up up to a mean age above 80 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022 Apr; 271:195-203
10. Järholm S, Bokström H, Enskog A, Hammarling C, Dahm-Kähler

- P, Brännström M. Striving for motherhood after uterus transplantation: a qualitative study concerning pregnancy attempts, and the first years of parenthood after transplantation. *Hum Reprod* 2022 Jan;37:274-283
11. Karlsson CC, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Mölne J, Broecker V, Brännström M. Hysterectomy after uterus transplantation and detailed analyses of graft failures. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Mar;101:355-363
  12. Ayoubi JM, Carbonnel M, Racowsky C, de Ziegler D, Brännström M. et al. Evolving clinical challenges in uterus transplantation. *Reprod Biomed Online* 2022 Nov; 45:947-960
  13. Francés-Herrero E, Lopez R, Hellström M, de Miguel-Gómez, Brännström M, et al. Bioengineering trends in female reproduction: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2022 Nov; 28:798-837
  14. Brännström M, Tullius S, Fronek J, Brucker SY. Meeting report: third International Congress of the International Society of Uterus Transplantation, Tübingen. *Transplantation* 2022 Dec; 106:2271-27
  15. Sehic E, Thorén E, Gudmundsdottir I, Oltean M, Brännström M, Hellström M. Mesenchymal stem cells establish a pro-regenerative immune milieu after decellularized rat uterus tissue transplantation. *J Tissue Eng.* 2022 Aug 20;13:20417314221118858.
  16. Brännström M, Tullius SG, Brucker S, Dahm-Kähler P, et al. Registry of the International Society of Uterus Transplantation: First Report. *Transplantation.* 2023 Jan 1;107(1):10-17.

### Huvudman

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

### Medarbetare

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

### Finansiärer

ALF  
Cancerfonden  
Stiftelsen Cancera  
Stiftelsen Handlanden  
Hjalmar Svenssons forskningsfond

### Utveckling och Utvärdering av Gynekologisk Tumörkirurgi

Forskningsfrågeställningar kring gynekologisk tumörkirurgi: Studier med exploration av nya prognostiska faktorer och associationer i relation till överlevnad, tid till återfall, kirurgiska komplikationer och livskvalitet.

Därutöver evaluering av fertilitetsbevarande kirurgi avseende onkologiskt och fertilitetsutfall samt utveckling av nya diagnostiska metoder för lymfkörtelspridning vid gynekologisk cancer och biomarkörer.

Bakgrund: Gynekologisk cancer innefattar äggstockscancer (ovarialcancer), livmodercancer (corpuscancer), livmoderhalscancer (cervixcancer) och vulvacancer, vilka tillsammans utgör cirka 12% av all kvinnlig cancer i Sverige. Den primära behandlingen av de gynekologiska cancersjukdomarna är i majoriteten kirurgi med eller utan adjuvant onkologisk behandling i form av kemo- och radioterapi. All behandling utvecklas gentemot precisionsmedicin med en mer individualiserad behandling med patientens prognos, morbiditet och livskvalitet i fokus. Äggstockscancer har högst mortalitet bland de gynekologiska cancerdiagnoserna och majoriteten diagnostiseras i ett avancerat stadium där recidiv är vanligt förekommande. Primär behandling består i synnerhet av kirurgi, med syfte att ta bort all synlig tumör, i kombination med systemisk kemoterapi och olika målinriktade behandlingar såsom angiogeneshämmare och PARP-hämmare. Äggstockscancer är en heterogen cancersjukdom på flera sätt och individualiserad behandling förespråkas men är hittills oklar hur den specifikt skall genomföras. Kirurgin är under utveckling, både den extensiva komplicerade kirurgin vid avancerade stadier men också den stadiindelade kirurgin vid tidiga stadier och den fertilitetsbevarande kirurgin.

Livmodercancer är den vanligaste gynekologiska cancerformen där incidensen ökar på grund utav ökad förekomst av övervikt och en åldrande befolkning. Primär kirurgi med olika kirurgiska omfattningar är den rekommenderade behandlingen och kirurgin kan vara utmanande beroende på patient klientelet. Prognosen är generellt god men där en selektion av de patienter som har en hög risk för återfall bör identifieras och kunna rekommenderas adjuvant onkologisk behandling. Idag utförs en stadiindelade lymfkörtelutrymning, som en diagnostisk utrymning, för att identifiera lymfkörtlar med mikroskopisk cancerväxt där nya metoder för denna diagnostik är under utveckling. Vidare är livskvalitetforskning av betydelse för denna patientgrupp som har god prognos med förväntad lång överlevnad. Biomarkörer med en genpanel med bland annat POLE- och MMR mutationer är högst aktuell och studier av dessa högst intressanta både retrospektivt på ett material med känt onkologiskt utfall samt prospektivt.

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

får sin diagnos före 40 års ålder. Primärbehandlingen är vanligtvis kirurgi som omöjliggör framtida reproduktion. Det finns fertilitetsbevarande behandlingar som behöver fortsatt studeras och analyseras. Vulvacancer bedrivs som nationell högspecialiserad vård med fyra nationella centra däribland Sahlgrenska Universitetssjukhuset och där utvecklingen av kirurgi och diagnostik fortgår däribland lymfkörteldiagnostik.

Forsknings syfte: Forskningsprojektet innefattar flera olika projekt inom klinisk gynekologisk cancerforskning med ändamål att studera och utveckla den gynekologiska tumörkirurgiska behandlingen för att optimera för den enskilda kvinnan med hänsyn till prognos, morbiditet och livskvalitet och gentemot precisionsmedicin.

- Att i kompletta populationskohort studera specifika tumörkaraktistika, såsom biomarkörer, och deras associationer med överlevnad och tid till återfall med ändamål identifiera prognostiska faktorer som i en framtid skulle kunna gå mot precisionsmedicin.

- Att utveckla nya diagnostiska metoder för lymfkörtelspridning kring gynekologisk cancer

- Att utvärdera livskvalitet före och efter kirurgisk behandling och studera socioekonomiska associationer för att identifiera patientgrupper som kan behöva extra stöd och sjukvård.

Metoder: Att utföra retrospektiva populationskohortstudier på gynekologisk cancer och utföra uni-variabla logistiska regressionsanalyser med utfall som överlevnad och tid till återfall för att kunna identifiera oberoende signifikanta riskfaktorer.

Att utföra prospektiva pilotstudier på nya diagnostiska metoder och jämföra med konventionella diagnostiska metoder.

Att utföra longitudinella prospektiva livskvalitetsundersökningar i samband med kirurgisk primärbehandling av gynekologisk cancer

Klinisk betydelse: Att studera prognostiska faktorer vid primär kirurgisk behandling av gynekologisk behandling skulle kunna medföra individualiserad kirurgisk primärbehandling och precisionsmedicin med optimalt utfall på överlevnad och sjukdomsfri överlevnad med minskad morbiditet och ökad livskvalitet samt utveckla en förfinad lymfkörteldiagnostik med om möjligt mindre biverkningar för patienten.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Palmqvist C, Persson J, Albertsson P, Dahm-Kähler P, Johansson M. Socetal costs of ovarian cancer in a population-based cohort – a cost of illness analysis. *Acta Oncol.* 2022 Nov 3:1-8.
2. Palmér M, Åkesson Å, Marcickiewicz J, Blank E, Hogström L, Dahm-Kähler P, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound versus MRI in the PreOperative Diagnostics of low-grade Endometrial Cancer (PODEC) study: a prospectivemulticentre study. *Clin Radiol.* 2022 Oct 18:S0009-9260(22)00662-6.
3. von Kartaschew ÅE, Dahm-Kähler P, Rodriguez-Wallberg KA, Holmberg E, et al. Hormone replacement in premenopausal women treated with bilateral oophorectomy for ovarian cancer – a nationwide population-based study. *Gynecol.Oncol.* 2022 Oct: S0090-8258(22)01855-8.
4. Flöter Rådestad A, Dahm-Kähler P, Holmberg E, Bjurberg M, Hellman K, et al. Long-term incidence of endometrial cancer after endometrial resection and ablation: A population based Swedish gynecologic cancer group (SweGCG) study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 May 27.
5. Åkesson Å, Adok C, Dahm-Kähler P. Increased survival in non-endometrioid endometrial cancer after introducing lymphadenectomy and tailoring radiotherapy – A population-based cohort study. *J Eur Cancer* 2022 Apr 28;169:5463.
6. Palmqvist C, Michaelsson H, Staf C, Johansson M, Albertsson P, Dahm-Kähler P Complications after advanced ovarian cancer – a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022, Apr 11.
7. Olsson C, Wilde Larsson B, Larsson M, Holmberg E, Marcickiewicz J, Dahm-Kähler P, et al. Adaptation of the quality from the patient's perspective instrument for use in assessing gynecological cancer care and patients' perceptions of quality care received. *Cancer Care Research Online.* 2022 Mar;2(1): p e019.
8. Rahm C, Adok C, Dahm-Kähler P, Bohlin KS. Complications and risk factors in vulvar cancer surgery – A population-based study. *Eur Surg Oncol.* 2022 Feb 5:S0748-7983(22)00079-8.
9. Marcickiewicz J, Åvall-Lundqvist E, Holmberg E, Borgfeldt C, Bjurberg M, Dahm-Kähler P, et al. The wait time to primary surgery in endometrial cancer – impact on survival and predictive factors: a

population-based SweGCG study. *Acta Oncol.* 2022 Jan;61(1):30-37.

#### *Doktorandprojekt*

##### *Disputation Huvudhandledare*

Charlotte Palmqvist 13 maj 2022. Thesis Title; Centralized Ovarian Cancer Care – Complications, Costs and Survival. Institute of Clinical Sciences at Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Sweden. Opponent professor Christina Fotopoulou, Dept Surgery and Cancer. Imperial College London, Faculty of Medicine, United Kingdom.

##### *Huvudhandledare*

1. Åsa Åkesson (planerad disputation 31 mars 2023) Thesis Title; Endometrial Cancer - Studies on recurrences, complications and preoperative diagnostics. Opponent; Professor Frédéric Amant, KU Leuven, Leuven, Belgien
2. Cecilia Malmsten; Fertilitetsbevarande kirurgi och behandling vid Gynekologisk Cancer.

##### *Bihandledare*

1. Elisabeth Werner Rönnerman; Ovarian cancer
2. Magnus Palmer; Preoperative imaging in endometrial cancer
3. Verena Bröcker; Histopathology in uterine transplants in humans
4. Jonas Zimmerman; Long-term follow of oophorectomy at hysterectomy focusing on aspects of sexual functioning, morbidity and mortality.
5. Hugo Swenson; Novel prognostic and predictive biomarkers for ovarian cancer treatment decisions
6. Lucas Werner, Novel prognostic and predictive biomarkers for ovarian cancer treatment decisions
7. Maliha Chaudhry; Kirurgisk behandling av benigna och maligna cystor i ovariet; Riskbedömning för, och prognos vid peroperativ cystruptur.
8. Chrysanthos Ioannou, Uppsala University; Endometrial cancer- early detection and aspects on premenopausal women
9. Guillermo Forfait, Linköping University; Association between sociodemographic and socioeconomic characteristics, and gynecological cancer in Sweden - a nationwide epidemiological study.





### Huvudman

Ian Milsom  
ian.milsom@gu.se

### Medarbetare

Maud Ankardal  
Maria Gyhagen  
Helena Hognert  
Tagrid Jar-Allah  
Jennie Larsudd-Kåverud  
Ingela Lindh  
Ulf GH Malmsten  
Ulla Molander  
Mattias Molin  
Ida Nilsson  
Jwan Al Mukhtar Othman  
Corinne Pedroletti  
Mathias Pålsson  
Johanna Rydelius  
Emilia Rodriguez Alfonzo  
Kajsa Sandberg  
Katja Stenström-Bohlin  
Björn Strander  
Adrian Wagg  
Sigvard Åkervall  
Åsa Åkesson

### Finansiärer

ALF  
FoU Västra Götaland  
Göteborgs Läkaresällskap  
Stiftelsen Handlanden  
Hjalmar Svenssons  
forskningsfond  
National Institute of  
Diabetes and Digestive  
and Kidney Diseases  
(NIDDK)  
National Institutes of  
Health (NIH)  
Svenska Läkaresällskapet

### Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa

#### Sammanfattning

Urininkontinens (UI) och andra typer av bäckenbottendysfunktion (prolaps och fekalinkontinens) utgör ett allvarligt medicinskt och socialt handikapp för den drabbade och förorsakar samhället stora kostnader. Önskade graviditeter och sexuellt överförda infektioner (STI), t.ex. humant papillomvirus (HPV), som kan ge upphov till cervixcancer drabbar årligen tusentals kvinnor enbart i Sverige och utgör ett stort globalt hälsoproblem. Vi har genomfört kliniska, epidemiologiska och genetiska studier i syfte att undersöka faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa.

Resultaten ifrån projektet har identifierat ett flertal riskfaktorer för UI (t. ex. vaginal förlossning, hög fostervikt, paritet, obesitas, hysterektomi, ärftliga faktorer mm) och

kunnat avfärda andra faktorer (t. ex menopaus) som tidigare har uppfattats som riskfaktor för uppkomsten av UI och andra urinvägssymtom. Våra studier avseende betydelsen av BMI under graviditeten och fostervikt för förekomsten av bäckenbottenbesvär har visat att dessa faktorer inverkar på den framtida risken av att få UI eller framfall. Kejsarsnitt visade sig vara skyddande mot framtida UI, POP och FI på lång sikt. Vi därför undersöker om dessa kunskaper avseende riskfaktorerna för uppkomsten av bäckenbottenbesvär kan användas för att ge kvinnor råd avseende det lämpligaste förlossningssätt för att undvika framtida bäckenbottenbesvär. Målet är att kunna identifiera vilka kvinnor som skulle dra fördel av att födda med planerat kejsarsnitt för att undvika framtida besvär med UI, prolaps och FI.

Vi har kartlagt riskfaktorer för uppkomsten av bäckenbottenbesvär (UI, POP, FI) som har möjliggjort införandet av förebyggande insatser att förhindra uppkomsten av dessa vanliga tillstånd. Vi har kunnat visa att genetiska faktorer är viktiga för uppkomsten av ansträngningsläckage (förklarar 51%) och nokturi (förklarar 34%) men inte för symtom tydande på överaktivblåsa (förklarar bara 4%) där förvärvade faktorer tycks ha större betydelse. Dessa fynd öppnar möjligheter att möjligen kunna förebygga symtom tydande på överaktivblåsa genom en profylaktisk förändring av livsstilsfaktorer. Våra studier i kollaboration med våra internationella samarbetspartner har visade den globala omfattningen av bäckenbottenbesvär, där en halv miljard människor lider av enbart urininkontinens.

Våra studier på preventivmedel har resulterat i tillgång till nya preventivmedel och vår forskargrupp har medverkat i framtagningen av hormonspiralen, Mirena som har varit ett värdefullt tillskott till världens

preventivmedelsarsenal. Resultaten från projektet har visat att primär dysmenorré som förorsakar skol- eller arbetsfrånvaro drabbar 15% av unga kvinnor i åldersgrupp 15-29 år och att peroral kombinerad antikonception lindrar smärtan i 70% av fallen. Våra studier på behandlingen av dysmenorré har resulterat i nya och enklare behandlingsalternativ. Vår forskargrupp bidrog med de bakomliggande studier som ledde till framtagning av receptfria läkemedel för behandling av dysmenorré. De prospektiva longitudinella studierna av kvinnor i Göteborg som har följts sedan 80-talet har tillfört värdefull information avseende hälsoutveckling bland kvinnor på lång sikt. Kvinnorna hade ökat i kroppsvikt/BMI med i genomsnitt 10.6kg/3.7 från 19 års ålder till 44 års ålder. Rökning minskade över tiden och hade i de yngre kohorterna minskat radikalt medan kroppsvikten/BMI var högre i de yngre kohorterna. Medelkroppsvikten/BMI var högre bland kvinnor från lägre socio-ekonomiska områden. Kombinerad hormonell antikonception var den vanligast p-metod hos kvinnor upp till 29-års ålder varefter intrauterina metoder var vanligare. Många kvinnor och läkare har den uppfattningen att kombinerade p-piller kan ge upphov till viktuppgång vilket i sin tur medför att kvinnan slutar med sina p-piller och löper risken av en oönskad graviditet. Att kombinerade p-piller inte ökar kroppsvikten på sikt är viktig information att förmedla till kvinnor i samband med preventivmedelsrådgivning.

Studierna över förekomsten HPV i cervix har haft betydelse för en bättre förståelse av utvecklingen av cellatypier i cervix och cervixcancer. I studier har vi uppmärksammat att kvinnor som inte delta i screeningsprogram har en fyrfaldigt ökad risk att insjukna i höggradig cellförändringar. Våra resultat har lett till både nya nationella rekommendationer och ändringar i de regionala vårdprogrammen som nyligen har införts.

## **Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health**

### *Summary*

Urinary incontinence (UI) and other types of pelvic floor dysfunction (PFD = Pelvic Organ Prolapse, POP, Fecal Incontinence, FI and UI) are common conditions which negatively influence women's health, reduce quality of life and working capacity and incur an enormous economic burden on society. Unplanned pregnancies and sexually transmitted infections (STI), eg. human papilloma virus (HPV), which can cause cervix cancer afflict many thousands of women annually in Sweden and are also a huge global health problem. We have performed clinical, epidemiological and genetic studies to evaluate the importance of factors influencing these different aspects of female reproductive health in order to improve future management.

We have performed studies on (a) the etiology, prevalence and treatment of UI, POP and FI (b) the prevention of cervix atypier and cervix cancer and (c) evaluated new methods of contraception and their effects on female reproductive health.

Our studies have provided valuable information to clinicians regarding the management and prevention of cervix dysplasier and cervix cancer and about new, more effective methods of contraception which also reduce menstrual bleeding and dysmenorrhea.

Our studies on UI and overactive bladder, POP and FI have provided valuable information regarding risk factors (e.g. vaginal delivery, BMI, fetal weight, maternal age, hysterectomy, hereditary factors, etc). A major barrier to effective prevention of PFD is the inability to identify "at risk" women to target prevention programs. We are at present constructing and validating prediction models capable of predicting the development of PFD 12 - 20 years after delivery based on data from our population-based, cohort studies. These models are intended to provide the obstetrician, midwife and the pregnant woman herself the possibility of evaluating the future risk of PFD prior to delivery and can be used to initiate preventive strategies and thus reduce future morbidity in PFD.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Nilsson IEK, Åkervall S, Molin M, Milsom I, Gyhagen M. Severity and impact of accidental bowel leakage two decades after no, one or two sphincter injuries. Am J Obstet Gynecol. 2022 Dec 10:S0002-

9378(22)02269-4

2. Gyhagen J, Åkervall S, Larsudd-Kåverud J, Molin M, Milsom I, Wagg A, Gyhagen M. The influence of age and health status for outcomes after mid-urethral sling surgery – a nationwide register study. *Int Urogynecol J*. 2022 Oct 1.
3. Larsudd-Kåverud J, Gyhagen J, Åkervall S, Molin M, Milsom I, Wagg A, Gyhagen M. The influence of pregnancy, parity and mode of delivery on urinary incontinence and prolapse surgery – a national register study. *Epub* 2022 Oct 1..
4. Rydelius J, Edalat M, Nyman V, Jar-Allah T, Milsom I, Hognert H. Influence of the COVID-19 pandemic on abortions and births in Sweden: a mixed methods study. *BMJ Open*. 2022 Feb 23;12(2):e054076
5. Jar-Allah T, Hognert H, Köcher L, Berggren L, Fiala C, Milsom I, Gemzell-Danielsson K. Detection of ectopic pregnancy and serum beta hCG levels in women undergoing very early medical abortion: a retrospective cohort study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022 Jun;27(3):240-246
6. Alfonso E, Holmberg E, Milsom I, Strander B. Colposcopic assessment by Swedescore, evaluation of effectiveness in the Swedish screening programme: a cross-sectional study. *BJOG*. 2022 Jul;129(8):1261-1267
7. Al-Mukhtar Othman J, Åkervall S, Nilsson IEK, Molin M, Milsom I, Gyhagen M. Fecal incontinence in non-pregnant nulliparous women aged 25 to 64 years – a randomly selected national cohort prevalence study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 May;226(5):706.e1-706.e23.
8. Lindh I, Skjeldestad FE, Heikinheimo O, Hognert H, Lidegaard Ø, Bergh C, et al. Reproductive changes among women in their 40s: A cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Feb;101(2):248-255.

#### *Disputerade 2022*

Jwan Al Mukhtar Othman. Pelvic floor dysfunction in nulliparous women. Huvudhandledare: Maria Gyhagen; Bihandledare: Ian Milsom

#### *Pågående doktorandprojekt*

1. Ulf GH Malmsten. Epidemiologiska och kliniska studier över urininkontinens och urogenitala problem hos män.
2. Matthias Pålsson. Hysterektomi och inkontinens
3. Ida Nilsson. Prediktorer för obstetriska sfinkterrupturer och dess konsekvenser på lång sikt för bäckenbottenfunktion hos 2 para kvinnor
4. Jennie Larsudd-Kåverud. The influence of mode of delivery and parity on the short- and long-term health of the mother and child
5. Åsa Åkesson. Livmodercancer; Betydelse av olika tumörkaraktistika, lymfkörtelstatus och givna behandlingar för komplikationer, tid till återfall och överlevnad
6. Johanna Rydelius. Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective
7. Tagrid Jar-Allah. Unintended pregnancy and early medical abortion
8. Kajsa Sandberg. Contraception and contraceptive use after delivery



### Huvudman

Annika Strandell  
[annika.strandell@vgregion.se](mailto:annika.strandell@vgregion.se)

### Medarbetare

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

### Finansörer

ALF  
Cancerfonden  
FoU Västra Götaland  
Jane och Dan Olssons  
Stiftelse för Vetenskapliga ändamål  
Lena Wäpplings Stiftelse

### Pregnancy of unknown location (PUL) – en randomiserad studie för att prediktera högrisk graviditeter

Kvinnor som söker på grund av blödning och/eller buksmärter i tidig graviditet utgör en stor patientgrupp på en gynekologisk akutmottagning. I varierande omfattning kan man inte bedöma var graviditeten är lokaliserad och då inte heller utesluta att graviditeten är belägen i tuban eller på annan plats utanför uteruskaviteten (ektopisk graviditet). Hos 8-42% av patienter med blödning eller andra besvär i tidig graviditet kan graviditeten inte lokaliseras vid första ultraljudet och benämns ”graviditet med oklar 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 har pågått sedan 2018 inom VGR (SU och SkaS) och rekryteringen avslutades januari 2023. 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. Resultat kommer att presenteras under 2023.

### Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA)

HOPPSA-studien är en registerbaserad randomiserad studie (R-RCT) som utförs i Nationella kvalitetsregistret inom gynekologisk kirurgi (Gynop-registret). Syftet är att undersöka effekten på ovarialcancer av att göra samtidig salpingektomi vid hysterektomi på benign indikation, givet att salpingektomi inte innebär någon ökad risk för kirurgiska komplikationer eller ger en påverkan på ovarialfunktionen som resulterar i att klimakteriet tidigareläggs.

Bakgrund: Ovarialcancer drabbar årligen ca 700 kvinnor i Sverige. Det är en allvarlig sjukdom som ofta upptäcks först i sena stadier och har därför en hög dödlighet. Nya teorier avseende uppkomsten av ovarial-cancer innefattar att den mest aggressiva typen kan starta med förstadiet i tuban och sprida sig sekundärt till ovariet. Opportunistisk salpingektomi har 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 Cancerregistret och Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

En interimspanalys är gjord 2021 och studien fortsätter enligt plan. I slutet av 2023 eller början av 2024 beräknas studien ha rekryterat färdigt för att kunna analysera utfallet Komplikationer.

Betydelse: Studien kommer att ge svar på om salpingektomi i samband med en hysterektomi, inte innebär en ökad risk för komplikationer, både avseende direkta kirurgiska komplikationer och påverkan på ovariet som tidigare lägger klimakteriet. Den informationen är viktig vid pre-operativ rådgivning. På lång sikt kommer studien ge svar på om ovarialcancerincidensen påverkas.

### **SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)**

Med samma bakgrund som till HOPPSA, dvs att potentiellt kunna förebygga framtida epitelial ovarialcancer genom att göra opportunistisk salpingektomi, har SALSTER studien planerats. Det är en R-RCT i GynOp registret. Patienter som ska genomgå en laparoskopisk sterilisering randomiseras till salpingektomi eller traditionell sterilisering med tubarligering. Primära utfall är komplikationer efter 8 veckor samt ålder vid menopause. Studien har en non-inferiority design och vill påvisa att det inte är en ökad risk för komplikationer eller påverkan på ovarialfunktionen som skulle kunna orsaka att klimakteriet inträffar tidigare. All uppföljning sker via redan etablerade rutiner med enkäter i GynOp. En interimspanalys gjordes 2022 och studien fortsätter enligt plan. Rekryteringen avslutades i början av februari. 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. Resultat avseende komplikationer kommer att presenteras under 2023.

### **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.

### **Valideringsstudier i GynOp**

Parallellt med ovan beskrivna studier i GynOp pågår ett valideringsarbete av hur komplikationer registreras i GynOp. Det första arbetet rör hysterektomi och adnexdelen av registret. I en enkätstudie har fiktiva patientfall med olika typer av komplikationer bedömts av specialister samt läkare under utbildning i obstetrik/gynekologi. Det andra arbetet rör bäckenbottenkirurgi och har ett liknande upplägg.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Wängberg Nordborg J, Svanberg T, Strandell A, Carlsson Y. Term breech presentation-Intended cesarean section versus intended vaginal delivery-A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 Jun;101(6):564-576

2. Mattelin E, Strandell A, Bryman I. Fertility preservation and fertility treatment in transgender adolescents and adults in a Swedish region, 2013-2018. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 21;2022(2):hoac008.
3. Stadelmann C, Bergh C, Brännström M, Olsen KH, Khatibi A, Kitlinski M, Strandell A, et al. Vaginal progesterone as luteal phase support in natural cycle frozen-thawed embryo transfer (ProFET): protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Jul 8;12(7):e062400.
4. Blomqvist L, Nyström HF, Hellgren M, Strandell A. Preconceptual thyroid peroxidase antibody positivity in women with recurrent pregnancy losses may contribute to an increased risk for another miscarriage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Sep 22
5. Fistouris J, Bergh C, Strandell A. Pregnancy of unknown location: external validation of the hCG-based M6NP and M4 prediction models in an emergency gynaecology unit. *BMJ Open*. 2022 Nov 29;12(11):e058454.
6. Magarakis L, Idahl A, Särnqvist C, Strandell A. Efficacy and safety of sterilisation procedures to reduce the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review comparing salpingectomy with tubal ligation. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022 Jun;27(3):230-239.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Johan Fistouris, "Pregnancy of unknown location" (PUL) – prediction models, management and patients' experiences.
2. Anna Darelius, The Fallopian tube – to be or not be removed.
3. Leonidas Magarakis, Salpingectomy for sterilization.
4. Jennifer Campbell, Surgical Management of Apical Pelvic Organ Prolapse.

##### *Bihandledare*

1. Johanna Rydelius, Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective.
2. Elin Collins, Opportunistic bilateral salpingectomy at the time of hysterectomy – adoption of the procedure in Sweden, consequences in the short and long term as well as perceptions and experiences among women having hysterectomy.
3. Caroline Stadelmann, Vaginal progesterone as luteal support for improvement of live birth in frozen/thawed in-vitro fertilization natural cycles; a multicenter, open, randomized trial (ProFET)





### Huvudman

Karin Sundfeldt  
karin.sundfeldt@gu.se

### Medarbetare

Elin Bernson  
Therese Carlsson  
Malhia Chaudry  
Anna Dareljus  
Maria Forslund  
Carina Iloson  
Björg Kristjánsdóttir  
Jacob Malchau-Lauesgaard  
Anna Linder  
Maria Lycke  
Constantina “Claudia” Mateoiu  
Amanda Olsson Widjaja  
Sara Schumacher  
Josefine Stenqvist  
Anders Ståhlberg  
Benjamin Ulfenborg

### Finansiärer

ALF  
Cancerfonden  
FoU Västra Götaland  
Göteborgs Läkaresällskap  
Sjöbergstiftelsen  
Stiftelsen Assar  
Gabrielssons Fond  
Stiftelsen Cancera

### 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) originates 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

- Exploring new diagnostic tools for early detection or screening for gynecologic cancer.
- Validate promising findings in larger cohorts.
- Define biomarkers for each subtype of OC for better differential diagnostics and treatment decision.
- NK-cell immunotherapy for ovarian cancer.
- 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.
- Whole exom-seq both from liquid biopsies and whole tissue, macro or micro dissected by laser beam technique.
- Ultra-sensitive sequencing for detection of rare mutations (SimSenSeq)
- GMS560 seq (Genomic Medicine Sweden)
- Cell culture, protein and RNA expression analysis.

- Flow cytometry, immunohistochemistry and tissue micro arrays (TMA).

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Kang EY, Weir A, Meagher NS, Farrington K, Nelson GS, Ghatage P, Lee CH, Sundfeldt K, et al. CCNE1 and survival of patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: An Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Epub 2022 Dec 26.
2. de Melo ALL, Linder A, Sundfeldt K, Lindquist D, Hedman H. Single-molecule array assay reveals the prognostic impact of plasma LRIG1 in ovarian carcinoma. Epub 2022 Nov 3.
3. Meagher NS, Gorringer KL, Wakefield M, Bolithon A, Pang CNI, Chiu DS, Sundfeldt K, et al. Gene-Expression Profiling of Mucinous Ovarian Tumors and Comparison with Upper and Lower Gastrointestinal Tumors Identifies Markers Associated with Adverse Outcomes. Clin Cancer Res. 2022 Dec 15;28(24):5383-5395.
4. Enroth S, Ivansson E, Lindberg JH, Lycke M, Bergman J, Reneland A, Sundfeldt K, et al. Data-driven analysis of a validated risk score for ovarian cancer identifies clinically distinct patterns during follow-up and treatment. Commun Med (Lond). 2022 Oct 1;2:124..
5. Jain S, Nadeem N, Ulfenborg B, Mäkelä M, Ruma SA, Terävä J, Huhtinen K, Sundfeldt K, et al. Diagnostic potential of nanoparticle aided assays for MUC16 and MUC1 glycovariants in ovarian cancer. Int J Cancer. 2022 Oct 1;151(7):1175-1184.
6. Gyllensten U, Hedlund-Lindberg J, Svensson J, Manninen J, Öst T, Ramsell J, Sundfeldt K, et al. Next Generation Plasma Proteomics Identifies High-Precision Biomarker Candidates for Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2022 Mar 30;14(7):1757.
7. Smith Knutsson E, Nicklasson M, Björk Y, Stenberg K, Sundfeldt K, Brune M. Late follow-up of genital and ophthalmologic chronic graft-vs-host disease in females after allogeneic stem cell transplantation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 Mar;101(3):364-373.
8. Heinze K, Nazeran TM, Lee S, Krämer P, Cairns ES, Chiu DS, Leung SC, Kang EY, Sundfeldt K, et al. Validated biomarker assays confirm that ARID1A loss is confounded with MMR deficiency, CD8+ TIL infiltration, and provides no independent prognostic value in endometriosis-associated ovarian carcinomas. J Pathol. 2022 Apr;256(4):388-401
9. Kang EY, Millstein J, Popovic G, Meagher NS, Bolithon A, Talhouk A, Chiu DS, Anglesio MS, Sundfeldt K, et al. MCM3 is a novel proliferation marker associated with longer survival for patients with tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. Virchows Arch. 2022 Apr;480(4):855-871.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Carina Iloson. Early identification of somatic symptoms among women as part of somatization disorder secondary to previous sexual trauma. Biträdande handledare Susanne Bernhardsson, Anna Möller.
2. Jacob Malchau-Lauesgaard. Tumour specific mutations in gynecological cancer and disease – how and when can we detect them? Biträdande handledare: Anna Linder, Anders Ståhlberg, Benjamin Ulfenborg
3. Amanda Olsson Widjaja. Endometriosis and relation to ovarian cancer; mechanisms of origin mutation detection by unique molecular identifiers. Biträdande handledare: Anna Linder, Anders Ståhlberg, Benjamin Ulfenborg
4. 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.
5. Sara Schumacher. Characterization and detection of precancerous lesions and early-stage cancers in the gynecologic tract. Biträdande handledare: Anna Linder, Benjamin Ulfenborg, Claudia Mateoiu.
6. Maliha Chaudry. Kirurgisk behandling av benigna och maligna cystor i ovariet. Riskbedömning för, och prognos vid peroperativ cystruptur. Biträdande handledare: Maria Forslund, Pernilla Dahm-Kähler, Benjamin Ulfenborg.

*Bihandledare*

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



## Huvudman

Lina Bergman  
lina.bergman.2@gu.se

## Medarbetare

Henrik Hagberg  
Joakim Ek  
Verena Sengpiel  
Helen Elden  
Jonatan Oras  
Teresia Svanvik  
Anna Karin Wikström  
Susanne Hesselman  
Karolina Linden  
Anna Sandström  
Malin Andersson  
Lilja Thorgeirsdottir  
Niclas Carlberg  
Roxanne Hastie  
Stephen Tong  
Susan Walker  
Catherine Cluver  
Carlos Escudero  
Manu Vatish  
Teelkien van Veen  
Henrik Zetterberg  
Kaj Blennow  
Valentina Bucher  
Ellen Kupka

## Finansiering

Vetenskapsrådet  
Hjärnfonden  
STINT  
Göteborgs Läkaresällskap  
Svenska Läkaresällskapet  
Svenska Sällskapet för  
Medicinsk Forskning  
Märta Lundqvist Stiftelse  
Jeanssons stiftelser  
Jane och Dan Olssons  
Stiftelse för Vetenskapliga  
ändamål  
FoU Västra Götaland  
ALF

## Preeklampsi: En translationell approach

### Sammanfattning

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

- förstå och kartlägga olika patofysiologiska mekanismer och potentiella prediktorer kring maternella organkomplikationer vid preeklampsi på kort- och lång sikt med fokus på cerebrala komplikationer
- kartlägga läkemedels inverkan på preeklampsi som prevention och/eller behandling
- utvärdera och skapa prediktionsmodeller av preeklampsi i tidig graviditet samt vid diagnos av preeklampsi för att förutsäga komplikationer

Dessutom har vi initierat behandlingsstudier vid preeklampsi som syftar till att förlänga graviditeten vid tidigt debuterande sjukdom och minska graden av förtidsbörd hos barnet.

Preeklampsi drabbas 2-8% av gravida kvinnor och är en av de vanligaste orsakerna till direkt mödradödlighet. Preeklampsi är dessutom en stor bidragande faktor till förtidsbörd då boten för preeklampsi är förlossning och kvinnan ofta behöver förlösas före graviditeten har nått fullgången tid. Preeklampsi drabbar inte bara kvinnan och barnet i det akuta skedet utan kvinnor med preeklampsi har även ökade risker för kardiovaskulär sjukdom, epilepsi, njursvikt och demens senare i livet.

Vi saknar utvärderade modeller för att förutsäga vilka kvinnor som kommer drabbas av preeklampsi och vi saknar också objektiva markörer för hotande eller manifest organpåverkan. Därför är preeklampsi idag en resurskrävande sjukdom och innebär för kvinnan ofta mycket tid ineliggande på sjukhus både under graviditet och efter förlossning. Det är oklart vilka mekanismer som ligger bakom den ökade risken för långtidskomplikationer och en större förståelse för organpåverkan vid preeklampsi skulle kunna innebära nya behandlingsmål för att skydda kvinnans organ på kort och lång sikt. Behandlingen idag består av blodtrycks kontroll och i vissa mer allvarliga fall magnesiumbehandling för att undvika kramper (eklampsi).

Vår forskargrupp har projekt inom fem huvudområden: 1) Internationella databaser och biobanker för biomarkörer, kliniska variabler och fysiologiska tester för en ökad förståelse av bakomliggande orsaker till organpåverkan och möjliga prediktorer/diagnostiska test vid manifest preeklampsi 2) Djurmodeller och in vitro studier för att utvärdera läkemedels effekter och studera blod-hjärnbarriären och cerebral cirkulation vid preeklampsi.3) prediktionsmodeller för preeklampsi i tidig graviditet 4) epidemiologiska studier för att bättre förstå långtidseffekter efter preeklampsi och även effekter av medicinering på olika utfall samt 5) randomiserade kontrollerade studier av effekter av läkemedel för att bromsa förloppet vid manifest preeklampsi samt förebygga utveckling av preeklampsi för kvinnor med hög risk.

### Summary

The main focus of our research is to (by a translational approach):

- Understand underlying causes to and possible predictors for maternal organ complications in preeclampsia on short- and longterm with focus on cerebral complications
- Evaluate the effects of medications for prevention and treatment of preeclampsia
- Evaluate and create prediction models for preeclampsia in the first trimester and at time of diagnosis of preeclampsia to predict complications to the disease.

In addition, we have initiated treatment studies for early onset preeclampsia where the main aim is to prolong pregnancy and reduce the burden of preterm birth.

Preeclampsia affects 2-8% of the pregnant population. It is one of the most common causes of direct maternal mortality. In addition, preeclampsia is a main contributing factor to preterm birth since the mother often has to be delivered before term. Preeclampsia does not only affect the woman and her child on short-term but the woman and has also an increased risk of cardio- and cerebrovascular disease later in life and in addition, also an increased risk of dementia and epilepsy. There is a lack of evaluated models to predict what women that will be affected by preeclampsia and also diagnostic tests and predictors for organ injury after established diagnosis. There is a gap in knowledge regarding the causality between preeclampsia and longterm complications. A greater understanding about the underlying pathophysiology of acute organ complications could contribute to new targets for treatment and possibly prevention of longterm organ injuries. Current treatment consists of blood pressure control and in more serious cases magnesium sulphate to prevent seizures (eclampsia).

Our research group works with projects in five main areas; 1) International databases and biobanks for biomarkers, clinical features and physiological tests in order to gain a greater understanding for underlying pathophysiological mechanisms and identification of predictors/diagnostic tests for organ injury in preeclampsia. 2) Animal models and in vitro studies in order to evaluate the effects of various treatments and for the investigation of the cerebral circulation and blood-brain barrier integrity. 3) Prediction models for preeclampsia in the first trimester. 4) Epidemiological studies to gain a better understanding of the longterm complications after preeclampsia and in addition, effects of various treatments during and after pregnancy. 5) Randomized controlled trials evaluating the effect of medications to halter progression of established disease and avoid development of preeclampsia in high risk women.

The research activities are reported at [www.preeclampsiaresearch.com](http://www.preeclampsiaresearch.com)

### Vetenskaplig rapport

#### Publicerade artiklar

1. Bokström-Rees E, Zetterberg H, Blennow K, Hastie R, Schell S, Cluver C, Bergman L. Correlation between cognitive assessment scores and circulating cerebral biomarkers in women with pre-eclampsia and eclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2022; 10 (31): 38-45.
2. Carlberg N, Cluver C, Hesse C, Thörn SE, Gandle R, Damén T, Bergman L. Circulating concentrations of glycocalyx degradation products in preeclampsia. *Frontiers in physiology* 2022; 13 (13): 1022770.
3. Kupka E, Hesselman S, Hastie R, Lomartire R, Wikström AK, Bergman L. Low-dose aspirin use and the risk of preterm birth: a Swedish register-based cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2022; 9: S0002-9378(22)00728-1.
4. Asp J, Bergman L, Lager S, Axelsson O, Wikström AK, Hesselman S. Alcohol exposure prior to pregnancy – does hazardous consumption affect placenta- and inflammatory-mediated pregnancy outcomes? A Swedish population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022; 00: 1-9
5. Hastie R, Bergman L, Walker SP, Kaitu'u-Lino T, Hannan NJ, Brownfoot F, et al. Associations between soluble fms-like Tyrosine Kinase-1 and placental growth factor and disease severity among women with preterm eclampsia and preeclampsia. *J Am Heart Assoc* 2022; e024395.
6. Escudero C, Kupka E, Ibanez B, Sandoval H, Troncoso F, Bergman L, et al. Brain vascular dysfunction in mothers and their children exposed to preeclampsia. *Hypertension* 2022.
7. Torres-Vergara P, Troncoso F, Acurio J, Kupka E, Bergman L, et al. Dysregulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 phosphorylation is associated with disruption of the blood-brain

- barrier and brain endothelial cell apoptosis induced by plasma from women with preeclampsia. *BBA - Molecular Basis of Disease* 2022; 1868(9): 166451.
8. Roberts JM, Heider D, Bergman L, Thornburg KL. Vision for improving pregnancy health: innovation and the future of pregnancy research. *Reproductive Sciences* 2022; 29 (10): 2908-2920.
  9. Joubert L, Doubell A, Langenegger E, Herrey A, Bergman L, Bergman K, et al. Cardiac MRI in preeclampsia complicated by pulmonary edema shows myocardial edema with normal left ventricular systolic function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2022; 227(2): 292.e1-292.e11.
  10. Junus K, Björk Ragnarsdóttir I, Nordlöf Callbo P, Bergman L, Lager S, et al. Elevated mid-pregnancy plasma levels of angiotensin-converting enzyme 2 in women prior to the development of preeclampsia. *Scientific Reports* 2022; 12(1): 4109.
  11. Bergman L, Hastie R, Bokström-Rees E, Zetterberg H, Blennow K, Schell S, et al. Cerebral biomarkers in neurologic complications of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2022; 298: e1-298.e10.
  12. Friis T, Wikström AK, Acurio J, León J, Zetterberg H, Blennow K, Bergman L, et al. Cerebral biomarkers and blood-brain barrier integrity in preeclampsia. *Cells* 2022; 11(5): 789.
  13. Kandel M, MacDonald TM, Walker SP, Cluver C, Bergman L, Myers J, et al. PSG7 and 9 (pregnancy-specific  $\beta$ 1 glycoproteins 7 and 9): novel biomarkers for preeclampsia. *Journal of the American Heart Association* 2022; 11(7): e024536.
  14. Hastie R, Tong S, Wikström AK, Walker SP, Lindquist A, Bergman L, et al. Low-dose aspirin for preventing birth of a small-for-gestational age neonate in a subsequent pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2022; 139(4): 529–535.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Niclas Carlberg; Dynamic cerebral autoregulation and endothelial dysfunction in preeclampsia (bihandledare Sven Egron Thörn och Tor Damén)
2. Ellen Kupka; Aspirin in preeclampsia and preterm birth (bihandledare Susanne Hesselman och Roxanne Hastie)
3. Valentina Bucher; Preeclampsia and the brain – clinical and pre-clinical studies of cerebral complications in preeclampsia (bihandledare Joakim Ek och Catherine Cluver)

##### *Bihandledare*

1. Malin Andersson; Organ failure in preeclampsia (huvudhandledare Jonatan Oras)
2. Lilja Thorgeirsdóttir; Preeklampsi under graviditet, förlossning och fram till ett år efter förlossningen – med fokus på kognition, upplevelser och självskattad hälsa (huvudhandledare Helen Elden)
3. Paliz Nordlöf Callbo; Preeclampsia and the cardiovascular system - prediction and long-term outcome (huvudhandledare Anna Karin Wikström).
4. Therese Friis; Eclampsia in Sweden and the importance of the blood-brain barrier in preeclampsia and eclampsia. (huvudhandledare Anna Karin Wikström)
5. Joline Asp; Maternal outcomes and placental alterations after alcohol and drug exposure during pregnancy. (huvudhandledare Susanne Hesselman)
6. Lisa Berglin; SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcome, immune response and birth experience (huvudhandledare Verena Sengpiel)





## Huvudman

Henrik Hagberg  
henrik.hagberg@obgyn.gu.se

## Medarbetare

Mårten Alkmark  
Ylva Carlsson  
Andrea Jonsdotter  
Pihla Kuusela  
Anna-Lena Leverin  
Amin Mottahedin  
Syam Nair  
Eridan Rocha Ferreira  
Mats Sandberg  
Pernilla Svedin  
Karin Sävman  
Hanna Toorell  
Xiaoyang Wang  
Ulla-Britt Wennerholm  
Anna Wessberg  
Tove Wikström  
Changlian Zhu

## Finansiärer

ALF  
EU-Horizon 2020  
Vetenskapsrådet  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Göteborgs Läkaresällskap  
Hjärnfonden  
Juntendo University  
School of Medicine  
Lilla Barnets Fond  
Stiftelsen Mary von  
Sydows, född Wijk,  
donationsfond  
Stiftelsen Sigurd och Elsa  
Goljes Minne  
Stiftelsen Olle Engkvist  
Byggmästare  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens  
Vetenskapsfond  
Åhlén stiftelsen

## Perinatale hjärnskador

### Sammanfattning

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

De övergripande hypoteserna är att:

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

Bakterier inducerar inflammation i fostret som involverar hjärnan och där orsakar skada eller ökar hjärnans känslighet för skada (”sensitise-ring”) på kort och lång sikt. Mekanismerna för sensitisering undersöks experimentellt och vår hypotes är att en subpopulation av T-celler är av betydelse. I parallella kliniska studier undersöks det inflammatoriska transkriptomet och proteomet i blodet hos prematurfödda och fullgångna barn med asfyxi och i cervix/vagina samt fostervatten vid hotande förtidsbörd. Nivåerna relateras till förtidsbörd, hjärnskada och det neurologiska utfallet. Vi har nyligen visat att flera hjärnskadeproteiner i navelsträngsblod predikterar graden av neonatal encefalopati och vi undersöker nu om inflammationsmarkörer i kombination med hjärnskadeproteiner diskriminerar mellan de barn som blir neurologiskt friska och de som utvecklar neurologiska problem.

Ökad kunskap om hjärnskademekanismer, och en ökad molekylär klinisk förståelse om sambandet mellan mitokondriella och immuno-inflammatoriska processer och hjärnskadesyndrom kan leda fram till förbättrad diagnostik, terapi och prevention och en minskad perinatal neurologisk morbiditet.

## Perinatal Brain Injury

### Summary

Each year, 300 children suffer from neurological handicaps as a result of perinatal brain injury. The aim of the project is to clinically and experimentally investigate the importance of mitochondria-related and immuno-inflammatory mechanisms of brain injury.

The overarching hypotheses are:

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

Bacteria induce an inflammatory response systemically which propagates to the CNS and inflict injury or augments the vulnerability to secondary insults (“sensitization”) in both the short- and long-term perspective. Mechanisms behind sensitization are explored experimentally and currently we hypothesize that a subpopulation of T-cells is critically involved. In parallel clinical studies, changes in the transcriptome and proteome in the blood of preterm infants and term asphyxiated infants as well as in cervical/vaginal fluid from women in preterm labour are related to preterm birth, brain injury and neurological outcome. Recently, we have found that CNS proteins released after injury predict the degree of hypoxic-ischemic encephalopathy and we are currently investigating to what extent inflammatory/infectious biomarkers in combination with brain injury proteins discriminate between those with and without neurological sequelae. An increased clinical and experimental understanding of molecular brain injury and reparative mechanisms result in improvements in diagnostics, prevention and therapy and a lower neurological morbidity in the neonate.

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Wikström T, Abrahamsson S, Bengtsson-Palme J, ..., Wennerholm UB, Jacobsson B, Valentin L, Hagberg H. Microbial and human transcriptome in vaginal fluid at midgestation: Association with spontaneous preterm delivery. *Clin Transl Med.* 2022;12(9):e1023.
2. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, ..., Stigson L, Hagberg H, Bokström H. Reproductive, obstetric, and long-term health outcome after uterus transplantation: results of the first clinical trial. *Fertil Steril.* 2022;118(3):576-585.
3. Jonsdotter A, Rocha-Ferreira E, Hagberg H, Carlsson Y. Maternal and fetal serum concentrations of magnesium after administration of a 6-g bolus dose of magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) to women with imminent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(8):856-861
4. Song J, Nilsson G, Xu Y, Zelco A, Rocha-Ferreira E, Wang Y, Zhang X, Zhang S, Ek J, Hagberg H, Zhu C, Wang X. Temporal brain transcriptome analysis reveals key pathological events after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2022 Sep;42(9):1632-1649.
5. Nair S, Leverin AL, Rocha-Ferreira E, Sobotka KS, Thornton C, Mallard C, Hagberg H. Induction of Mitochondrial Fragmentation and Mitophagy after Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Cells.* 2022;11:1193.
6. Victor S, Rocha-Ferreira E, Rahim A, Hagberg H, Edwards D. New possibilities for neuroprotection in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2022 Mar;181(3):875-887.
7. Alkmark M, Wennerholm UB, Saltvedt S, Bergh C, Carlsson Y, ..., Wesström J, Hagberg H, Svensson M. Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: A cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2022 Dec;129(13):2157-2165.

### *Pågående doktorandprojekt*

#### *Huvudhandledare*

1. Hanna Toorell: “Development of novel biomarkers for brain injury and fetal sepsis in birth asphyxia” Bihandledare: Karin Sävman, Ylva Carlsson.
2. Tove Wikström: “Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies.” Bihandledare: Ulla-Britt-Wennerholm, Bo Jacobsson och Lil Valentin.

#### *Bihandledare*

1. Andrea Jonsdotter: Role of phagoptosis in perinatal brain injury. Huvudhandledare: Ylva Carlsson.
2. Aura Zelco: Characterization of immune cell profiles in meninges and brain parenchyma following injury in the developing mouse brain. Huvudhandledare: Xiaoyang Wang.

## Huvudman

Margareta Hellgren  
margareta.hellgren@  
vgregion.se

## Medarbetare

Adalbjörg Björgvinsdottir  
Lennart Blomqvist  
Niclas Carlberg  
Gunvor Ekman-Odeberg  
(KI)  
Anna Hagman  
Anders Jeppsson  
Ove Karlsson  
Pelle Lindqvist  
Maria Revelj  
Tommy Sporrang  
Annika Strandell

## Finansiärer

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

## Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas

### *Sammanfattning*

Förändringar i hemostasen förekommer vid många obstetriska komplikationer, framförallt vid blödningar och tromboemboliska komplikationer men också vid preeklampsi. Vi studerar förekomst av och diagnostik av hemostasrubbnings vid blödning, diagnostik och behandling av tromboemboliska komplikationer, hemostasrubbnings vid habituellt abort och vid preeklampsi. Dessutom studerar vi lågmolekylärt heparins farmakokinetik vid svår fetma i samband med graviditet. Nytt läkemedel tafoxiparin studeras avseende påverkan på förlossningsförlopp.

### *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.(publicerad)

### *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 behandling av tromboembolisk komplikationer under graviditet 2000-2018*

Obstetriskt och neonatalt utfall studeras i relation till normal graviditet utan antikoagulantibehandling. Delarbete i avhandling. Doktorand Maria Revelj.

### *IV. 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) Doktorand Adalbjörg Björgvinsdottir.

### *V. 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 förlossning.

### *VI. Tafoxiparins påverkan på förlossningsförlopp*

Heparinderivat utan antikoagulantiaeffekt. Nytt läkemedel med möjlighet att underlätta induktion av förlossning.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Blomqvist L, Nyström HF, Hellgren M, Strandell A. Preconceptual thyroid peroxidase antibody positivity in women with recurrent pregnancy losses may contribute to an increased risk for another miscarriage. Epub 2022 Oct 25.
2. Ottarsdottir K, Tivesten Å, Li Y, Lindblad U, Hellgren M, Ohlsson C, Daka B. Cardiometabolic Risk Factors and Endogenous Sex Hormones in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. J Endocr Soc. 2022 Apr 1;6(6):bvac050

### *Pågående doktorandprojekt*

1. Adalbjörg Björgvinsdóttir. Förekomst av och diagnostiska metoder vid lungemboli under graviditet. Huvudhandledare Reykjavíks universitet.
2. Maria Revelj. Uppföljningar behandling av tromboembolisk komplikationer under graviditet 2000-2018. Huvudhandledare Verena Sengpiel .

## Huvudman

Bo Jacobsson  
bo.jacobsson@obgyn.gu.se

## Medarbetare

Kristina Adams Waldorf  
Nina Abersek  
Jonas Bacelis  
Malin Barman  
Gustaf Biasoletto  
Teresa Cobo  
Linda Englund-Ögge  
Felix Evers  
Maria Hallingström  
Stefan Johansson  
Julius Juodakis  
Marian Kacerovský  
Amin Mottahedin  
Jana Matulová  
Pol Solé Navais  
Pål Njølstad  
Mahsa Nordqvist  
Patricia Nyeboe  
Verena Sengpiel  
Hedvig Sundelin  
Panagiotis Tsiartas  
Marc Vaudel  
Johanna Wiik  
Karin Ytterberg  
Fikret Zahirovic

## Finansiärer

ALF  
National Institutes of Health (NIH)  
Norges Forskningsråd  
Vetenskapsrådet

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

### Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är:

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

Förtidsbörd är ett internationellt samhällsproblem och den viktigaste orsaken till perinatal dödlighet och sjuklighet. Det orsakar majoriteten av alla dåliga graviditetsutfall, bland annat drygt 70% av all perinatal död och nästan hälften av alla postnatale neurologiska komplikationer.

Förtidsbördsfrekvensen i Sverige är 5,6%. Förtidsbörd har en komplex etiologi med många olika potentiella bakomliggande orsaker. Infektiösa tillstånd tros vara orsaken till omkring 25-40% av all förtidsbörd. När en kvinna kommer in med symtom på hotande förtidsbörd har vi idag ingen effektiv behandling för att förebygga det. Många interventioner, bland annat tokolytika och antibiotika, har prövats för att förlänga graviditeten och förbättra utfallet för de barn som föds för tidigt men inga stora framsteg har gjorts. Vissa antibiotikastudier har till och med antytt att det kan vara skadligt för barnet att ge kvinnan antibiotika under graviditeten.

Vår forskargrupp har projekt inom tre huvudområden: 1) biomarkörer och inflammation i livmodern i relation till förtidsbörd 2) genetiska studier för att försöka förstå mekanismer varför förlossningen startar vid en viss graviditetslängd 3) epidemiologiska studier för att bättre förstå spontan förtidsbörd.

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

Studierna i projekt 1 och 2 kommer att utföras som ett multinationellt samarbete med patienter från både Europa och USA. Maternellt blod, fostervatten och vaginal/cervikalsekret kommer att analyseras i avseende proteomics och genomics (analyserna är namngivna på engelska nedan). Gener kommer att analyseras i olika modeller med så kallad genome wide association (GWA) teknik. Genom att både kvinnor utan symtom på hotande

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

## **Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics**

### *Summary*

The main focus of our research is:

- to understand and describe different aspects of the preterm delivery process and child outcome,
- to explore the genetics and gene by environment interaction of timing of birth (including preterm delivery and post term delivery)
- to explore basic epidemiological relations regarding preterm delivery and child outcome
- to develop and test different methods for improving fetal medicine.

Preterm delivery (PTD) is a global health problem and the main cause of perinatal mortality and long-term morbidity. It causes the majority of all adverse pregnancy outcomes, e.g. more than 70% of all perinatal death and half of all postnatal neurological complications. The PTD rate in Sweden is 5,6%. PTD has a complex etiology with many potential underlying causes. Infectious conditions are believed to cause about 25-40% of all PTD. When a pregnant woman comes to the hospital with symptoms of threatening PTD, we do not have any effective treatment to use to prevent the condition. Many interventions, among others the use of tocolytes and antibiotics, has been used with the intention to prolong the pregnancy and improve the outcome for the children born preterm. However, these have had few advances. Some studies on antibiotics for threatening PTD have even suggested that it could be harmful for the fetus if the pregnant woman receives antibiotics.

Our research group are active within three areas of research 1) biomarkers and inflammation in the uterus in relation to preterm delivery 2) genetic studies to better understand the mechanisms behind the timing of parturition 3) epidemiological studies to better understand spontaneous preterm delivery. The main aims of project 1 and 2 are to identify and explore if certain proteins, peptides, genes or/and metabolites can predict spontaneous PTD, early in the pregnancy as well as when symptoms occur. We also want to better understand the mechanisms of spontaneous PTD and that will be possible by analyzing polymorphisms in maternal, paternal and fetal gene. Furthermore, gene-gene and gene-environment interactions will be studied. Finally, we want to explore the potential mode of action regarding probiotics and PTD. The studies of project 1 and 2 will be performed as a multinational collaboration with women from both Europe and the US. Maternal plasma, amniotic fluid, and vaginal and cervical fluid will be analyzed by proteomics (two-dimensional gel electrophoresis, tandem mass spectrophotometry, two dimensional chromatofocusing, reversephase high-performance liquid chromatography, MudPIT analysis, MALDI spectra) and by Luminex technology. Genes will be analyzed with genome wide association (GWA) technique in both single and multiloci models. Since women without symptoms of threatening PTD in early pregnancy as well as women with symptoms later in pregnancy will be studied, we will be able to chart which proteins and genes are important. We are also able to study the effect of probiotics.

The significance of this research is obvious as the consequences of PTD can be death of a lifelong handicap. Biomarkers for, and an increased molecular understanding of spontaneous PTD, will make it possible to understand strategies for early detection, early intervention, treatment and prevention. The studies will also improve the knowledge of the association between intake of probiotics and different inflammatory conditions during pregnancy, which can affect the prevalence of PTD. In a later stage, the study can also contribute with dietary recommendations during pregnancy. A reduction of the prevalence of spontaneous PTD will have a consequential effect on perinatal health as well as on public socioeconomic health aspects.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Flatley C, Sole-Navais P, Vaudel M, Helgeland Ø, Modzelewska D, Jacobsson B, et al. Placental weight centiles adjusted for age, parity and fetal sex. *Placenta*. 2022 Jan;117:87-94. PMID 34773745
2. Wiik J, Kärrberg C, Nilsson S, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations between cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy, previous excisional treatment, cone-length and preterm delivery: a register-based study from western Sweden. *BMC Med*. 2022 Feb 22;20(1):61. PMID: 35189872
3. Hartvigsson O, Barman M, Savolainen O, Ross AB, Sandin A, Jacobsson B, et al. Differences between Arterial and Venous Umbilical Cord Plasma Metabolome and Association with Parity. *Metabolites*. 2022 Feb 13;12(2):175. PMID: 35208249
4. Matulova J, Kacerovsky M, Hornychova H, Stranik J, Mls J, Jacobsson B, et al. Acute Histological Chorioamnionitis and Birth Weight in Pregnancies With Preterm Prelabor Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 4;13:861785.. eCollection PMID: 35308217
5. Helgeland Ø, Vaudel M, Sole-Navais P, Flatley C, Juodakis J, Bacelis J, Jacobsson B, et al. Characterization of the genetic architecture of infant and early childhood body mass index. *Nat Metab*. 2022 Mar;4(3):344-358. PMID: 35315439
6. Kacerovsky M, Stranik J, Matulova J, Chalupska M, Mls J, Faist T, Jacobsson B, et al. Clinical characteristics of colonization of the amniotic cavity in women with preterm prelabor rupture of membranes, a retrospective study. *Sci Rep*. 2022 Mar 24;12(1):5062. PMID: 35332204
7. Kacerovsky M, Kukla R, Bolehovska R, Bostik P, Matulova J, J, Jacobsson B, et al. Prevalence and Load of Cervical Ureaplasma Species With Respect to Intra-amniotic Complications in Women With Preterm Prelabor Rupture of Membranes Before 34 weeks. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 31;13:860498. PMID: 35431965
8. Okbay A, Wu Y, Wang N, Jayashankar H, Bennett M, Nehzati SM, Jacobsson B, et al. Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals. *Nat Genet*. 2022 Apr 54(4):437- 449. PMID: 35361970
9. Stranik J, Kacerovsky M, Sterba M, Andrys C, Jacobsson B, Musilova I, et al. Development of a Rat Model of Intra-Amniotic Inflammation via Ultrasound-Guided Administration of a Triggering Agent in the Gestational Sac to Enable Analysis of Individual Amniotic Fluid Samples. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 12;13:871193. PMID: 35496265
10. Haahr T, Clausen TD, Thorsen J, Rasmussen MA, Mortensen MS, Jacobsson B, et al. Stockholm J. Vaginal dysbiosis in pregnancy associates with risk of emergency cesarean section: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):588-595.
11. Aberšek N, Tsiartas P, Jonsson D, Grankvist A, Barman M, Jacobsson B, et al. Calprotectin levels in amniotic fluid in relation to intra- amniotic inflammation and infection in women with preterm labor with intact membranes: A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 May;272:24-29. PMID: 35278925
12. Voegelezang S, Bradfield JP; Early Growth Genetics Consortium, Grant SFA, Felix JF, Jaddoe VWV, Jacobsson B, Collaborators: Early Growth Genetics Consortium: Suzanne Voegelezang, Jonathan P, et al. Genetics of early-life head circumference and genetic correlations with neurological, psychiatric and cognitive outcomes. *BMC Med Genomics*. 2022 Jun 4;15(1):124.PMID: 35659227
13. Gustin K, Vahter M, Barman M, Jacobsson B, Skröder H, Nyström HF, et al. Assessment of Joint Impact of Iodine, Selenium, and Zinc Status on Women's Third-Trimester Plasma Thyroid Hormone Concentrations. *J Nutr*. 2022 Jul 6;152(7):1737-1746PMID: 35383840
14. Dar P, Jacobsson B, Clifton R, Egbert M, Malone F, Wapner RJ, Roman AS, et al. Cell- free DNA screening for prenatal detection of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*.2022 Jul;227(1):79.e1-79.e11. PMID: 35033576
15. Dar P, Jacobsson B, MacPherson C, Egbert M, Malone F, Wapner RJ, at al. Cell-free DNA screening for trisomies 21, 18 and 13 in pregnancies at low and high risk for aneuploidy with genetic confirmation. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):259.e1-259.e14. PMID: 35085538
16. Wikström T, Abrahamsson S, Bengtsson-Palme J, Ek J, Kuusela P, Jacobsson B, et al. Microbial and human transcriptome in vaginal fluid at midgestation: Association with spontaneous preterm delivery.

- Clin Transl Med. 2022 Sep;12(9):e1023. PMID: 36103557
17. Kampouri M, Gustin K, Stråvik M, Barman M, Levi M, Daraki V, Jacobsson B, et al. Association of maternal urinary fluoride concentrations during pregnancy with size at birth and the potential mediation effect by maternal thyroid hormones: The Swedish NICE birth cohort. *Environ Res.* 2022 Nov;214(Pt 4):114129. 2022. PMID: 35998692
  18. Huebner EM, Guðjónsdóttir MJ, Dacanay MB, Nguyen S, Jacobsson B, et al. Virulence, phenotype and genotype characteristics of invasive group B Streptococcus isolates obtained from Swedish pregnant women and neonates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022 Oct 13;21(1):43 PMID: 36229877
  19. Matulova J, Kacerovsky M, Kolarova K, Frydrychová S, Jacobsson B, Musilova I, et al. Intra-amniotic inflammation and birth weight in pregnancies with preterm labor with intact membranes: A retrospective cohort study. *Front Pediatr.* 2022 Nov 28;10:916780. PMID: 36518771
  20. Stranik J, Kacerovsky M, Andrys C, Matulova J, Jacobsson B, Musilova I, et al. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation are associated with elevated concentrations of cervical fluid interleukin-6 in women with spontaneous preterm labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):4861-4869 Jan 7. 2021. PMID: 33412979
  21. Burckova H, Stranik J, Musilova I, Matulova J, Jacobsson B, Kacerovsky M. Intra-amniotic inflammatory complications in preterm prelabor rupture of membranes and long-term neurodevelopmental outcomes of infants: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):5993-5998. PMID: 33781152
  22. Kacerovsky M, Stranik J, Kukla R, Bolehovska R, Bostik P, Jacobsson B, et al. Intra-amniotic infection and sterile intra-amniotic inflammation in women with preterm labor with intact membranes are associated with a higher rate of Ureaplasma species DNA presence in the cervical fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):7344-7352. PMID: 34238107
  23. Matulova J, Kacerovsky M, Bolehovska R, Stranik J, Jacobsson B, Musilova I. et al. Birth weight and intra-amniotic inflammatory and infection-related complications in pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):7571-7581. PMID: 34320890
  24. Kacerovsky M, Matulova J, Andrys C, Spacek R, Jacobsson B, Musilova I, et al. Preterm prelabor rupture of membranes without microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic inflammation: a heterogeneous group with differences in adverse outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):9145-9156. PMID: 34918985
  25. Ögge LE, Murray F, Modzelewska D, Lundqvist R, Nilsson S, Jacobsson B, et al. Maternal characteristics and pregnancy outcomes in the NICE birth cohort: an assessment of self-selection bias. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):9014-9022. PMID: 34979877
  26. Kacerovsky M, Musilova I, Baresova S, Kolarova K, Jacobsson B, et al. Cervical excisional treatment increases the risk of intra-amniotic infection in subsequent pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Dec 31:S0002-9378(22)02602-3. Online ahead of print. PMID: 36596440

#### *Disputationer*

##### *Huvudhandledare*

Dominika Modzelewska, disputation 31 maj. Methodological considerations in epidemiological studies in perinatal medicine.

##### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Patricia Nyebøe. Pregnancy related infection and future health in mother and child.
2. Karin Ytterberg. Familial aggregation of gestational duration.
3. Gustaf Biasoletto. Maternal physical activity type and intensity before and during pregnancy and the effect on pregnancy complications and child outcomes.
4. Nina Abersek. Spontaneous preterm delivery - inflammatory markers in amniotic fluid, placental and umbilical cord blood.



*Bihandledare*

1. Tove Wikström, Molecular biomarkers and ultrasound for prediction of preterm birth in low- and high risk pregnancies.
2. Ann-Beth Nygaard Möller, Maternal and neonatal mortality – the role of the quality of care provided by skilled birth attendants: how competent are skilled birth attendants and how can we measure coverage of skilled birth attendants?
3. Anna Thorell, Behavioral and motor outcome of children born before 34 weeks of gestation.
4. Mahsa Nordqvist, Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
5. Jana Matulová. within a PhD study programme of Gynaecology and Obstetrics at the Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic
6. Mahsa Nordqvist, Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
7. Johanna Wiik, HPV infection and preterm delivery.



## Huvudman

Verena Sengpiel  
verena.sengpiel@obgyn.gu.se

## Medarbetare

Johanna Wiik  
Linnéa Lindroos  
Maria Revelj  
Lisa Berglin  
Mahsa Nordqvist  
Linda Englund-Ögge  
Lina Bergman  
Karolina Lindén  
Elin Naurin  
Helen Elden  
Helena Backman

## Finansiärer

ALF  
Forte  
Formas  
FoU Västra Götaland  
Stiftelsen Sigurd och Elsa  
Goljes Minne  
Stiftelsen Mary von  
Sydows, född Wijk,  
donationsfond  
Stiftelsen Wilhelm och  
Martina Lundgrens  
Vetenskapsfond  
Vetenskapsrådet

## Epidemiologiska och kliniska studier beträffande olika graviditetsutfall

### 1) OPTION– att påbörja igångsättning av förlossningen hemma – är det ett säkert alternativ för mor och barn?

OPTION studien är en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie av igångsättning av lågriskkvinnors förlossning (induktion) på sjukhus (rutin idag) eller i hemmet där nästan alla Sveriges förlossningsenheter deltar. Studien ska ta reda på om det är lika säkert för mor och barn att starta upp förlossningen hemma som på sjukhus och att kvinnorna föder vaginalt i samma utsträckning som vid igångsättning på sjukhus. För att kunna visa att det inte är någon skillnad avseende barnens säkerhet behöver 8890 kvinnor randomiseras.

### 2) COPE – Covid-19 under graviditet och tidig barndom ([www.copestudien.se](http://www.copestudien.se))

Syfte: I ett nationellt projekt vill vi studera hur SARS-CoV-2 påverkar graviditetsutfall samt kvinnans, barnets och partners hälsa genom att 1) bygga upp en databas med koppling till en biobank och 2) följa upp barnens hälsa samt hur föräldrar upplever förlossningen, föräldraskapet, sjukvården och samhället under Coronapandemin.

Metod: COPE-studien är en nationell multicenterstudie som inkluderar både friska och sjuka kvinnor, deras barn och partners. Kvinnor och deras barn lämnar biologiska prover under graviditeten och vid förlossningen. COVID-19-gruppen följs med provtagning även på BB-mottagning och 2 månader efter förlossningen. Proverna analyseras avseende förekomst av virus och antikroppar, men även avseende påverkan på t ex leverns funktion och koagulationssystemet. Barnen följs upp med hjälp av webbaserade enkäter fram till fyra års--åldern. Med hjälp av enkäter och djupintervjuer följer vi hur kvinnor och deras partner påverkas i sin upplevelse av att vara gravid och föda barn under pandemin. Data kopplas till svenska hälso- och kvalitetsregister. Rekryteringen till studien har avslutats december 2022.

### 3) GOTS – Gothenburg triage system

I ett doktorandprojekt kommer Göteborgs obstetrisk triage system (GOTS) som har utvecklats vid kvinnokliniken i Göteborg under ledning av Linnéa Lindroos sedan 2017 testas för reliabilitet, validitet samt påverkan på ledtider på akutmottagning samt hur personalen upplever att få ett strukturerat sätt att bedöma akut sjuka gravida.

### 4) HPV infektion och graviditetutfall

Infektion med humant papilloma-virus (HPV) kan leda till cellförändringar på livmodertappen och utvecklas hos vissa kvinnor vidare till cervixcancer. Allvarliga cellförändringar behandlas därför med konisering. Sambandet

mellan konisering och förtidsbörd är känt sedan länge. Fler och fler studier visar dock på att HPV infektionen i sig, benägenheten att inte kunna läka ut infektionen och/eller cellförändringarna utan operativ behandling kan påverka risken att föda för tidigt. I ett doktorandprojekt baserat på två kliniska studier och våra svenska hälsoregister kartlägger vi sambandet mellan HPV infektion/cellförändringar och förtidsbörd.

## 5) CDC4G studien

CDC4G studien (Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Sweden, [www.cdc4g.se](http://www.cdc4g.se)) är en randomiserad nationell multicenter-studie för utvärdering av Socialstyrelsens nya rekommenderade diagnoskriterier för graviditetsdiabetes. Det förväntade resultatet är en signifikant minskning av andelen stora barn (LGA) och komplikationer relaterade till detta under förlossning och BB-tiden. Inkluderingen skedde under 2018 och nu pågår sammanställning av datan. Under ledning från Göteborg genomförs två substudier till CDC4G som ska ta reda på hur kvinnan upplever att få diagnosen graviditetsdiabetes samt att få information om graviditetsdiabetes och dess behandling i form av gruppundervisning.

## 6) PregDem studien

([www.pregdem.se](http://www.pregdem.se))

I ett tvärvetenskapligt projekt studeras graviditetens effekter på den politiska uppfattningen. Att bli gravid är omvälvande, men det saknas kunskaper om hur denna livsomställning påverkar föräldrarnas politiska uppfattning och relation till samhället. Projektet genomförs med hjälp av en redan etablerad panel, Medborgarpanelen vid SOM- institutet, som består av 60 000 svenska medborgare. Kvinnor och deras partners rekryteras till "graviditetspanelen" i samband med tidig ultraljudsundersökning på kvinnokliniken Su/ÖS. Skillnader mellan olika länder ska undersökas i samarbete med forskare i Kanada, Irland, Danmark och Finland ([www.pregdem.se](http://www.pregdem.se))

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade artiklar

1. Wiik J, Nilsson S, Karrberg C, Strander B, Jacobsson B, Sengpiel V: Associations of treated and 1. Akerstrom, M., et al., Working conditions for hospital-based maternity and neonatal health care workers during extraordinary situations - A pre-/post COVID-19 pandemic analysis and lessons learned. *Sex Reprod Healthc*, 2022. 33: p. 100755.
2. Alkmark, M., et al., Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: A cost-effectiveness analysis. *BJOG*, 2022. 129(13): p. 2157-2165.
3. He, W., et al., Pregnancy Outcomes in Women With a Prior Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 Diagnosis : A Nationwide Population-Based Cohort Study With Sibling Comparison Design. *Ann Intern Med*, 2022. 175(2): p. 210-218.
4. Kacerovsky, M., et al., Cervical excisional treatment increases the risk of intraamniotic infection in subsequent pregnancy complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2022 Dec 31:S0002-9378(22)02602-3.
5. Linden, K., et al., Being in the shadow of the unknown - Swedish women's lived experiences of pregnancy during the COVID-19 pandemic, a phenomenological study. *Women Birth*, 2022. 35(5): p. 440-446.
6. Sengpiel, V., et al., Confirmed reinfection with SARS-CoV-2 during a pregnancy: A case report. *Clin Case Rep*, 2022. 10(2): p. e05400.
7. Stephansson, O., et al., SARS-CoV-2 and pregnancy outcomes under universal and non-universal testing in Sweden: register-based nationwide cohort study. *BJOG*, 2022. 129(2): p. 282-290.
8. Wadell, M., et al., Challenges imposed by the COVID-19 pandemic on the Obstetrics and Gynecology residency program: a mixed-methods Swedish survey in the COPE Staff cohort study. *BMC Med Educ*, 2022. 22(1): p. 602.
9. Wiik, J., et al., Associations between cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy, previous excisional treatment, cone-length and preterm delivery: a register-based study from western Sweden. *BMC Med*, 2022. 20(1): p. 61.

10. Zaigham, M., et al., Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. BJOG, 2022. 129(8): p. 1361-1374.
11. Zaigham, M., et al., Large gaps in the quality of healthcare experienced by Swedish mothers during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study based on WHO standards. Women Birth, 2022 Nov;35(6):619-627.
12. Zheng, L.R., et al., Expectant parents' emotions evoked by pregnancy: A longitudinal dyadic analysis of couples in the Swedish Pregnancy Panel. Soc Sci Med, 2022. 312: p. 115362.

#### *Pågående doktorandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

1. Johanna Wiik. HPV infection and Preterm Delivery. Disputation 220506.
2. Linnéa Lindroos. Obstetric triage.
3. Mahsa Nordqvist. Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
4. Lisa Berglin. SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcomes, immune response and birth experience
5. Maria Revelj. Venous thromboembolism in obstetric patients, with special focus on COVID-19 related thromboembolism

##### *Bihandledare*

1. Lilja Thorgeirsdóttir. Kognition, upplevelser och självskattad hälsa hos kvinnor med preklampsi under graviditeten, efter förlossningen och upp till ett år efter förlossningen.
2. Heléne Sangskär. Outpatient induction- safety, outcome and experience.
3. Patricia Nyeboe. Pregnancy related infections and future health in mother and child.
4. Pia Vikner. Telemonitoring in antenatal care in pregnant women with diabetes and consequences of being diagnosed with gestational diabetes on self-efficacy, sense of coherence, childbirth experience and breastfeeding self-efficacy.
5. Gustaf Biasoletto. Maternal physical activity type and intensity before and during pregnancy and the effect on pregnancy complications and child outcomes.



### 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 Westström  
Göran Wennergren  
Mikael Svensson  
Nils-Gunnar Pehrsson  
Mattias Molin

### Finansiering

ALF  
FoU Västra Götaland  
Health Technology  
Assessment (HTA)  
Stiftelsen Mary von  
Sydows, född Wijk,  
donationsfond  
Stiftelsen Handlanden  
Hjalmar Svenssons  
forskningsfond

## Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42

### *Svensk sammanfattning*

**Bakgrund:** En överburen graviditet definieras enligt WHO som en graviditetslängd mer än eller lika med 42 fullgångna veckor räknat från sista menstruationens första dag. Förekomsten av överburenhet varierar mellan 5-10 procent. En överburen graviditet medför ökade risker för kvinnan och barnet. I flera länder, även i Skandinavien, har man 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.

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.

**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 veckor (v) till igångsättning samma eller nästa dag eller att vänta och sättas igång vid 42 v om de inte hade fött dessförinnan.

**Resultat:** Studien planerade 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 (kombinerat mått av perinatal död och neonatal morbiditet) mellan grupperna, 2.4% (33/1381) respektive 2.2% (31/1379) (Relativ Risk [RR] 1.06; 95% konfidens intervall [KI] 0.65-1.73,  $p=0.90$ ). Andelen barn som behövde inläggning på neonatalavdelning och andelen med behandlingskrävande gulsot var högre i 42 v gruppen. Andelen kejsarsnitt (10.4% mot 10.7%,  $p=0.79$ ) och allvarlig maternell morbiditet skiljde sig inte åt mellan grupperna. 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.

Under 2020 utförde vi en systematisk översikt av litteraturen med en analys

av individdata avseende vår huvudsakliga frågeställning, induktion av förlossning vid 41 eller 42 veckor. Tre randomiserade studier med denna frågeställning fanns publicerade och två bidrog med forskningsdata på individnivå, totalt 4 561 kvinnor med data på individnivå. Vi fann en statistiskt säkerställd lägre andel av kombinationen döda och sjuka barn i gruppen som sattes igång vid 41 veckor jämfört med 42 veckor och detta gällde framför allt förstföderskor (0.4% [10/2,281] versus 1.0% [23/2,280]; RR 0.43 [95% KI 0.21 to 0.91],  $p=0.027$ , risk differens  $-57/10,000$  [95% KI  $-106/10,000$  to  $-8/10,000$ ]). Antalet “number needed to treat” (NNT) var 175 (95% KI 94 to 1,267). Vi såg även en statistiskt säkerställd skillnad avseende en lägre andel döda barn och barn i behov av neonatal vård fyra dagar eller längre. Andelen kejsarsnittsförlossningar, stora blödningar eller stora bristningar hos mamman skiljde sig inte mellan grupperna. Färre kvinnor utvecklade preeklampsi i gruppen som sattes igång vid 41 veckor.

Kvinnan upplevelse av förlossningen har utvärderats. Det var ingen skillnad avseende förlossningsupplevelsen vid induktion vid 41 veckor jämfört med induktion vid 42 veckor. Samtliga kvinnor rapporterade en generellt god förlossningsupplevelse.

Med data från SWEPIs har vi undersökt de hälsoekonomiska aspekterna av att ändra handläggningen till igångsättning vid 41 fulla veckor jämfört med att vänta till 42 veckor. Den totala kostnaden (kostnad för öppenvård, förlossningsvård och eventuell neonatalvård) skiljde sig inte signifikant mellan grupperna. I gruppen som inducerades vid 41 veckor var hälsovinsten större, än i gruppen som inducerades vid 42 veckor, på grund av färre perinatale dödsfall. Kostnaden för ett vunnet kvalitetslevnadsår (QALY) vid igångsättning vid 41 veckor var 6 170 kr, vilket är avsevärt lägre än vad Socialstyrelsen anser vara en hög kostnad och därmed en begränsning för införandet av metoden. Socialstyrelsens gräns för hög kostnad är ca 500 000 kr/QALY.

Vår slutsats var att gravida kvinnor som når 41 veckor bör kunna erbjudas igångsättning av förlossningen. Efter publikationen av SWEPIs har man inom Nationellt programområde (NPO) för kvinnosjukdomar och förlossning utarbetat nya riktlinjer för handläggning i graviditetsvecka 41 som publicerats hösten 2021. Riktlinjerna innebär att alla gravida skall erbjudas muntlig och skriftlig information i graviditetsvecka 41 och att alla skall kunna erbjudas induktion i början på vecka 41.

Vi planerar nu att i en populationsbaserad registerstudie undersöka effekterna av de nya riktlinjerna, dvs induktionsfrekvens, neonatal utfall inkluderande intrauterin fosterdöd och perinatal död samt maternellt utfall såsom kejsarsnittsfrekvens i graviditetsvecka 41 eller senare i Sverige.

### *English summary*

**Background:** Neonatal mortality and morbidity, as well as maternal morbidity increase when the pregnancy lasts more than 40 weeks, and the risks increase further as the pregnancy advances. There is uncertainty about the obstetric management of late term pregnancies. Induction of labour at 41 weeks compared with expectant management and induction of labour at 42 weeks may improve neonatal and maternal outcomes. **Methods:** A multicentre, randomized controlled trial was performed at 14 hospitals in Sweden. Low risk women with an uncomplicated singleton pregnancy were randomised (1:1) by the Swedish Pregnancy Register to induction of labour at 41 weeks (early induction group), or to expectant management until induction of labour at 42 weeks (expectant management group). Primary analysis was by intention to treat. This trial, the SWEdish Post-term Induction Study (SWEPIs) was registered in Current Controlled Trials, ISRCTN261136529.

**Results:** The study was stopped early owing to a significantly higher rate of perinatal mortality in the expectant management group. There was no difference in the composite primary perinatal outcome between the induction group 2.4% (33/1381) and expectant management group 2.2% (31/1379) (Relative Risk [RR] 1.06; 95% confidence interval [CI] 0.65 to 1.73),  $p=0.90$ ). There were no perinatal deaths in the induction group and six perinatal deaths (five stillbirths and one early neonatal death) in the expectant management group ( $p=0.03$ ). The proportion of caesarean delivery, instrumental vaginal delivery or any major maternal morbidity did not differ between the groups.

In a systematic review and an individual patient data meta-analysis we included three randomized studies comparing induction at 41 weeks and expectant management and induction at 42 weeks, all published since the year 2000: SWEPIs, covering 2,760 women; a Dutch INDEX study (INDuction or Expectant management) of 1,801 women; and a Turkish study of 600 women. The Swedish and Dutch studies were able to contribute findings at individual level, and the Turkish study was also included in the aggregate appraisal of perinatal death and the proportion of cesarean deliveries.



All women had reached 41 weeks, were healthy and expecting one baby when they participated in the respective trials. In terms of the combination of severe perinatal morbidity and death, 10 (0.4%) were affected in the group induced at 41 weeks and 23 (1.0%) in the 42 week group. The difference between the groups was statistically significant (RR 0.43 [95% CI 0.21 to 0.91], p-value 0.027). There was no difference in the women's state of health after birth between the groups. The proportions of cesarean sections and of instrumental births were also comparable.

We assessed the childbirth experience and found no differences between induction of labour at 41 weeks or expectant management and induction of labour at 42 weeks. The women's overall ratings of their childbirth experiences were high.

We performed a cost-effectiveness analysis alongside SWEPIs. Primary outcome was costs per gained quality adjusted life year (QALY). The incremental cost-effectiveness ratio for induction of labor compared with expectant management was €623 per QALY which is well below the recommended threshold for being cost-effective.

We concluded that induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks has medical benefits and is cost-effective.

After the publication of SWEPIs new Swedish national guidelines for management of late term pregnancies were published in 2021. These included that all pregnant women whose pregnancies last 41 weeks should be informed about the advantages and disadvantages of induction, and those who then want to be induced should be offered this option.

We expect that these new guidelines will increase the rate of induction of labour at 41 weeks. We plan to do a population-based register study in Sweden with follow up of these new guidelines concerning the rate of induction of labour, perinatal mortality, neonatal and maternal mortality.

## Vetenskaplig rapport

### *Publicerade artiklar*

1. Wennerholm UB, Ginström Ernstad E, Bergh C. Hur går det för IVF-barnen och vilka är riskerna för mödrarna? [Health and risk among children conceived after IVF and their mothers]. *Lakartidningen*. 2022 Dec 12;119:22054. Swedish. PMID:36510633.
2. Sargisian N, Lannering B, Petzold M, Opdahl S, Gissler M, Wennerholm UB, et al. Cancer in children born after frozen-thawed embryo transfer: A cohort study. *PLoS Med*. 2022 Sep 1;19(9):e1004078.
3. Wikström T, Abrahamsson S, Bengtsson-Palme J, Ek J, Wennerholm UB, Jacobsson B, et al. Microbial and human transcriptome in vaginal fluid at midgestation: Association with spontaneous preterm delivery. *Clin Transl Med*. 2022 Sep;12(9):e1023.
4. Rönö K, Rissanen E, Bergh C, Wennerholm UB, Opdahl S, Romundstad LB, et al. Theneurodevelopmental morbidity of children born after assisted reproductive technology: a Nordic register study from the Committee of Nordic Assisted Reproductive Technology and Safety group. *Fertil Steril*. 2022 May;117(5):1026-1037
5. Sandvei MS, Pinborg A, Gissler M, Bergh C, Romundstad LB, Wennerholm UB, et al. Risk of ovarian cancer in women who give birth after assisted reproductive technology (ART)-registry-based Nordic cohort study with follow-up from first pregnancy. *Br J Cancer*. 2022 Dec 22.
6. Stål I, Wennerholm UB, Nordstrom L, Ladfors L, Wiberg-Itzel E. Fetal scalp blood sampling during second stage of labor - analyzing lactate or pH? A secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Mar;35(6):1100-1107.
7. Alkmark M, Wennerholm UB, Saltvedt S, Bergh C, Carlsson Y, Elden H, et al. Induction of labour at 41 weeks of gestation versus expectant management and induction of labour at 42 weeks of gestation: A cost-effectiveness analysis. *BJOG*. 2022 Dec;129(13):2157-2165.
8. Klemetti R, Perry B, Henningsen AKA, Spangmose AL, Wennerholm UB, et al. Puberty disorders among ART-conceived singletons: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2022 Sep 30;37(10):2402-2411.
9. Wikström T, Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB, et al. Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Jun;59(6):778-792.



### Huvudman

Hanna Hebelka  
hanna.hebelka@vgregion.se

### Medarbetare

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

### Finansiering

ALF  
Frimurare  
Barnhusdirektionen  
Stiftelsen Samariten  
Jerringfonden  
Åke Wibergs Stiftelse

### Validation of Elastography (ultrasound & MRI) for detailed, non-invasive, tissue characterization of the liver in paediatric population

#### *Sammanfattning på svenska*

Behovet av att karaktärisera levern hos barn med leversjukdom har ökat i takt med att nya behandlingar utvecklas och att vissa sjukdomar ökar hos barn (tex fettinlagringssjukdomar), där invasiv biopsi idag är gold standard. Hos barn, som sövs vid biopsi, tillkommer sövningsrelaterade problem. Med elastografi (ultraljud/MR) kan leverfibros estimeras icke-invasivt genom att mäta leverstelheten. Det är en väletablerad teknik för att värdera leverfibros hos vuxna, dock ej hos barn. För att validera elastografi på barn, och för att kunna implementera tekniken i klinisk rutin, behövs storskaliga prospektiva studier.

Syftet är att validera elastografi (ultraljud och MR) för icke-invasiv leverkaraktärisering hos barn med leversjukdom, fastställa gränsvärden för fibros och att utvärdera om elastografi kan fenotypa (fibros/inflammation/steatos) leversjukdom hos barn. Målet är att implementera elastografi i klinisk rutin och minska de invasiva biopsierna, och därmed också den biopsi-associerade sövningen, som behövs hos barn idag.

Prospektivt, över 5 år, inkluderas leversjuka barn i behov av biopsi (400 barn/50 kontroller). Med ultraljud elastografi erhålles mått som speglar fibros, inflammation och steatos, direkt följt av biopsi i samma område. Elastografimått jämförs med histologi, serologi, ålder och typ av leversjukdom. På en delpopulation kommer dessutom både regionala (ultraljud) och globala (MRI) elastografimått att utföras och jämföras. Om tillförlitliga gränsvärden för fibros kan erhållas med elastografi kan leverfibros diagnostieras/monitoreras utan biopsi. Om vävnadskaraktäriseringen ytterligare kan förbättras genom att lägga till flera bildbaserade biomarkörer, vilket speglar även steatos och inflammation, är det möjligt att fenotypa sjukdom och därigenom förbättra diagnostik och individualisera behandling utan biopsi. Nyttopotentialen av detta projekt är därför stor, både för individen som socioekonomiskt.

#### Summary

The goal is to implement the image-based elastography technology in clinical routine for improved diagnostics and surveillance of liver disease in children, to reduce the need of invasive biopsies that require anaesthesia in children. The aim is to validate elastography (ultrasound and MRI) for non-invasive liver characterization in children, establish cut-off values for fibrosis and to evaluate if elastography can distinguish disease (fibrosis/inflammation/steatosis) by including novel biomarkers.

Prospectively, over 5 years, children with liver disease where biopsy is indicated are consecutively included (400 children/50 controls). With ultrasound elastography the stiffness, viscosity and attenuation of the liver is measured (reflecting fibrosis/inflammation/steatosis), followed by a biopsy. Elastography measures are compared to histology, serological markers, age,

sex and type of liver disease. On a sub-sample, both regional (ultrasound) and global (MRI) elastography measures are also compared and related to histology and serological markers.

If cut-off values for fibrosis can be obtained with elastography, liver fibrosis can be monitored without biopsy. If tissue characterization could be further improved by adding multiple image-based biomarkers it is possible to phenotype liver disease, and thereby improve diagnostics and individualize treatment, without invasive biopsies. Hence, this project has great potential to be beneficial for both the individual and socioeconomically

## **Vetenskaplig rapport**

### *Publicerade artiklar*

1. Waldenberg C, Eriksson S, Brisby H, Hebelka H, Lagerstrand KM. Detection of Imperceptible Intervertebral Disc Fissures in Conventional MRI-An AI Strategy for Improved Diagnostics. *J Clin Med.* 2022 Dec 20;12(1):11.
2. Johansson F, Sirat Z, Hebelka H, Brisby H, Nordström F, Lagerstrand K. Non-Invasive Evaluation of Intradiscal Deformation during Axial Loading of the Spine Using Deformation-Field Magnetic Resonance Imaging: A Potential Tool for Micro-Instability Measurements. *J Clin Med.* 2022 Aug 10;11(16):4665
3. Hebelka H, Brisby H, Erkmar A, Lagerstrand K. Loading of the Spine in Low Back Pain Patients Does Not Induce MRI Changes in Modic Lesions: A Prospective Clinical Study. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jul 28;12(8):1815.
4. Witwit WA, Hebelka H, Swärd Aminoff A, Abrahamson J, Todd C, Baranto A. No Significant Change in MRI Abnormalities or Back Pain Prevalence in the Thoraco-Lumbar Spine of Young Elite Skiers Over a 2-Year Follow-Up. *Open Access J Sports Med.* 2022 Aug 18;13:69-76.
5. Cetinic I, de Lange C, Simrén Y, Ekvall N, Östling M, Stén L, Boström H, Lagerstrand K, Hebelka H. Ultrasound Shear Wave Elastography, Shear Wave Dispersion and Attenuation Imaging of Pediatric Liver Disease with Histological Correlation. *Children (Basel).* 2022 May 9;9(5):692.
6. Hebelka H, Rydberg N, Hutchins J, Lagerstrand K, Brisby H. Axial Loading during MRI Induces Lumbar Foraminal Area Changes and Has the Potential to Improve Diagnostics of Nerve Root Compromise. *J Clin Med.* 2022 Apr 11;11(8):2122
7. Lagerstrand K, Hebelka H, Brisby H. Correction to: Identification of potentially painful disc fissures in magnetic resonance images using machine learning modelling. *Eur Spine J.* 2022 Sep;31(9):2455.
8. Lagerstrand K, Hebelka H, Brisby H. Identification of potentially painful disc fissures in magnetic resonance images using machine-learning modelling. *Eur Spine J.* 2022 Aug;31(8):1992-1999.
9. Hutchins J, Hebelka H, Lagerstrand K, Brisby H. A systematic review of validated classification systems for cervical and lumbar spinal foraminal stenosis based on magnetic resonance imaging. *Eur Spine J.* 2022 Jun;31(6):1358-1369
10. Sharma A, Lagerstrand K, Brisby H, Hebelka H. Interpretation of Morphological Details of Nondegenerated Lumbar Intervertebral Discs on Magnetic Resonance Imaging: Insights From a Comparison Between Computed Tomography Discograms and Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2022 May-Jun 01;46(3):487-491.
11. Hebelka H, Khalil M, Brisby H, Lagerstrand K. Lumbar vertebral T2-relaxation time investigated with T2-mapping at multiple time points in a day demonstrate large individual variations. *Diagn Interv Radiol.* 2022 Jan;28(1):92-97.
12. Johansson J, Lagerstrand K, Ivarsson L, Svensson PA, Hebelka H, Maier SE. Brain diffusion MRI with multiplexed sensitivity encoding for reduced distortion in a pediatric patient population. *Magn Reson Imaging.* 2022 Apr;87:97-103.
13. Eriksson S, Waldenberg C, Torén L, Grimby-Ekman A, Brisby H, Hebelka H, Lagerstrand K. Texture Analysis of Magnetic Resonance Images Enables Phenotyping of Potentially Painful Annular Fissures. *Spine (Phila Pa 1976).* 2022 Mar 1;47(5):430-437.

### *Pågående doktorandprojekt*

Ivan Cetinic. Elastografi för detaljerad vävnadskarakteristik av lever på pediatrik population.

### Huvudman

Charlotte de Lange  
charlotte.de.lange@vgregion.se

### Medarbetare

Frida Dangardt  
Kerstin Lagerstrand  
Anna Nyström  
Hanna Hebelka  
Yvonne Simrén  
Staffan Gustavsson  
Jan Sunnegårdh Britt-Marie Ekman- Joelsson  
Håkan Wåhlander  
Annika Öhman Mats Synnergren  
Caroline Berntsson  
Åse A. Johnsson

### Finansiering

ALF  
Frimurare  
Barnhusdirektionen

### Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease - Improving the assessment, monitoring and prediction in children

#### *Sammandrag*

Barn med medfödda hjärtfel behöver livslång uppföljning. Flera operationer är ofta nödvändiga där optimal tidpunkt för intervention och behandling är osäker. I detta projektet ska barn med hjärtklaffsjukdom undersökas före/ efter behandling med nya magnetkamera metoder baserat på artificiell intelligens.

-Det kan förbättra kartläggningen av hjärtats funktion och eventuella komplikationer för att bättre förutse rätt tidpunkt för behandling.

#### *Summary*

#### *Background*

An increasing number of children with complex congenital heart disease (CHD) are today treated and survive into adulthood. They need a lifelong surveillance for cardiovascular complications and an individualized treatment.

In pediatric aortic and pulmonary valve disease, the long-term complications are related to valvular dysfunction with myocardial fibrosis and ventricular dysfunction as a result of longstanding volume or pressure overload. Many patients will need surgery or interventional treatment already in childhood, where the optimal timing of the intervention in different CHD is crucial, as early treatment may prevent irreversible injury to the heart. Moreover, to enable detection of recurrent or new problems early, a long-term diagnostic follow-up is needed where cardiovascular magnetic resonance (CMR) has become important for a serial reproducible assessment of morphology, function. In addition, advanced methods for flow and tissue characterization have recently been developed. Still the clinical decision of the perfect timepoint and type of treatment of a child, may be difficult in many cases, and better measures are needed.

This project will investigate children with aortic and pulmonary valve disease treated or untreated longitudinally using established CMR measures. Additional newly developed, promising, highly refined and clinically applicable quantitative imaging biomarkers, based on artificial intelligence will be used as compared to the conventional CMR estimates. We aim to evaluate risk stratification and investigate the hemodynamic and morphological changes before and after interventional or surgical treatment at short and long term.

#### *Clinical importance*

If the new refined CMR biomarkers can bring out improved disease characterization, they may reveal feasible in assisting the clinical decision

making to optimize timing of intervention and predicting long term complications. This could hereby contribute to individualize the treatment and improve health in children with CHD. The study may lead to improved patient care and use of socio-economical resources.

### **Vetenskaplig rapport**

#### *Publicerade artiklar*

1. Cetinic I, de Lange C, Simrén Y, Ekvall N, Östling M, Stén L, Boström H, Hebelka H, et al. Ultrasound Shear Wave Elastography, Shear Wave Dispersion and Attenuation Imaging of Pediatric Liver Disease with Histological Correlation. *Children (Basel)* 2022;9(692):1-12

#### *Pågående doktortandprojekt*

##### *Huvudhandledare*

Anna Nyström. Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease-Improving the assessment, monitoring and prediction in children.

### Kontakt

[www.sahlgrenska.se/  
provningenshet-barn](http://www.sahlgrenska.se/provningsenhet-barn)

### Prövningsenhet barn

Prövningsenhet barn (Pediatric Clinical Research Center (PCRC) - en klinisk prövningsenhet för barn och ungdomar) etablerade sin verksamhet 2015 på Drottning Silvias barnsjukhus. Enheten var landets första kliniska prövningsenhet som inriktar sig att stödja hela spektra av subspecialiteter inom till exempel barnmedicin, barnneurologi, barnonkologi mm. Enheten består idag av ett multiprofessionellt team på 15 anställda med blandad bakgrund enhetschef, medicinskt ansvarig läkare och 12 forskningsledare/koordinatorer/assistenter. All personal är ICH-GCP utbildade och har olika bakgrund samt specialiteter och tillsammans finns stor erfarenhet av kliniska prövningar och barnsjukvård.

Sjukvården är idag hårt belastad och det är inte möjligt att genomföra pediatrika kliniska studier utan särskilt avsatta resurser.

Prövningsenhet barn är en professionell resurs och infrastruktur för pediatrik klinisk forskning vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Enheten har ett stadigt ökande antal studieförfrågningar och pågående studier inom ett brett spektrum av pediatrika specialiteter/subspecialiteter.

Enheten erbjuder support under hela studieprocessen: från idé, planering, ansökan, genomförande till avslut, publicering och arkivering. Enheten kan ge forskningsrådgivning tidigt i projektet, och genom nationella och internationella nätverk har vi också kontakt med expertis inom området.

Enheten kan hjälpa till med enstaka delar av projektet eller vara med genom hela studieprocessen.

Idag bedriver enheten runt 65 studier fördelat på företagssponsrade läkemedelsstudier, prövariniterade läkemedelsstudier,

blodprovtagningsstudier och registrering i kvalitetsregister. PCRC anordnar varje år Sveriges enda Pediatrikt inriktade GCP utbildning som är mycket uppskattad.





- ALF** (15, 21, 25, 29, 33, 37, 39, 51, 55, 59, 63, 67, 77, 81, 85, 95, 99, 101, 111, 115, 119, 121, 123, 125, 127, 135, 141, 143, 149, 151, 155, 157, 165, 169, 173, 177, 181, 187, 191, 195, 197)
- AnnMari och Per Ahlqvists Stiftelse** (125, 127, 139, 141, 149)
- Astma Allergiförbundet** (47)
- Barncancerfonden** (33, 37, 41, 43, 55)
- Barndiabetesfonden** (51, 99, 105, 121)
- Bayer AB** (179)
- Bertil och Berit Adströms forskningsstiftelse** (93)
- Brottsoffermyndigheten** (145)
- Cancerfonden** (165, 157, 169)
- CSL Behring AB** (179)
- Diabetesfonden** (105)
- Drottning Silvias Jubileumsfond** (67, 73)
- Elin & Carl Linders Fond** (67)
- EU-Horizon 2020** (177)
- Formas** (187)
- Forte** (47, 187, 145)
- FoU Angereds närsjukhus Sjukhusen i Väster** (139)
- FoU Västra Götaland** (21, 29, 33, 47, 63, 85, 89, 93, 95, 99, 101, 105, 123, 119, 139, 143, 161, 165, 169, 173, 179, 187, 191)
- Frimurare Barnhusdirektionen** (77, 85, 93, 177, 195, 197)
- Fru Mary von Sydow donationsfond** (67)
- Futurum** (85)
- Föreningen Margarethahemmet** (139, 143, 141, 147)
- Göteborgs Läkaresällskap** (15, 25, 67, 85, 93, 95, 99, 105, 155, 161, 169, 173, 177, 179)
- Health Technology Assessment (HTA)** (191)
- Hjärnfonden** (177, 173)
- Hjärt- Lungfonden** (25, 39, 47, 55, 59, 63, 123)
- Hjärtebarnsfonden** (47, 51, 63, 91)
- HKH Kronprinsessan Lovisas förening för barnasjukvård** (67, 73)
- Högskolan Väst** (91)
- Inga-Britt och Arne Lundbergs forskningsstiftelse** (85, 99, 95)
- Inger Hultman med fleras fond** (105)
- Innovationsfonden VGR** (109)
- Insamlingsstiftelsen för muskeldystrofi-forskning** (149)
- International Starting Grant** (37)
- Jane och Dan Olssons Stiftelse för Vetenskapliga ändamål** (63, 155, 165, 173)
- Jeanssons stiftelser** (173)
- Jerringfonden** (67, 73, 195)
- Juntendo University School of Medicine** (177)
- Knut & Alice Wallenbergs Stiftelse** (155)
- Kraftstaden** (91)
- Kristina Stenborgs Stiftelse** (67)
- Kurt och Ingrid Dahréns stiftelse** (125)
- Lena Wäpplings Stiftelse** (165)
- Lilla Barnets Fond** (21, 177)
- Linnéa & Josef Carlssons Stiftelse** (67, 143, 141, 147)
- Majblommans forskningsbidrag** (145, 67)
- Marianne & Marcus Wallenbergs Stiftelse** (99)
- Mary Béves Stiftelse för Barncancerforskning** (43)
- Mats Klebergs Stiftelse** (63)
- Muskelfonden** (149)
- Märta Lundqvist Stiftelse** (173)
- Märtha och Gustaf Ågrens Stiftelse** (139)
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)** (161)
- National Institutes of Health (NIH)** (161, 181)
- NordForsk** (151)
- Norges Forskningsråd** (181)
- Norrbacka Eugeniastiftelsen** (67, 143)
- Octapharma Nordic AB** (179)
- Odd Fellow** (55, 105)
- PIOs forskningsfond** (99)
- RBUs forskningsstiftelse** (67)
- Reumatikerförbundet** (99)
- Sahlgrenska Academy** (37)
- Sjöbergstiftelsen** (169)
- South Africa - Sweden University Forum**

## Finansiärer

- (91)
- Stiftelsen Allmänna Barnhuset** (145)
- Stiftelsen Assar Gabrielssons Fond** (37, 169)
- Stiftelsen Astma- & Allergiförbundets Forskningsfond** (123)
- Stiftelsen Axel Tielmans Minnesfond** (73)
- Stiftelsen Barnhusdirektionen i Frimurarsamhället i Göteborg** (99)
- Stiftelsen Bo-Göran Bremerts Minne** (149)
- Stiftelsen Cancera** (157,169)
- Stiftelsen Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus forskningsfond** (15, 21, 25, 63, 73, 93, 95, 99, 105, 127, 141, 145, 147, 121)
- Stiftelsen Elsa och Gustav Lindhs fond** (179)
- Stiftelsen Frimurare Barnhuset i Stockholm** (111)
- Stiftelsen för njursjuka** (93)
- Stiftelsen Gunvor och Ivan Svenssons stiftelse till minne av deras son Ivan** (37)
- Stiftelsen Handlanden Hjalmar Svenssons forskningsfond** (151, 155, 157, 161, 191)
- Stiftelsen Mary von Sydows, född Wijk, donationsfond** (121, 177, 187, 191)
- Stiftelsen Olle Engkvist Byggmästare** (177)
- Stiftelsen Petter Silfverskiölds Minnesfond** (73, 85, 143, 67)
- Stiftelsen Professor Lars- Erik Gelins Minnesfond** (63, 93)
- Stiftelsen Samariten** (21, 111, 195)
- Stiftelsen Sigurd och Elsa Goljes Minne** (177, 179, 187)
- Stiftelsen Sunnerdahls Handikappfond** (143)
- Stiftelsen Sällsyntafonden** (149)
- Stiftelsen Wilhelm och Martina Lundgrens Vetenskapsfond** (67, 77, 177, 179, 187)
- STINT** (173)
- Svenska diabetesstiftelsen** (51, 105)
- Svenska folkfonden** (127)
- Svenska Läkaresällskapet** (21, 37, 51, 115, 161, 173)
- Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning** (37, 99, 115, 173)
- Sweden University Forum** (91)
- Sällskapet Barnavård** (111)
- Triolab AB** (179)
- Vera och Hans Albrechtsons Stiftelse** (85)
- Vetenskapsrådet** (15, 21, 29, 39, 47, 99, 111, 115, 135, 155, 173, 177, 181, 187)
- Vinnova** (95,105)
- Wallenberg Centre for Molecular and Translational Medicine** (37)
- Åhlén stiftelsen** (177)

## Medarbetare

A. Johnsson, Åse (197)  
Abersek, Nina (181)  
Abrahamsson, Katarina (33)  
Abrahamsson, Jonas (43)  
Abrahamsson, Kate (73, 77)  
Acuna Mora, Mariela (47)  
Adams Waldorf, Kristina (181)  
Adlerberth, Ingegerd (21)  
Adolfsson, Peter (105)  
Ahlin, Jenny (89)  
Akouri, Randa (155)  
Al Mukhtar, Jwan (161)  
Alberg, Lars (149)  
Albertsson Wikland, Kerstin (21, 85)  
Albertsson, Per (157)  
Albertsson-Wikland, Kerstin (121)  
Alfonzo, Emilia (157)  
Alkmark, Mårten (177)  
Allén, Maria (55)  
Allvin, Kerstin (85)  
Alm, Bernt (123)  
Almqvist-Tangen, Gerd (95)  
AlSayed, Alzahraa (29)  
Anderson-Gäre, Boel (101)  
Andersson, Malin (25)  
Andersson, Marie (67)  
Andersson, Björn (81)  
Andersson, Göran (121)  
Andersson, Malin (173)  
Andiné, Peter (39)  
Andreasson, Lotta (67)  
Ankarberg-Lindgren, Carina (81, 95)  
Ankardal, Maud (161)  
Arvidsson, Daniel (63)  
Ascher, Henry (139)  
Askjung, Berit (143)  
Atkinson, Mark (105)  
Axberg, Ulf (145)

Bacelis, Jonas (181)  
Bandstein, Sara (155)  
Barman, Malin (29, 181)  
Barrenäs, Marie-Louise (81)  
Bay, Annika (91)  
Bemark, Mats (33, 43)  
Bensing, Sophie (111)  
Berg, Stefan (101)  
Bergdahl, Ebba (51, 105)  
Bergh, Christina (41, 165 191)  
Berghammer, Malin (109)

Berglin, Lisa (187)  
Berglund, Martin (99)  
Bergman, Lina (25)  
Bergman, Gunnar (59)  
Bergman, Lina (187)  
Bergsten, Peter (95)  
Bergström, Göran (39)  
Bernson, Elin (169)  
Berntsson, Lillemor (101)  
Berntsson, Caroline (197)  
Biasoletto, Gustaf (181)  
Bjurulf, Björn (141, 147)  
Björgvinsdottir, Adalbjörg (179)  
Björk, Anna (95)  
Björklund, Erik (25)  
Björkman, Kristoffer (127)  
Blennow, Kaj (173)  
Blomqvist, Lennart (165, 179)  
Bokström, Hans (155)  
Bontell, Thomas (41)  
Borg, Helena (77)  
Boström, Petra (147)  
Boström, Håkan (195)  
Boustedt, Katarina (95)  
Bramsved, Rebecka (39)  
Brandström, Per (51, 77)  
Bratt, Eva-Lena (63)  
Brink, Eva (91)  
Brismar Wendel, Sophia (191)  
Broberg, Anders (145)  
Brorsson, Anna-Lena (47)  
Bräutigam, Matilda (67, 73)  
Bucher, Valentina (173)  
Bullinger, Monika (73)  
Buratti, Sandra (63)  
Burström, Åsa (47, 91)  
Bygdell, Maria (39)  
Bäckstrand, Jakob (77)  
Böhmer, Jens (63)  
Börjesson, Mats (51, 63)

Campbell, Jennifer (165)  
Carén, Helena (41)  
Carlberg, Niclas (173, 179)  
Carlsson, Annelie (105)  
Carlsson, Therese (169)  
Carlsson, Ylva (177)  
Céлинд, Jimmy (39)  
Cetinic, Ivan (195)  
Chaplin, John (29, 91)

## Medarbetare

**Chaudry, Malhia** (169)  
**Chawinga, Emma** (145)  
**Claudia Mateoiu, Constantina** (169)  
**Cluver, Catherine** (173)  
**Cobo, Teresa** (181)  
**Collins, Elin** (165)

**Dahlberg, Anja** (143)  
**Dahlgren, Jovanna** (85, 121, 141)  
**Dahm-Kähler, Pernilla** (155)  
**Dalén, Magnus** (63)  
**Dangardt, Frida** (21, 39, 55, 63, 93, 105, 195)  
**Dangel, Joanna** (59)  
**Darelius, Anna** (165, 169)  
**Darin, Niklas** (141, 147)  
**de Lange, Charlotte** (195)  
**de Miguel, Lucía** (155)  
**DeLange, Charlotte** (51)  
**Dellenmark-Blom, Michaela** (67, 77)  
**Dellenmark-Blom, Maria** (95)  
**Dingemann, Jens** (73)  
**Dingemann, Carmen** (73)

**E Chaplin, John** (73)  
**Eide Swolin, Diana** (105)  
**Einarsson, Snorri** (151)  
**Ek, Torben** (33, 43)  
**Ek, Joakim** (173)  
**Ekberg, Jana** (155)  
**Ekman- Joelsson, Britt-Marie** (51, 197)  
**Ekman-Odeberg (KI), Gunvor** (179)  
**Ekström Bergström, Anette** (91)  
**Ekwall, Olov** (55, 101)  
**Ekwall, Nils** (195)  
**Elden, Helen** (173, 187, 191)  
**Elfvín, Anders** (51, 59, 81, 121)  
**Englund-Ögge, Linda** (181, 187)  
**Engstrand Lilja, Helene** (73)  
**Enskog, Anders** (155)  
**Eriksson, Anna** (39)  
**Eriksson, Maria** (145)  
**Escudero, Carlos** (173)  
**Espelund, Malin** (47)  
**Evers, Felix** (181)

**Fadi, Shalan** (47, 63)  
**Fadi, Helena** (191)  
**Fast, Karin** (95)  
**Fasth, Anders** (33, 51, 89)

**Fernell, Elisabeth** (125)  
**Fernlund, Eva** (47)  
**Fernqvist, Anja** (39)  
**Fistouris, Johan** (151, 165)  
**Fjeldseth-Sager, Sophie** (51)  
**Fogelstrand, Linda** (33)  
**Folatre, Jose** (25)  
**Fors, Hans** (85, 95)  
**Forsander, Gun** (51, 121)  
**Forslund, Maria** (169)  
**Fovaeus, Hannah** (15)  
**Freyr Gudnason, Janus** (63)  
**Fricke, Katrin** (59)  
**Friman, Vanda** (89, 101)  
**Furenäs, Eva** (91)  
**Fyhr, Ing-Marie** (29)

**Galazka, Martyna** (135)  
**Gatzinsky, Vladimir** (67, 73)  
**Gatzinsky, Cathrine** (77)  
**Gejervall, Ann-Louise** (151)  
**Gelander, Lars** (81)  
**GH Malmsten, Ulf** (161)  
**Gillberg, Carina** (125)  
**Gillberg, Christopher** (125, 143)  
**Ginström Ernstad, Erica** (151)  
**Gio-Batta, Monica** (21)  
**Goksör, Emma** (47, 123)  
**Golubinskaya, Veronika** (29)  
**Goselink, Rianne** (147)  
**Gronowitz, Eva** (95)  
**Groth, Klaus** (155)  
**Grzyb, Agnieszka** (59)  
**Grönlund, Marita** (95)  
**Gudlaugsdottir, Katrin** (67)  
**Gustafsson, Staffan** (51, 55, 197)  
**Gyhagen, Maria** (161, 165)  
**Gyllencreutz Castelheim, Albert** (25)  
**Gyllensvärd, Johan** (21)

**Hagberg, Henrik** (173, 191)  
**Hagman, Anna** (179)  
**Hajir, Mohamad** (91)  
**Hallböök, Tove** (127, 147)  
**Hallhagen, Stefan** (25)  
**Hallingström, Maria** (181)  
**Hannah Quitmann, Julia** (73)  
**Hannelius, Ulf** (105)  
**Hanséus, Katarina** (47, 63)  
**Hansson, Sverker** (77, 93, 121)

## Medarbetare

Hanås, Ragnar (105)  
Hastie, Roxanne (173)  
Hebelka, Hanna (21, 51, 197)  
Hellgren, Kerstin (139)  
Hellgren, Margareta (165)  
Hellman, Lisa (55)  
Hellström, Ann (21, 29)  
Hellström, William (29)  
Hellström, Mats (155)  
Hennings, Viktoria (99)  
Henningsson, Maria (43)  
Hentz, Elisabet (21)  
Herberg, Ulrike (59)  
Herlitz, Johan (15)  
Hermansson, Jonas (139)  
Hesse, Camilla (25)  
Hesselman, Susanne (173)  
Hirvikoski, Tatja (111)  
Hjärpe, Anders (25)  
Hlebowicz Frisén, Johanna (91)  
Hognert, Helena (161)  
Holmdahl, Gundela (77)  
Holmen, Johan (25)  
Holmgren, Anton (81, 121)  
Holmqvist, Eva (143)  
Holmström, Britta (33)  
Holter, Herborg (151)  
Hällström, Mikaela (47)

Ibrahim, Raghda (37)  
Idahl, Annika (165)  
Iloson, Carina (169)  
Isacson, Jerker (33)

Jacobsson, Bo (21,29)  
Jacobsson, Stefan (33)  
Jangsten, Elisabeth (91)  
Jar-Allah, Tagrid (161)  
Jarfelt, Marianne (43)  
Jenholt Nolbris, Margaretha (91)  
Jennions, Elizabeth (127)  
Jeppsson, Anders (25, 179)  
Jepsen, Caroline (43)  
Jobe, William (91)  
Joelsson Ekman, Britt-Marie (43)  
Johansson Gudjonsdottir, Margret (21)  
Johansson, Bengt (47, 91)  
Johansson, Niklas (119)  
Johansson, Mia (157)

Johansson, Stefan (181)  
Jonsdotter, Andrea (177)  
Jonsson, Ulrica (143)  
Josefsson, Mats (33)  
Josefsson, Magdalena (85)  
Juodakis, Julius (181)  
Järholm, Kajsa (95)  
Järholm, Stina (155)  
Jönsson, Linus (67, 73)

Kacerovský, Marian (181)  
Karin Wikström, Anna (173)  
Karlsson, Lene (33)  
Karlsson, Christin (37)  
Karlsson, Lena (77)  
Karlsson, Anna (101)  
Karlsson, Göran (105)  
Karlsson, Leif (111)  
Karlsson, Ove (179)  
Kassa, Ann-Marie (73)  
Kazamia, Poppy (47, 59)  
Keski-Nisula, Juho (15)  
Khashan, Robert (37)  
Kindblom, Jenny (51)  
Kjellmer, Ingemar (139)  
Kluge, Linda (151)  
Korsgren, Olle (105)  
Krishnan, Usha (73)  
Kristjánsdóttir, Björg (169)  
Kriström, Berit (81)  
Krokmark, Anna-Karin (149)  
Kupka, Ellen (173)  
Kuusela, Pihla (177)  
Kvarnström, Niclas (155)  
Kvernebo Sunnergren, Kjersti (85, 95)  
Källén, Karin (139, 151)  
Kämpe, Olle (111)  
Käppi, Timo (119)

Ladfors, Lars (191)  
Lagerstrand, Kerstin (51, 93, 195, 197)  
Langenskiöld, Cecilia (33, 43)  
Lannemyr, Lukas (25)  
Lannering, Katarina (21, 59)  
Larsudd-Kåverud, Jennie (161)  
Leach, Susannah (39)  
Lehto, Lena (121)  
Lemarquis, Andri (101)  
Lennartsson, Freda (123)

## Medarbetare

Lennerling, Annette (47)  
Leó Lemarquis, Andri (99)  
Lernmark, Åke (105)  
Leverin, Anna-Lena (177)  
Ley, David (29)  
Lilja, Lina (39)  
Lindberg, Christopher (149)  
Linden, Katharina (59)  
Linden, Karolina (173, 187)  
Lindén, Halmstad, Magnus (93)  
Linder, Anna (169)  
Lindfors, Anna (157)  
Lindgren, Susanne (99)  
Lindh, Ingela (39, 161)  
Lindqvist, Pelle (179)  
Lindroos, Linnéa (187)  
Lingman-Framme, Jenny (99, 101)  
Linnér, Tina (77)  
Liuba, Petru (59, 63)  
Liv, Per (165)  
Ljung Sass, Diana (43)  
Ludvigsson, Johnny (105)  
Lundberg, Lisa (39)  
Lundberg, Elena (81)  
Lundberg, Vanja (99)  
Lundeberg, Carl (111)  
Lundin, Kersti (151)  
Lundqvist, Christina (99)  
Ly, Helena (85, 95)  
Lycke, Maria (157, 169)  
Lyckå, Auste (121)  
Löfgren, Maja (41)  
Löfgren, Pia (77)  
Löfqvist, Chatarina (29)

M Ure, Benno (73)  
Magarakis, Leonidas (165)  
Magnusson, Amanda (21)  
Magnusson, Per (105, 121)  
Magnusson, Åsa (151, 165)  
Magnusson, Amanda (121)  
Malchau-Lauesgaard, Jacob (169)  
Mallard, Carina (29)  
Malmgren, Kristina (141, 147)  
Malmodin, Daniel (105)  
Malmquist, Marianne (119)  
Malmsten, Cecilia (157)  
Mandalenakis, Zacharias (15)  
Manhem, Stina (55)  
Marcus, Claude (105)

Maršál, Karel (139)  
Martikainen, Jari (39)  
Mateuoi, Claudia (157)  
Matsson, Erik (33)  
Matulová, Jana (181)  
Mellander, Mats (21)  
Melldo, Josefin (55)  
Mellgren, Karin (33, 55)  
Mellström, Elisabeth (37)  
Messina, Valeria (111)  
Michael, Eva (127)  
Molander, Ulla (161)  
Molin, Mattias (161, 191)  
Moons, Philip (47)  
Mottahedin, Amin (177, 181)  
Muz, Nataliia (95)  
Mårild, Karl (39)  
Mårild, Staffan (39)  
Möllborg, Per (123)  
Mölne, Johan (155)

Nagy, Edit (91)  
Nair, Syam (177)  
Naurin, Elin (187)  
Nergårdh, Ricard (95)  
Nierop, Andreas (81)  
Niklasson, Aimon (81)  
Nikolajsen, Tom (43)  
Nilsson, Anders (21)  
Nilsson, Boris (25)  
Nilsson, Staffan (95)  
Nilsson, Stefan (109)  
Nilsson, Josefin (139)  
Nilsson, Daniel (141)  
Nilsson, Ida (161)  
Njølstad, Pål (181)  
Nohlin-Sandsjö, Anna-Klara (143)  
Nordborg, Claes (41)  
Nordenström, Kajsa (21)  
Nordenström, Josefin (77)  
Nordenström, Anna (111)  
Nordqvist, Mahsa (181, 187)  
Nordström, Sara (149)  
Norjavaara, Ensio (85)  
Norrman, Emma (151)  
Novak, Daniel (121)  
Nwaru, Bright (39)  
Nyeboe, Patricia (181)  
Nyström, Anna (51, 197)  
Nyström-Eek, Meta (143)

## Medarbetare

Odemarsky, Michal (55, 63)  
Ogle, Graham (105)  
Ohlsson, Claes (39)  
Ojala, Tiina (15)  
Olausson, Torbjörn (33)  
Olbers, Torsten (95)  
Olén, Roger (67)  
Olofsson, Cecilia (63)  
Olsson Widjaja, Amanda (169)  
Olsson, David (111)  
Olsson, Ingrid (139, 141, 147)  
Oras, Jonatan (25, 173)  
Óskarsdóttir, Sólveig (101)  
Ozanne, Annelie (139)

Padilla, Nelly (111)  
Palmer, Magnus (157)  
Palmqvist, Lars (33)  
Palmqvist, Charlotte (157)  
Parasyri, Maria (147)  
Park, Hannah (151)  
Pedersen, Anders (105)  
Pedroletti, Corinne (161)  
Pehrsson, Nils-Gunnar (191)  
Penbro (Söderlund), Fredrik (25)  
Persson, Johanna (15)  
Pettersson, Rolf (123)  
Pietsch, Torsten (41)  
Pinkava, Mirka (33)  
Pujol-Calderón, Fani (37)  
Pundzuite-Lyckå, Auste (105)  
Puttonen, Henri (29)  
Påhlman, Magnus (143)  
Pålsson, Mathias (161, 165)

Raaijmakers, Renske (59)  
Raducovic, Vladmir (25)  
Rahmqvist, Ida (37)  
Rallou Tsolaki, Maria (143)  
Rawshani, Araz (15)  
Redfors, Staffan (77)  
Rehn, Eva (139)  
Reilly, Colin (127, 139, 141)  
Reinholdson, Jesper (141)  
Reisch, Nicole (111)  
Rejnö-Habte Selassie, Gunilla (141)  
Remneberg Carlbom, Pia (25)  
Revelj, Maria (179, 187)  
Rezanova, Julia (147)  
Richter, Johan (101)

Ricksten, Sven-Erik (15, 25, 105)  
Rocha Ferreira, Eridan (177)  
Rodriguez Alfonso, Emilia (161)  
Romlin, Birgitta (15)  
Ronge, Eric (33)  
Rosenblad, Lund, Therese (93)  
Rosengren, Annika (39)  
Roswall, Josefine (95)  
Rubensson, Agneta (143)  
Rupröder, Rebecca (89)  
Ryberg, Carmen (63)  
Ryberg, Henrik (85)  
Rydberg, Annika (47, 59)  
Rydellius, Johanna (161)  
Rydenhag, Bertil (141)  
Rydenman, Karin (89, 101)  
Rydenman, Karin (101)

Saarijärvi, Markus (47)  
Sabel, Magnus (41)  
Saket, Zoha (151)  
Saltvedt, Sissel (191)  
Sánchez Galán, Alba (73)  
Sandberg, Kajsa (161)  
Sandberg, Mats (177)  
Sandstedt, Maria (51, 63)  
Sandström, Göran (25)  
Sandström, Anna (173)  
Sargisian, Nona (151)  
Savvidou, Antri (127, 147)  
Schepke, Elizabeth (41)  
Schröder-Håkansson, Anna (33, 43)  
Schubert, Elke (101)  
Schumacher, Sara (169)  
Seale, Anna (59)  
Sehic, Edina (155)  
Sengpiel, Verena (21, 173, 181, 191)  
Serenius, Fredrik (139)  
Sigurdsson, Vignir (119)  
Sillén, Ulla (77)  
Simrén, Yvonne (195, 197)  
Sindelar, Richard (59)  
Sjöberg, Agneta (81)  
Sjöbom, Ulrika (29)  
Sjöborg-Alpman, Maria (55)  
Sjögren, Lovisa (39, 95)  
Sjöström, Sofia (67)  
Skallsjö, Gabriel (25)  
Skog, Oskar (105)  
Skogastierna, Carin (21, 121)

## Medarbetare

**Skogby, Sandra** (47)  
**Skovdahl, Pia** (63)  
**Skyvell-Nilsson, Maria** (91)  
**Slater, Graham** (73)  
**Sofou, Kalliopi** (127, 141, 147)  
**Solé Navais, Pol** (181)  
**Soyer, Tutky** (73)  
**Sparud-Lundin, Carina** (47)  
**Sporrong, Tommy** (179)  
**Stadelmann, Caroline** (151, 165)  
**Stenmarker, Margaretha** (33)  
**Stenqvist, Josefine** (169)  
**Stenström-Bohlin, Katja** (157, 161)  
**Stephansson, Olof** (191)  
**Stibrant Sunnerhagen, Katharina** (143)  
**Stokland, Eira** (93)  
**Strandell, Annika** (151, 179)  
**Strander, Björn** (161)  
**Ström, Sara** (111)  
**Strömberg Celind, Frida** (123)  
**Strömberg, Bo** (139)  
**Strömvall Larsson, Eva** (63)  
**Studahl, Marie** (21)  
**Ståhlberg, Anders** (169)  
**Sundberg, Frida** (51, 105)  
**Sundelin, Hedvig** (181)  
**Sundfeldt, Karin** (165)  
**Sunnegårdh, Jan** (47, 51, 55, 197)  
**Svanborg, Lund, Catharina** (93)  
**Svanvik, Teresia** (173)  
**Svedin, Pernilla** (177)  
**Svedlund, Anna** (21)  
**Svedlund, Anna** (121)  
**Svenninghed, Ulrika** (67, 73, 77)  
**Svensson, Mikael** (191)  
**Svensson, P-A** (195)  
**Swolin Eide, Diana** (21, 81, 109, 141)  
**Synnergren, Mats** (15, 25, 51, 55, 63)  
**Szakacs, Attila** (127)  
**Sävman, Karin** (177)

**Telemo, Esbjörn** (99)  
**Ternesten-Hasseus, Ewa** (47)  
**Tessin, Ingemar** (21)  
**Thordarson, Thordur** (21)  
**Thordstein, Magnus** (141)  
**Thorell, Anna** (29)  
**Thorgeirsdottir, Lilja** (173)  
**Thorlacius, Elin** (15, 25)

**Thurin-Kjellberg, Ann** (151)  
**Thörn, Karolina** (99)  
**Tidblad, Anders** (81)  
**Tisell, Magnus** (41)  
**Tong, Stephen** (173)  
**Toorell, Hanna** (177)  
**Tran-Lundmark, Karin** (55)  
**Trollemon, Maria** (121)  
**Trollfors, Birger** (21)  
**Tsiartas, Panagiotis** (181)  
**Tulinius, Már** (127, 149)  
**Tulzer, Andreas** (59)  
**Tulzer, Gerald** (59)

**Ulfenborg, Benjamin** (169)  
**Uvebrant, Paul** (141)

**Van Veen, Teelkien** (173)  
**Van 't Westeinde, Annelies** (111)  
**Vasileiadou, Styliana** (123)  
**Vatish, Manu** (173)  
**Vaudel, Marc** (181)  
**Viggedal, Gerd** (141)  
**Vistnes, Maria** (15)

**Wagg, Adrian** (161)  
**Wahlgren, Lisa** (149)  
**Walker, Susan** (173)  
**Wallensteen, Lena** (111)  
**Wallin, Lena** (125)  
**Walsh, Alexandra** (33)  
**Wang, Xiaoyang** (177)  
**Wekell, Per** (89, 101)  
**Wennergren, Göran** (191)  
**Wennerholm, Ulla-Britt** (41, 151, 177)  
**Wentz, Elisabet** (95)  
**Wersäll, Johan** (105)  
**Wessberg, Anna** (177)  
**Wesström, Jan** (191)  
**Westerlund, Emil** (127)  
**Westphal, Susanne** (51)  
**Wide, Peter** (67)  
**Wiik, Johanna** (181, 187)  
**Wikman, Agneta** (25)  
**Wikström, Tove** (177)  
**Wikström, Anna-Karin** (191)  
**Witt, Stefanie** (73)  
**Wold, Agnes** (21)  
**Wählander, Håkan** (15)



## Medarbetare

**Wåhlander, Håkan** (25, 47, 55, 63, 197)  
**Xylander, Moe** (37)  
**Ytterberg, Karin** (181)  
**Zahirovic, Fikret** (181)  
**Zelano, Johan** (139)  
**Zendejas- Mummert, Benjamin** (73)  
**Zetterberg, Henrik** (105, 173)  
**Zhu, Changlian** (177)  
**Åberg, Nils** (123)  
**Aden, Ulrika** (139)  
**Åkervall, Sigvard** (161)  
**Åkesson, Sanna** (99)  
**Åkesson, Åsa** (157, 161)  
**Åsberg-Johnels, Jakob** (135)  
**Öhman Mats, Annika** (197)  
**Öhman, Annika** (51, 59)  
**Örnö Ax, Sofie** (67, 73)  
**Österbrand, Martin** (85)  
**Östman-Smith, Ingegerd** (51)





