

Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2024

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



GÖTEBORGS UNIVERSITET



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Omslagsbild: Kärlek tröstar. Målning av Karin Mårlind Strauss.

Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2024 Område 1, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sektionen för kvinnors och barns hälsa, Sahlgrenska akademien

Drottning Silvias barnsjukhus samt Kvinnosjukvård (Obstetrik, Gynekologi och reproduktionsmedicin) 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 2024.

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 provningar för att utvärdera nya behandlingar av alltifrån folksjukdomar till ovanliga diagnoser. På barnsidan växer det kliniska provningscentrum som sedan ett decennium bistår med infrastruktur för provningar. Vi har flera nationella kvalitetsregister som leds av våra medarbetare och bistår vid öppna jämförelser. Dagens utmaningar 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 barnsjukhus



Kate Abrahamsson
Områdeschef

Institutionen för Kliniska
Vetenskaper



Jovanna Dahlgren
Prefekt

I samarbete med Göran Wennergren, Elke Schubert Hjalmarsson, Petra Gunnarsson och Soffi Petersson.

Klinisk forskning 2024, Innehåll

Innehåll

Disputerade, nya docenter och nya professorer 2024	13
Disputerade 2024	13
Docenter 2024	13
Professorer 2024	14

AnOplva neonatal barn

Albert Gyllencreutz Castellheim

1.1 Akut njursvikt och andra organskador i samband med öppen hjärtkirurgi hos spädbarn med medfödda hjärtfel	15
1.2 Atriellt Natriuretiskt Peptid (ANP) och dess roll i AKI-terapi hos barn under ett år	16
1.3 Barnhjärtstopp utanför och inom sjukhus	17
1.4 Riskfaktorer för ogynnsamma utfall hos barn med Fallots tetrad; ett svenskt registerepidemiologiskt projekt	17

Anders Elfvin

1. Neonatal sepsis och nekrotiserande enterokolit - nutrition, probiotika, antibiotika och mikrobiota i relation till sjukdomsutveckling och långtidsutfall. Kliniska och translationella studier.	19
2. PEPS trial: Probiotikatillskott till extremt förtidigt födda barn i Skandinavien: En dubbelblindad randomiserad kontroll multicenterstudie för att minska risken för nekrotiserande enterokolit och dödlighet.	20
3. Att identifiera mönster i den tidiga bakteriefloran som är kopplade till ökad risk att insjukna i sepsis och NEC hos för tidigt födda barn.	20
4. SWENAB studien	20
5. Surfactantadministrering genom larynxmask i luftvägarna till för tidigt födda barn med respiratory distress syndrome (IRDS)	20
6. TOK studien	20

Birgitta Romlin

1. Organprotektion under och efter barnhjärtkirurgi (A,B,C)	23
2. Optimering av långtidsinfarter (kuffad centralvenös kateter och inopererad port) med fokus på infektionskomplikationer och trombosbildning	24
3. Prehospitala transfusioner vid stor blödning	24

Barncancercentrum

Jonas Abrahamsson

I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och cytostatika- terapi samt reducera biverkningar vid akut barnleukemi	27
II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplantat efter stamcellstransplantation hos barn	29

Martin Dalin

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer	31
---	----

Karin Mellgren

1. SCRIPT-AML	33
2. Behandling av virusinfektioner efter stamcellstransplantationer med hjälp av virusspecifika T-celler	33
3. Kan överlevnaden förbättras på barn med NHL genom immunmodulerande läkemedel?	34
4. Mikrobiotans roll efter en stamcellstransplantation	34
5. Immunförsvarets utveckling efter hjärtoperationer på barn	34

Aron Onerup

SCARP	37
NOPHO-CARE	37
MOVE	38
St. Jude Lifetime Cohort Study och Childhood Cancer Survivor Study	38

Magnus Sabel

1. Epidemiology, molecular subclassification and long-term outcome for children with CNS tumors	41
2. Kliniska behandlingsstudier för förbättrad behandling av medulloblastom	41
A. SIOP PNET5 MB	41
B. MEMMAT	42
C. SIOP HRMB	42

Barnhjärtcentrum

Ewa-Lena Bratt

STEPSTONES forskningsprogram	43
1. STEPSTONES – Medfödda hjärtfel	43
2. STEPSTONES – Diabetes	44
3. STEPSTONES – Implement	44
4. DIGI-STEPSTONES	44
ADOLE7C-projektet (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions)	44
Empowering Families: Pediatric Basic Life Support Training for Families of Children with Heart Disease and Increased Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest	45

Frida Dangardt

Kardiovaskulär hälsa hos barn med kroniska sjukdomar	47
CHIC –D (Cardiovascular Health In Children with type 1 – Diabetes)	47
Kardiovaskulär hälsa hos barn med kronisk njursjukdom och njurtransplantation	48
Uni♥Ped - Lungcirkulationen hos barn med enkammarhjärta - Funktionella undersökningar av hjärta, kärl, lymfa och lever med nya magnetkamerametoder	48
Subvalvulär aortastenosis hos barn - handläggning, resultat och fysisk aktivitet efter diagnos respektive behandling	48
Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)	49
Neonatal diagnostik med ultrahögfrekvent ultraljud (UHFUS)	49
Studie av ungdomars motståndskraft och stress (STARS)	49

Britt-Marie Ekman-Joelsson

I. Identifiering av riskfaktorer för uppkomst av post-transplantationslymfom (PTLD) efter hjärttransplantation hos barn	51
II. Uppföljning av barn och vuxna födda med ett ovanligt hjärtfel (pulmonalisatresi och intakt kammarseptum – PA-IVS)	52
III. Undersökning av faktorer som påverkar lung-cirkulationen hos barn och ungdomar med endast en fungerande hjärtkammare	52

Mats Mellander

1. Prenatal prediktion av coarctatio aortae som kräver hjärtkirurgi inom 3 månader från födseln. En prospektiv nationell observationsstudie.	56
2. Trender i den prenatala diagnostiken av hjärtfel i Sverige. En retrospektiv analys av det nationella fosterkardiologiska registret SWEDCON fetal.	56
3. Potentiellt negativa effekter av prenatal diagnostik av kritiska medfödda hjärtfel.	56
4. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenos. En prospektiv observationsstudie med en jämförelsekohort.	56
5. Öppetstående ductus arteriosus hos extremt för tidigt födda barn	57

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.	59
II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation	60
III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	60

Kirurgi barn

Kate Abrahamsson

Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck	61
Livskvalitetsstudier hos barn, ungdomar och vuxna med MMC	62
Nationella registerstudier om mortalitet, morbiditet och sjukvårdskonsumtion hos individer med MMC	62
Utveckling av europeiska vård- och behandlingsrekommendationer för konservativ och kirurgisk behandling vid neurogen blåsfunktionsstörning hos barn och ungdomar med MMC	63
Gastroschisis	63
Analys av livskvalité och psykisk hälsa hos barn födda med bukväggsbråck och kopplingen till vårdbehov	64
Inflammatorisk tarmsjukdom	64

Michaela Dellenmark Blom

Patient-rapporterade utfall med fokus på symtombörda, Hälsorelaterad livskvalitet och psykisk hälsa vid gastro sällsynta och komplexa barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier	67
Patient-rapporterade utfallsmått	67
Patient-rapporterade utfallsmått inom barnkirurgi	67
Esofagusatresi	68
Bukväggsbråck	68
Blåsexstrofi-epispadi-komplexet	68
Höggradig urinvägsreflux som spädbarn	69

Sofia Sjöström

Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	71
Uppföljning av Svenska Spädbarnsrefluxstudien – Långtidseffekt av endoskopisk injektion jämfört med antibiotikabehandling vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.	72
Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun	72
Blåsdysfunktion och dyskoordination vid miktions hos för övrigt friska barn – kan EMG-registrering vid flödesmätning förbättra diagnostik och styra behandling	73
Uppföljning och utvärdering av behandling efter kirurgi för brusten blindtarm hos barn	73

Medicin barn

Carina Ankarberg Lindgren

Könssteroider hos barn – Koppling till födelsevikt, pubertetstart och vuxenlängd	75
I. Utveckling av laboratorieanalyser anpassade för barn	75
II. Intrauterina och perinatale faktorer och koppling till könssteroider	75
III. Flickor med prematur thelarche	76
IV. Förbättrad bedömning av normal och avvikande pubertetsutveckling	76
V. Kopplingen mellan IGF-1 och östradiol-nivåer under GH-behandling	76

Malin Berghammer

1) Att utvärdera vården utifrån barn och vårdnadshavares perspektiv, samt utveckla ett digitalt bildstöd	79
2) Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet	79
3) Mentorskap för sjuksköterskor	80

Per Brandström

Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	81
--	----

Jovanna Dahlgren

I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning	83
II. Behandling av barnobesitas	84
III. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn	84

Olov Ekwall

Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling	89
---	----

Anders Fasth

Barns immunologiska sjukdomar med särskilt fokus på autoinflammation, primära immunbrister och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet	91
Barnreumatologi	91
Autoinflammatoriska sjukdomar	92
Primära immunbrister	92
Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome.	92

Gun Forsander

ASSET (AI for Sustainable Prevention of Autoimmunity in the Society)	95
AIDIT	95
Bättre Diabetes Diagnos (BDD)	96
SweBoneDiab	96
CHIC-D, Studie på kärthälsa hos barn med Typ1-diabetes	96
NMR as a method to evaluate the quality of insulin	96

Margaretha Jenholt Nolbris

Stödja barn/ungdomar med långvarigt sjukdomstillstånd (LST) med e-hälsa med hjälp av digital plattform.	98
Sjuksköterskors erfarenheter av att ge digitalt och personligt vårdstöd till barn som lever med långvariga sjukdomstillstånd	99
Supervision in group can prevent burnout for new examined nurses and biomedical analyst at the	

hospital – A prospective study	99
Meals are more than nutrition for children with a malignant or non-malignant disorder with a gastrostomy tube: A qualitative study	100
Child healthcare nurses' experience of communication with 4-year-old children during their visit to the child health care center	100
<i>Svetlana Lajic</i>	
Integrerad bedömning av hjärnans struktur och funktion och effekter av behandling vid endokrina och metabola sjukdomar: långtidsuppföljning från neonatal screening till vuxen ålder	101
Integrated Assessment of Brain Structure, Function, and Treatment Outcomes in Endocrine and Metabolic Disease: A Comprehensive Study Spanning Neonatal Screening to Adulthood	101
<i>Karl Mårild</i>	
Riskfaktorer och följsjukdomar vid celiaki och inflammatorisk tarmsjukdom – ny kunskap genom klinisk epidemiologi	105
Klinisk uppföljningsstudie på celiaki hos barn	106
<i>Robert Saalman</i>	
1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade patienter	109
2. Studier av eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn	109
3. Studier av pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) – aspekter på extraintestinala manifestationer och immunreaktivitet	109
<i>Diana Swolin-Eide</i>	
Kliniska och translationella pediatrika studier av tillväxt och skelettutveckling	111
<i>Göran Wennergren</i>	
Påverkbara riskfaktorer för astma och allergi hos Västra Götalands barn födda 2003 och 2018	113
Modifiable risk factors for asthma and allergy in Children of Western Sweden born 2003 and 2018	114
Neurologi och psykiatri barn	
<i>Eva Billstedt</i>	
Psykisk hälsa vid 22q11-deletionssyndromet från barndom till vuxenålder: en prospektiv longitudinell studie	115
Mental Health in 22q11.2 Deletion Syndrome from Childhood to Adult age: A Prospective Longitudinal Study of 90 Individuals	115
<i>Niklas Darin</i>	
Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar	117
<i>Christopher Gillberg</i>	
Autism och annan ESSENCE-problematik - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos	121
Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics, neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome	121
<i>Margret Buchholz</i>	
Styr datorn med hjärnan – kommunikation med hjälp av Brain Computer Interface (BCI)	125

Åsa Fyrberg Fridlitzius

Konvergensinsufficiens (KI) efter pediatrik förvärvad hjärnskada - en intervention för bedömning och behandling av nedsatt syn- och läsförmåga. 129

Tove Hallböök

Epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall 131

Kate Himmelmann

Den västsvenska CP-panoramastudien 133

Colin Reilly

Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar 135

1. Biverkningar av antiepileptiska läkemedel, inklusive undvikande och restriktivt ätande hos barn med epilepsi 135

2. Förbättra övergången från barn till vuxenvården för ungdomar med epilepsi 135

3. Att leva med juvenil neuronal ceroidlipofusinos (JNC) i Skandinavien – Psykosociala aspekter av JNC i Skandinavien 135

4. Att leva med TSC i Västsverige 135

5. Risken för förtida död vid Dravets syndrom - vad tror vårdnadshavare och vilken information får de? 136

Kalliopi Sofou

Neuromuskulära sjukdomar – Naturalförlopp, behandlingssvar och livskvalitetstudier 139

Neuromuscular diseases – Natural history, treatment response and quality of life studies 140

Gunilla Thunberg

KomIgång online - Utveckling, implementering och användning av en digital själmanövrerad intervention för föräldrar till små barn med kommunikativa svårigheter 141

Gynekologi och reproduktionsmedicin

Mats Brännström

Livmodertransplantation och bioengineered livmoder 143

Pernilla Dahm-Kähler

Utveckling och Utvärdering av Gynekologisk Tumörkirurgi 145

Optimizing Gynecologic Cancer Surgery - A Path to Precision and Personalized Treatment 145

Ian Milsom

Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa 149

Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health 150

Karin Sundfeldt

New methods to lower mortality in epithelial ovarian cancer; studies on ovarian tumorbiology and new biological markers for early stage ovarian cancer 153

Obstetrik

Lina Bergman

Preeklampsi: En translationell approach 155

<i>Ylva Carlsson</i>	
Förbättra mortalitet och morbiditet för mödrar och barn vid högriskgraviditeter	159
<i>Henrik Hagberg</i>	
Perinatale hjärnskador	163
Perinatal Brain Injury	163
<i>Margareta Hellgren</i>	
Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas	165
<i>Bo Jacobsson</i>	
Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika	167
Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics	168
<i>Verena Sengpiel</i>	
1) OPTION – att påbörja igångsättning av förlossningen hemma – är det ett säkert alternativ för mor och barn?	171
2) COPE – Covid-19 under graviditet och i tidig barndom	171
3) COPE Staff Utvärdering av den psykosociala arbetsmiljön och upplevelse av att arbeta med eller nära gravida, födande och nyfödda under Covid-19 pandemin	171
4) GOTS – Gothenburg triage system	172
5) SAVE - Sen Avnavling vid behov av VEntilation	172
6) SUCCECS – SUSTained Cord Circulation at Emergency Cesarean Section	172
7) HPV infektion och graviditetsutfall	172
8) CDC4G - Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Sweden	172
9) PregDem studien	172
<i>Ulla-Britt Wennerholm</i>	
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42	175
<i>Hanna Hebelka</i>	
Novel imaging-based biomarkers for improved and non-invasive liver diagnostics in children	179
<i>Charlotte de Lange</i>	
Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease - Improving the assessment, monitoring and prediction in children	181

**Disputerade, nya docenter
och nya professorer 2024**

Disputerade 2024

Verksamhet Barnhjärtcentrum

Jens Böhmer, disputation 13 december 2024

Surveilling Hearts - A new biomarker for the non-invasive diagnosis of rejection after heart transplantation

Verksamhet neurologi och psykiatri barn

Ulrika Schachinger-Lorentzon, disputation 19 januari 2024

Children who screen positive for language delay but not autism: from 2.5 to 6 years of age

Björn Bjurulf, disputation 8 februari 2024

Psychosocial aspects of Dravet Syndrome

Elke Schubert Hjalmarsson, disputation 13 december 2024

Exploring pain, fatigue, and physical activity in adolescents with Hypermobility spectrum disorder or hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome

Verksamhet Obstetrik

Edina Sehic, disputation 19 januari 2024

Uterine tissue engineering: Translational approaches using animal models

Verena Bröcker, disputation 23 maj 2024

Histopathological characteristics and diagnosis of rejection in human uterus transplants

Verksamhet Gynekologi

Andrea Jonsdotter, disputation 26 april 2024

Improving the outcome in infants with brain injury

Josefin Kataoka, disputation 12 april 2024

Polycystic ovary syndrome in women with severe obesity - effects of a 12-month weight loss intervention

Docenter 2024

Verksamhet Barnhjärtcentrum

Ola Hjelmgren

Verksamhet Barncancercentrum

Aron Onerup

Verksamhet Obstetrik & Gynekologi

Teresia Svanvik

Rocio Montejo Rodriguez

Professorer 2024

Verksamhet Neonatal

Anders Elfvin

Verksamhet Obstetrik och Gynekologi

Verena Sengpiel

Huvudman

Albert Gyllencreutz
Castellheim
albert.gyllencreutz.
castellheim@gu.se

Medarbetare

Elin Thorlacius
Rúnar Kvaran
Andreas Skagervik
Fredrik Pernbro
Birgitta Romlin
Sven-Erik Ricksten
Tiina Ojala
Håkan Wåhlander
Mats Synnergren
Maria Vistnes
Hannah Fovaeus
Johan Holmen
Johan Herlitz
Araz Rawshani
Johanna Persson
Zacharias Mandalenakis
Mikael Dellborg
Linda Block
Maria Ahlerup
Hans Lidén
Yohan Robinson
Fabian Taube

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Göteborgs Läkaresällskap

1.1 Akut njursvikt och andra organskador i samband med öppen hjärtkirurgi hos spädbarn med medfödda hjärtfel

Bakgrund

Spädbarn är särskilt sårbara för organskador eftersom deras organ ännu inte är fullt utvecklade. De främsta orsakerna till organskador i samband med öppen hjärtkirurgi inkluderar låg hjärtminutvolym och lågt blodtryck under och efter operationen, samt den inflammatoriska reaktion som utlöses av själva hjärtkirurgin och användningen av hjärt-lungmaskin. Akut njurskada är en vanlig komplikation som drabbar upp till 30–50 % av barn som genomgår öppen hjärtkirurgi och är kopplad till en ökad risk för dödlighet, längre respiratortid och förlängd vistelse på intensivvårdsavdelningen. Efter hjärtoperationen krävs hjärtstödjande läkemedel för att säkerställa en tillräcklig blodcirkulation. Eftersom spädbarns organ ännu inte har fullständigt mognat är de särskilt mottagliga för dessa komplikationer.

Vårt forskningsprojekt

MiLe-1 var en randomiserad, dubbelblind, tvåcentersstudie som genomfördes mellan 2014 och 2017 i Göteborg och Helsingfors. Totalt inkluderades 70 patienter, varav hälften behandlades med Levosimendan och den andra hälften med Milrinone. Under studiens gång samlades kliniska och biokemiska data in, inklusive standardiserade ultraljudsundersökningar och blodprover för biomarköranalyser. Projektets huvudsakliga mål var att undersöka om användning av Levosimendan i stället för Milrinone kunde minska risken för akut njurskada hos spädbarn som genomgick öppen hjärtkirurgi på grund av medfödda hjärtfel. Dessutom jämfördes de två läkemedlens effekter på hjärtfunktionen i denna patientgrupp. Studien var unik på flera sätt. För det första hade den en robust design med prospektiv randomisering och dubbelblind kontroll, och den genomfördes vid två nordiska pediatrika hjärtkirurgiska centra. För det andra var det en läkemedelstudie som syftade till att undersöka effekten och säkerheten av ett oregistrerat läkemedel, Levosimendan, på svårt sjuka och sårbara spädbarn med medfödd hjärtsjukdom. För det tredje initierades projektet av Göteborgs universitet och var inte sponsrat av något läkemedelsföretag. För det fjärde var det ett komplext projekt bestående av flera delstudier med olika sekundära utfallsmått, inklusive hjärtfunktion, inflammatoriska och organskadabiomarkörer samt läkemedelskoncentrationsanalyser för de två läkemedlen. Slutligen kännetecknades projektet av hög datakvalitet, där elektroniska Case Report Files användes och en extern studiemonitor kontinuerligt övervakade studien.

MiLe-1 var ett tvärvetenskapligt samarbetsprojekt som involverade flera medicinska specialiteter, inklusive barnanestesi och intensivvård, barn- och vuxenkardiologi, barnhjärtkirurgi och klinisk farmakologi. Studien genomfördes i tre nordiska länder, med patientrekrytering från

Sverige och Finland samt biomarköranalyser i Norge. Projektets delmål har inkluderat att utvärdera om Levosimendan har en skyddande effekt på njurarna jämfört med Milrinone efter öppen hjärtkirurgi, att studera om Levosimendan är effektivare än Milrinone för att upprätthålla hjärtfunktionen efter operation samt att identifiera riskfaktorer för utveckling av akut njurskada hos spädbarn. Ytterligare mål har varit att mäta nivåerna av inflammations- och organskadabiomarkörer i MiLe-1 samt att analysera läkemedelskoncentrationerna av Levosimendan och Milrinone. Delmålen som rör njurskydd, hjärtfunktion och riskfaktorer är redan uppfyllda.

Vår grupp har fått en ny doktorand för att fortsätta arbetet med MiLe-1-materialet och projektet hANP, som beskrivs nedan. Han är en specialistläkare på AnOpIVA och arbetar för närvarande med biomarköranalyserna från MiLe-1.

1.2 Atriellt Natriuretiskt Peptid (ANP) och dess roll i AKI-terapi hos barn under ett år

Bakgrund

ANP är en av de natriuretiska peptiderna, som tillsammans bildar ett endokrint system som reglerar hjärt- och njurfunktionen för att upprätthålla vätskebalans och blodtryckshomeostas. En annan viktig medlem i detta system är BNP (hjärn- eller B-typ natriuretisk peptid). Hjärtat frisätter kontinuerligt ANP och BNP, där ANP huvudsakligen utsöndras från förmaken och BNP från kamrarna. Graden av förmaks- och kammarsträckning avgör de respektive frisättningshastigheterna för ANP och BNP. Både ANP och BNP främjar vasodilatation och natriures (utsöndring av natrium och vatten) samtidigt som de hämmar det sympatiska nervsystemet och renin–angiotensin–aldosteronsystemet genom hög-affinitetsbindning till sina receptorer. ANP påverkar njurens blodflöde, glomerulär filtrationshastighet, tubulär funktion och njurens syreförbrukning, vilket avsevärt förbättrar njurfunktionen efter hjärtkirurgi. Ett unikt forskningsarbete kring ANP har bedrivits under de senaste två decennierna på den vuxna thoraxintensivvårdsavdelningen i Göteborg. Idag är ANP en etablerad stödjande terapi för akut njurskada (AKI) och används både inom den vuxna thoraxintensivvården och barnintensivvården (PICU) i Göteborg. I klinisk praxis administreras human ANP (hANP) alltid tillsammans med furosemid. Den primära indikationen för att initiera hANP-infusion hos AKI-patienter är oliguri trots optimerad hemodynamik (dvs. frånvaro av hypovolemi eller hypotension) och dåligt svar på loopdiuretika, särskilt när patienter kräver kontinuerlig infusion av furosemid eller höga doser på 0,5–1 mg/kg administrerade sex gånger per dag. På vår PICU är vi övertygade om att hANP-terapi är både effektiv och säker baserat på mer än tio års klinisk användning. Dock saknas fortfarande vetenskapliga bevis. Forskning om ANP har varit begränsad till vuxna patienter, och det finns inga studier om dess effekter på pediatrika patienter efter hjärtkirurgi.

Vårt forskningsprojekt

Som första studie i detta projekt har vi designat en randomiserad, en center och open label studie som syftar till att utvärdera effektiviteten och säkerheten av hANP i kombination med furosemid jämfört med enbart furosemid för att förbättra njurfunktionen efter öppen hjärtkirurgi hos nyfödda och spädbarn. Målet är att minska behovet av dialys och förebygga multiorgansvikt till följd av svår AKI. Studien kommer att inkludera 40 barn som diagnostiserats med AKI i stadium 2 eller 3, vilket definieras som en ökning av serumkreatinin med över 100 % under den första postoperativa morgonen. Patienter som redan får hANP eller dialys före operationen kommer att exkluderas. Deltagarna kommer att randomiseras till två grupper: en som får hANP och furosemid, och en som endast får furosemid. För att säkerställa en jämn fördelning kommer randomiseringen att stratifieras för att balansera antalet nyfödda och spädbarn i åldern en till sex månader. Studien kommer att pågå i cirka sex timmar efter inklusion. Det primära utfallet är förändringen i uppskattad njurfunktion, mätt genom förhållandet mellan kreatinin och urea i plasma och urin. Blod- och urinprover kommer att tas vid fyra tillfällen under studietiden. I testgruppen fungerar patienterna som sina egna kontroller samtidigt som jämförelser görs med kontrollgruppen, som endast får furosemid. Sekundära utfall inkluderar jämförelser mellan grupperna avseende förekomst och varaktighet av svår AKI, behov av dialys, nivåer av plasma-cystatin C, grad av vätskeöverbelastning, behov av respiratorstöd samt vårdtid på barnintensiven (PICU). Med detta projekt syftar vi till att fylla den vetenskapliga kunskapsluckan kring hANP och dess eventuella njurskyddande effekt hos små barn upp till ett års ålder. Projektet kommer att genomföras av en postdoktorand och en doktorand i gruppen.

1.3 Barnhjärtstopp utanför och inom sjukhus

Bakgrund

Barn-hjärtstopp utanför sjukhus (B-HUS) är betydligt mindre vanligt än hjärtstopp hos vuxna, men leder till fler förlorade levnadsår och påverkar starkt barnets närstående. Den internationella litteraturen rapporterar en incidens av B-HUS på upp till åtta fall per 100 000 personår, där två tredjedelar av fallen inträffar hos barn yngre än 18 månader. Överlevnaden är högst bland nyfödda (25 %) och ungdomar (17,3 %). Enligt dessa rapporter är orsakerna till B-HUS varierande. Ungefär 20 % av fallen är traumarelaterade, 10 % är kopplade till kroniska sjukdomar och 6 % är en följd av lunginflammation. Orsaken är okänd i cirka 45 % av fallen, vilket inkluderar situationer med plötslig spädbarnsdöd. Överlevnaden fram till utskrivning från sjukhus varierar mellan 6 % och 27 %, men betydligt lägre siffror har rapporterats för vissa grupper. Bland icke-drunkningsrelaterade fall kan överlevnaden vara så låg som 4 %. För de barn som överlever hjärtstopp har det visat sig att mellan 50 % och 75 % drabbas av måttliga till svåra neurologiska skador. De som når sjukhus utvecklar ofta organskador, såsom cerebral skada och akut njurskada. Dessa skador, tillsammans med de behandlingsstrategier som används, är avgörande för både överlevnad och graden av kvarvarande neurologiska funktionsnedsättningar. Eftersom randomiserade kontrollerade studier av etiska skäl inte kan genomföras inom detta område, blir högkvalitativa kvalitetsregister med noggranna data en ovärderlig källa till information och kunskap.

Vårt forskningsprojekt

I Sverige har vi tillgång till ett unikt nationellt kvalitetsregister för hjärtstopp, Svenska Hjärt-Lungräddningsregistret. En nyligen publicerad studie, baserad på data från detta register, visar att 30-dagarsöverlevnaden efter hjärtstopp utanför sjukhus har ökat från 7 % till 20 % under en 30-årsperiod. För spädbarn under ett år har överlevnaden förbättrats från 2 % till 19 %. I vår studie noterade vi även att tiden från hjärtstopp till påbörjad hjärt-lungräddning har minskat avsevärt, från 14 minuter till endast 2 minuter. Dessutom observerade vi att de som överlevde de första 30 dagarna hade en hög långsiktig överlevnad, upp till 10 år. Orsakerna till hjärtstopp varierade betydligt mellan olika åldersgrupper men förblev relativt konstanta över tid. Intressant nog utgjorde psykisk ohälsa en betydande andel av fallen. I vårt fortsatta arbete kommer vi att studera olika utfall hos de som överlevt hjärtstopp, baserat på den population som beskrivs i den nyligen publicerade studien. Vi planerar även att undersöka hjärtstopp som inträffar inom sjukhus i Sverige och validera det register som skapats för att dokumentera dessa händelser. Genom detta arbete hoppas vi kunna öka förståelsen för hjärtstopp och förbättra möjligheterna till både hantering och förebyggande åtgärder.

1.4 Riskfaktorer för ogynnsamma 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 cirka 3,3 per 10 000 levande födda i Sverige. ToF kännetecknas av fyra missbildningar: kammarseptumdefekt, överridande aorta, hypertrofi av höger kammare och utflödesobstruktion i höger kammare. Symtombilden vid ToF varierar avsevärt och beror i hög grad på graden av utflödesobstruktion. En ökad obstruktion leder till minskad pulmonell perfusion och därmed försämrad syresättning, vilket manifesterar sig som cyanos. Behandlingen av Fallots tetrad är kirurgisk, och den första fullständiga korrigeringen genomfördes redan 1954. Det korrekta kirurgiska ingreppet utförs vanligen vid tre till sex månaders ålder och syftar till att korrigera utflödesobstruktionen samt stänga kammarseptumdefekten. Internationellt finns omfattande data om korttidsöverlevnad efter korrektiv kirurgi. Däremot är studier från stora kohorter som inkluderar långsiktiga utfall, såsom mortalitet och olika mått på morbiditet, mer sällsynta. Exempel på sådana utfall är högerkammardysfunktion, behovet av pulmonalisklaffbyte och ventrikulära arytmier.

Vårt forskningsprojekt

Det övergripande syftet är att genomföra registerstudier för att kartlägga den svenska populationen av individer med Fallots tetrad och, genom utförliga analyser av utfallen, utvärdera vilka kort- och långsiktiga

konsekvenser som är av betydelse inom denna grupp samt hur dessa har utvecklats över tid. Genom att identifiera olika riskfaktorer för flera långsiktiga utfall strävar vi efter att bidra med kunskap som kan förbättra vården av barn och vuxna med Fallots tetrad, både nationellt och internationellt. Vårt mål är därigenom att minska både dödligheten och förekomsten av komplikationer hos dessa individer. Projektet undersöker vilka överlevnadstrender som kan identifieras bland personer med Fallots tetrad i Sverige samt vilka långsiktiga utfall som kännetecknar denna grupp. Vidare analyseras vilka faktorer som utgör risker för specifika långsiktiga utfall och hur dessa riskfaktorer samverkar.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Thorlacius EM, Keski-Nisula J, ..., Castellheim AG. High-sensitive troponinT, interleukin-8, and interleukin-6 link with post-surgery risk in infant heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2024;68:745-752.
2. Thorlacius EM, Castellheim AG: Unraveling the inflammatory narrative. A rejoinder to a curious tale. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2024;68:999-1000.
3. Castellheim AG, Thorlacius EM. Quantity: More markers, more merit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2024;68:1608-1609.
4. Gaarden TL, Engedal K, Benth J, Larsen M, Lorentzen B, Mollnes TE, Bjølseth TM, Gyllencreutz Castellheim A. Persistent pro-inflammatory trait in elderly patients following treatment-resistant major depressive disorder: a longitudinal exploratory study. *Nordic journal of psychiatry* 2024;1-10.

Huvudman

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

Medarbetare

Diana Swolin-Eide
Elisabet Hentz
Margret Johansson
Gudjonsdottir
Thordur Thordarson
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
Anders Nilsson
Mårten Larsson
Anders Flisberg
Julius Kristijansson

Finansiärer

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

1. Neonatal sepsis och nekrotiserande enterokolit - nutrition, probiotika, antibiotika och mikrobiota i relation till sjukdomsutveckling och långtidsutfall. Kliniska och translationella studier.

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. Probiotika till underburna barn kan möjligen skydda mot NEC

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 donadmjolk) 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.

Publicerade resultat: En omfattande beskrivning av studieprotokollet som följer SPIRIT 2013-riktlinjerna har tidigare publicerats. Vi har nyligen publicerat de primära resultaten från N-forte-studien i eClinicalMedicine (en del av Lancet Discovery Science) (7). Resultaten visade att tillskott med humanmjolkbaserat förstärkare (HMBF), jämfört med bovin mjolkbaserad förstärkare (BMBF), inte minskade förekomsten av det sammansatta resultatet av NEC, sepsis eller död. Dessa resultat har uppmärksamats mycket internationellt.

Studien fokuserar nu på de sekundära resultaten:

- Analyser av tarmmikrobiomet och metabolom i relation till bröstmjölksberikning, nivåer av oligosackarider i bröstmjolk (HMO) och det kliniska resultatet (NEC, sepsis)
- Att studera hur olika faktorer i bröstmjolk påverkar immunförsvaret hos för tidigt födda barn och hur detta är associerat med immunrelaterade sjukdomar som NEC och kulturbepövad sepsis.

- Vidare återstår fortfarande potentiella effekter på tillväxt och neurologisk utveckling att utvärderas, och sådana uppföljningsanalyser pågår. Möjliga mekanismer som ligger bakom effekten av humanmjölkbaserat berikning kommer att analyseras i blod-, avförings-, urin- och bröstmjölkprover.

2. PEPS trial: Probiotikatillskott till extremt förtidigt födda barn i Skandinavien: En dubbelblindad randomiserad kontroll multicenterstudie för att minska risken för nekrotiserande enterokolit och dödlighet.

Det primära syftet med forskningsstudien är att fastställa om tillskott med probiotika under de första levnadsveckorna minskar risken för nekrotiserande enterokolit (NEC) och neonatal dödlighet bland extremt för tidigt födda barn födda före graviditetsvecka 28. POPULATION: Studiepopulationen inkluderar extremt förtidigt födda barn (n=1620) födda vid sex tertiära neonatalenheter i Sverige och fyra enheter i Danmark. INTERVENTION: Detta är en dubbelblind randomiserad kontrollerad multicenterstudie där barn i interventionsgruppen, så snart de tolererar 3 ml bröstmjolk per mål, får ett probiotiskt preparat bestående av Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium lactis och Streptococcus thermophilus utspädd i 3 mL bröstmjolk och ges dagligen fram till graviditetsvecka 34. KONTROLL: Kontrollgruppen kommer dagligen få 3 mL bröstmjolk utan probiotisk tillskott (blindad). UTFALL: Primära utfallsvariabler är en komposit utfall av incidensen av NEC och dödlighet. Sekundära utfall inkluderar förekomst av sepsis, längd på sjukhusvistelse, användning av antibiotika, effekt på mikrobiom, mattolerans, tillväxt och kroppssammansättning efter utskrivning från sjukhus.

3. Att identifiera mönster i den tidiga bakteriefloran som är kopplade till ökad 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, doktorand Hanna Ohlsson och post. Doc Anders Nilsson där vi kopplar våra fynd till insamlat material på samma patienter inom ramen för Mega Donna Mega studien. Vi analyserar kopplingen mellan tarmflora och intag av fettsyror ARA och DHA hos dessa patienter. Manus

4. SWENAB studien

Studera andelen nyfödda barn födda i Sverige som behandlats med antibiotika och vad som karaktäriserar dem under de första levnadsdagarna. Frågeställningar: Hur stor är andelen nyfödda barn som behandlats med antibiotika tidigt i livet i förhållande till andelen barn som har en positiv blododling, EOS, LOS, morbiditet, meningit och mortalitet i Sverige? Vilka bakterier påvisas i de positiva blododlingarna? Varierar antibiotikaanvändningen och diagnossättningen mellan de olika neonatala enheterna i Sverige utan någon skillnad i morbiditet eller mortalitet? Johan Gyllensvärd doktorandprojekt delarbete 2 är publicerat i JAMA Network Open 2024: Antibiotic Use in Late Preterm and Term Newborns . Vi arbetar nu med förståelsen av SWENAB där vi tittar på regionala skillnader, samt med SWENAB-premature där vi kartlägger antibiotikaanvändning till underburna barn. Doktorandprojekt Johan Gyllensvärd

5. Surfactantadministrering genom larynxmask i luftvägarna till för tidigt födda barn med respiratory distress syndrome (IRDS)

- utvärderar effektiviteten och säkerheten av en ny teknik i Sverige och Vietnam. Syftet med detta projekt är att utvärdera säkerheten och effektiviteten av Surfactantadministrering genom en larynxmask i luftvägarna (LMA) till för tidigt födda barn med IRDS i en medelinkomst- och en höginkomstkontext. Doktorandprojekt Mårten Larsson

6: TOK studien

Studie av colostrum och amning. Syftet med det aktuella projektet är att utforska promotorer och hinder för

optimal initiering och etablering av framgångsrik amning i samband med att det nyfödda barnet vårdas på neonatalavdelning. Doktorandprojekt: Sara Hellström.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Gadsbøll C, Björklund LJ, Norman M, Abrahamsson T, Domellöf M, Elfvin A, et al. Centralisation of extremely preterm births and decreased early postnatal mortality in Sweden, 2004-2007 versus 2014-2016. *Acta Paediatr.* 2024 Sep 23.
2. Gunnesson L, Ragnarsson O, Nilsson M, Sengpiel V, Elfvin A, Elias E, Muth A. Maternal pheochromocytoma and childbirth in Sweden 1973-2015: a population-based study on short and long-term outcome. *Endocrine.* 2024;84(2):720-726.
3. Englund Ögge L, Dotevall A, Elfvin A, Sandgren U, Linden K, et al. Glycemic control assessed by continuous glucose monitoring during pregnancy in women with type 1 diabetes and its association with preeclampsia, an observational Swedish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(7):1426-1436.
4. Gyllensvärd J, Studahl M, Gustavsson L, Hentz E, Åkesson K, Li H, Norman M, Elfvin A; SWENAB Study Group. Antibiotic Use in Late Preterm and Full-Term Newborns. *JAMA Netw Open.* 2024;7(3):e243362.
5. Hellström S, Linden K, Sengpiel V, Elfvin A. Implementing a colostrum-kit reduces the time to first colostrum for neonates admitted to the NICU - a retrospective observational study. *Int Breastfeed J.* 2024;19(1):77.
6. Jacobsen RB, Hebelka H, Gatzinsky V, Elfvin A, Dangardt F. Ultra-high-frequency ultrasound (48-70 MHz) is a promising tool for improved gastrointestinal diagnostics in infants. *Acta Paediatr.* 2024;113(10):2304-2311.
7. Jensen GB, Domellöf M, Ahlsson F, Elfvin A, et al. Effect of human milk-based fortification in extremely preterm infants fed exclusively with breast milk: a randomised controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2024;68:102375.
8. Kristjánsson J, Sävman K, Allvin K, Elfvin A. Unexplained gut symptoms in extremely preterm infants are associated with gastrointestinal dysfunction at 5.5 years. *Acta Paediatr.* 2024 Dec 23.
9. Löfberg L, Abrahamsson T, Björklund LJ, Hellström Westas L, Farooqi A, Domellöf M, Ådén U, Gadsbøll C, Källén K, Ley D, Normann E, Sävman K, Elfvin A, et al. Respiratory support and bronchopulmonary dysplasia in infants born at 22-26 weeks gestation in Sweden, 2004-2007 and 2014-2016. *Eur Respir J.* 2024:2401203.
10. Magnusson A, Jabbari Shiadeh SM, Ardalán M, Swolin-Eide D, Elfvin A. Gut microbiota differences in five-year-old children that were born preterm with a history of necrotizing enterocolitis: A pilot trial. *iScience.* 2024;27(7):110325.
11. Nowrouzian FL, Lumingkit K, Gio-Batta M, Jaén-Luchoro D, Thordarson T, Elfvin A, Wold AE, Adlerberth I. Tracing *Staphylococcus capitis* and *Staphylococcus epidermidis* strains causing septicemia in extremely preterm infants to the skin, mouth, and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2024 Dec 18:e0098024.
12. Pivodic A, Hansson M, Löfqvist C, Sävman K, Elfvin A, et al. Challenges of parenting children born before 24 weeks of gestation. *Acta Paediatr.* 2024 Nov;113(11):2414-2422.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Mårten Larsson: Surfactant administration through laryngeal mask airway to preterm infants with respiratory distress syndrome - evaluating effectiveness and safety of a novel technique in Sweden and Vietnam.
2. Johan Gyllensvärd: Tidig sepsis och antibiotikaanvändning hos nyfödda barn. Early-onset sepsis and antibiotic use in newborn infants.
3. Sara Hellström: Optimising the initiation of lactation and provision of own human milk for newborns needing special neonatal care.

Bihandledare

Carin Skogastierna: Studier av tillväxt med fokus på tidig barndom. Exploring early growth Halvtidskontroll
2024

Huvudman

Birgitta Romlin
birgitta.romlin@vgregion.se

Medarbetare

Fredrik Pernbro
Elin Thorlacius
Håkan Wåhlander
Anders Jeppsson
Anders Hjärpe
Sven-Erik Ricksten
Lukas Lannemyr
Hans Liden
Mats Synnergren
Albert Gyllencreutz
Castelheim
Agneta Wikman
Camilla Hesse
Vladimir Raducovic
Jose Folatre
Gabriel Skallsjö
Göran Sandström
Pia Remneberg Carlbom
Anders Elfvin
Malin Andersson
Jonatan Oras
Lina Bergman
Charlotte de Lange
Frida Dangardt
Andreas Skagervik
Kristina Svennerholm
Ellinor Wisen
Runar Kvarn
Linne Svenne
Erik Gustafsson
Elin Överberg
Lars Kawan

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Göteborgs Läkaresällskap

1. Organprotektion under och efter barnhjärtkirurgi (A,B,C)

Varje år föds mellan 90 000 och 120 000 barn i Sverige, varav 1% föds med ett hjärtfel. Många av hjärtfelen behöver opereras redan i nyföddhetsperioden, och i vissa fall behövs upprepade operationer. Vissa barn utvecklar också hjärtsjukdom under uppväxten, som till exempel kardiomyopati och klaffsjukdom efter infektioner. Hjärtkirurgi på barn är centraliserat till Göteborg och Lund. Hjärtkirurgi på barn har utförts sedan 50-talet men den moderna eran räknas från 1990. Initialt handlade det mycket om att minska mortaliteten men den dramatiska utvecklingen under de senaste decennierna har möjliggjort allt mera avancerad kirurgi och idag är huvudfokus att minska morbiditet och öka livskvalitet efter ingreppen.

(A) Blödning och trombos under och efter hjärtkirurgi är fortfarande vanligt och två av de allvarligaste komplikationerna. De vanligaste riskfaktorerna för dessa komplikationer är lång operationstid, låg ålder och låg vikt. Nyfödda barn har ett omoget koagulationssystem som når normal mognad vid ca 1 års ålder vilket bidrar till att de minsta barnen har ökad risk för både blödning och blodproppar postoperativt. Stora mängder transfusioner av blodprodukter, vilket är nödvändigt vid större blödningskomplikationer, kan bidra till ökad mortalitet och morbiditet. Åtgärder för att begränsa blödning och transfusioner av blodprodukter har således i dag hög prioritet inom hjärtkirurgi på både barn och vuxna.

Huvudsyftet med projektet är att optimera monitoreringen av koagulation både under och efter hjärtkirurgi, att hitta den optimala behandlingsstrategin vid blödning och trombostillstånd samt att förstå mer om hjärt-lungmaskinens påverkan på koagulationssystemet.

(B) Cirkulation, ”Low Cardiac Output Syndrome” (LCOS, låg hjärtminutvolym) och behandling med inotropa läkemedel är mycket vanligt under och efter pediatrik hjärtkirurgi med användning av hjärtlungmaskin. Idag är fosfodiesterashämmare (Milrinon) det vanligaste alternativet, men även andra inotropa läkemedel som noradrenalin/adrenalin, vasopressin och simdax används på barn. Hjärtmuskeln är påverkad och försvagad dels på grund av kirurgin, dels på grund av påverkan från hjärtlungmaskinen. En optimal cirkulation är avgörande för att minska risken för komplikationer på andra organ som njurar, lever och lungor. Komplikationer i dessa organ leder till en kraftigt ökad sjuklighet, förlängd vårdtid och risk för långtidskomplikationer som till exempel dialyskrävande njursvikt. De vanligaste metoderna för att bedöma nedsatt pumpförmåga har varit klinisk bedömning (viktuppgång, matning, svettningar), biomarkörer som BNP, troponin, ultraljud på hjärtmuskeln samt mätning av hjärtfunktionen med invasiva metoder. Huvudsyftet med projektet är att utvärdera olika metoder för bedömning av hjärtfunktion samt jämföra olika inotropa läkemedel och

dess effekt på hjärtmuskeln.

(C) Neuromonitorering Neurologisk påverkan är vanligt efter barnhjärtkirurgi. 40 – 70 % av barnen drabbas av kognitiv påverkan, neuropsykologiska problem, beteendestörningar och känslomässiga problem under uppväxten. Det finns risk för påverkad cerebral cirkulation under hjärtkirurgi med hjärtlungmaskin, risk för mikroembolisering, dels risk för stroke och blödningar i samband med kirurgin. Nya metoder med kontinuerlig transfontanell doppler är under utveckling för att kunna följa cerebral cirkulation samt mäta mängden embolier under hjärtkirurgi.

Huvudsyfte med projektet är att hitta interventioner för att optimera cerebral cirkulation och minimera embolier. I förlängningen hoppas vi detta leder till att vi kan påverka neurologiskt outcome hos dessa barn och förbättra deras livskvalité efter operationen.

Summary in English

Organ protection during and after paediatric cardiac surgery focusing on three main areas coagulation, hemodynamics and neuromonitoring. The main purpose is monitoring of physiology in these three areas, investigate how the heart lung machine interacts and implementation of strategies to reduce complications during and after surgery.

2. Optimering av långtidsinfarter (kuffad centralvenös kateter och inopererad port) med fokus på infektionskomplikationer och trombosbildning

Långtidsinfarter är livsavgörande för barn med cancer, långvariga tarmproblem samt många barn med kroniska sjukdomar. Ingreppet är ett av de vanligaste på operationsavdelningen och genomförs mer eller mindre dagligen. Komplikationer i form av infektioner eller trombosbildning är mycket allvarliga då hela systemet kan behöva bytas och barnet behöver sövas ytterligare en gång. Infektioner kan också ge allvarliga komplikationer i form av sepsis (bakterier i blodbanan). Trombosbildning i eller på katetern gör att den inte kan användas då det blir stop i katetern, tromboser kan också leda till att vissa delar av kärlet blir helt igensatt av trombmassa och kan då inte användas om ny slang behöver läggas in. En komplikation till en långtidsinfart förlänger i snitt vårdtiden med 2-3 dagar.

Huvudsyftet med studien är att analysera och minimera komplikationsfrekvensen vid långtids infarter.

Summary in English

The main aim is to investigate long term intravenous access in children, how to reduce complications as infection and thrombosis.

3. Prehospitala transfusioner vid stor blödning

Blödning är en av de vanligaste dödsorsakerna efter allvarligt trauma men även andra orsaker som gastrointestinala blödningar kan skapa livshotande situationer. Internationella riktlinjer rekommenderar fortsatt klara vätskor som första åtgärd vid stor blödning då man hittills inte kunnat visa vinst av att ge blod eller komponenter som plasma på olycksplatsen. Man vet också att en tredjedel av patienterna kommer in till akutmottagningen med koagulationsrubbnings vilket ytterligare försämrar möjligheterna vid stor blödning. Huvudsyftet med projektet är kvalitetskontroll av helblod under prehospitala förhållanden, att jämföra outcome mellan patienter som behandlas med klara vätskor, komponentterapi och helblod samt utvärdera behandlingsrutiner avseende stor blödning inom ambulanssjukvården.

Summary in English

Prehospital treatment of severe bleeding is today a hot topic and our main focus is trying to contribute with knowledge regarding the role of whole blood compared to blood components in treatment of bleeding patients. In addition, we investigate the quality of whole blood during prehospital missions.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Pernbro F, Wåhlander H, Romlin. Haemodynamic monitoring after paediatric cardiac surgery using echocardiography and PiCCO. *B.Cardiolog Young*. 2024;34:2636-2640.
2. Hjärpe AK, Jeppsson A, Lannemyr L, Pernbro F, Hesse C, Romlin. A novel miniaturized roller pump circuit for simulation of extracorporeal circulation. *B.Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2024;39:ivae156.
3. Thorlacius EM, Keski-Nisula J, Vistnes M, Ojala T, Molin M, Synnergren M, Romlin BS, Ricksten SE, Wåhlander H, Castellheim AG. High-sensitive troponinT, interleukin-8, and interleukin-6 link with post-surgery risk in infant heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2024;68:745-752.
4. Sato Folatre G-B, Wikman A, Radulovic V, Sandström G, Skallsjö G, Arnell P, Ricksten S-E, Romlin B. Coagulation and platelet function in cold-stored whole blood on missions in a helicopter emergency service *Acta Anaesthesiologica*. Epubl 9 Dec 2024.
5. Andersson M, Bengtsson P, Karlsson O, Thörn SE, Lilja T, Bergman L, Oras J, Romlin B. Platelet aggregation and thromboelastometry monitoring in women with preeclampsia: A prospective observational study. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2024;61:104297.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Anders Hjärpe, har avlagt halvtid 2024
2. Jose Gabriel Folatre

Biträdande handledare

Gabriel Skallsjö

Huvudman

Jonas Abrahamsson
vobjab@gmail.com

Medarbetare

Katarina Abrahamsson
Mats Bemark
Torben Ek
Linda Fogelstrand
Mats Josefsson
Lene Karlsson
Lars Kawan
Jonatan Källström
Cecilia Langenskiöld
Karin Mellgren
Lars Palmqvist
Anna Schröder-Håkansson
Anastasia Soboli
Margaretha Stenmarker

Finansiärer

ALF
Barncancerfonden
FoU Västra Götaland

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

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

A) NOPHO-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 pediatrik 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 behandlings- element. Vi har dock nyligen kunnat visa att tidigt terapisvar, mätt med flödescytometri som s.k 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 prövade vi om liposomalt daunorubicin eller mitoxantrone var mest effektivt. Studien rekryterade 194 patienter (planerat 300) fram till 2017 då tillverkningen av liposomalt daunorubicin. Trots detta kunde vi visa att mitoxantrone var signifikant bättre med högre händelsefri överlevnad (EFS 71.9% vs 56.6%) och lägre incidens av återfall (18.8% vs 35.5%). Än viktigare var att vi kunde visa för dessa patienter plus en observationskohort på 93 patienter som ej randomiserades kunde visa bättre händelsefri och total överlevnad (EFS 66.7%, OS 79.6%) än vad som tidigare publicerats vilket visar att vår MRD-baserade behandlingsstrategi fungerar väl. I andra kuren testar vi två etablerade kurer mot varann (Cytarabin/

Etoposide/Liposomalt daunorubicin vs Cytarabin/Fludarabin/ Liposomalt daunorubicin). 306 patienter randomiserades och resultaten, visar att de båda kurerna gav närmast identisk överlevnad (EFS 67.3% och OS 81.3%). Den fludarabininnehållande kuren gav dock något mer toxicitet. Dessa randomiseringar har legat till grund för nästa internationella studie i vårt konsortium som planeras starta i Sverige under 2024. AML2012 väckte stort intresse varför både Israel och Spanien anslöt 2016-2017 dock utan att delta i randomiseringarna. AML2012 kommer att vara öppen tills den nya studien öppnar i alla länder och har fram till 2023 rekryterat över 950 patienter. Detta, såsom varande den största studien för barn AML någonsin gjord i Europa, ger oss möjlighet att under de kommande åren göra analyser av genetiska och kliniska subgrupper och i detalj analysera hur tidigt MRD svar kan användas för att ytterligare förbättra behandlingen.

Lene Karlsson har analyserat faktorer associerade med incidens av resistent sjukdom och återfall i AML2012 och också vilka terapier som var effektiva vid dessa tillstånd. Ett doktorandprojekt som specifikt tittat på toxiciteter av AML behandlingen i AML2012 är också påbörjat där vi hittills samlat in data för tyfliter och för intensivvårdskrävande tillstånd.

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)

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

Studier på vuxna och barn som behandlas med 6MP för inflammatorisk tarmsjukdom har också visat att en del individer har en hög 6MMP/6TG kvot och att detta samvarierar med dålig effekt och ökade biverkningar. Genom att ge tillägg av allopurinol, som påverkar metabolismen av 6MP, har man lyckats sänka 6MMP/6TG kvoten och få bättre klinisk effekt. Vi har genomfört en klinisk fas 2 studie (Clinical trials id: NCT02046694) där vi på barn undersökt hur tillägg av allopurinol under en 12 veckors period förändrar metabolitnivåerna, påverkar hematologiska och levervärden samt biverkningar. Studien ledd från vår grupp och rekryterade barn från hela Sverige samt delar av Finland. Vi kunde visa att allopurinol i nästan samtliga fall gav en kraftig ökning av 6TG som anses förmedla den anti-leukemiska effekten samtidigt som 6MMP som anses orsaka leverpåverkan sjönk. Vi såg också att inkorporering av 6TG i DNA ökade vilket har kopplats till minskad risk för återfall. Vi ska nu också koppla våra resultat till kliniska parametrar samt analysera hur nivåer av methotrexat, som också ingår i underhållsbehandling, korrelerar med 6MP metaboliterna.

Vi håller för närvarande på att planera för att pröva allopurinol i en fas 3 studie för att utvärdera både om detta kan ge färre biverkningar, ökad livskvalitet och möjligen minska återfallsrisk.

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 immunsuppression.

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

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

Genom immunintervention, där man minskar på den immunhämmande behandling som alla transplanterade patienter får och/eller tillför nya lymfocyter från donatorn kan man i vissa fall stoppa denna stigande chimerism. Detta innebär att man vid maligna sjukdomar minskar risken för återfall och vid benigna risken för rejektion av 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, NK celler och myeloiska celler). Vi har samtidigt analyserat patienternas immunfunktion med avseende på kvantitet och funktion av olika lymfocytsubset samt registrerat kliniska parametrar som överlevnad och förekomst av avstötning. Den mycket omfattande datamängden kommer nu att analyseras med hjälp av multivariata statistiska modeller.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Östlund A, Waraky A, ..., Abrahamsson J, Palmqvist L. Characterization of Pediatric Acute Myeloid Leukemia With t(7;12)(q36;p13). *Genes Chromosomes Cancer*. 2024 Nov;63(11):e70003.
2. Håkansson AS, Andersson AC, Abrahamsson J, Stenmarker M. Early phase clinical trials in pediatric oncology: Swedish pediatric oncologists' experiences of balancing hope and expectations in life-threatening illnesses. *Front Oncol*. 2024 Aug 16;14:1395841.
3. Fermér J, Jalnäs J, Abrahamsson J, et al. Haemostasis during early treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia with the ALLTogether protocol. *Acta Paediatr*. 2024;113:2676-2678.
4. Zeller B, Arad-Cohen N, Cheuk D, ..., Abrahamsson J. Management of hyperleukocytosis in pediatric acute myeloid leukemia using immediate chemotherapy without leukapheresis: results from the NOPHO-DBH AML 2012 protocol. *Haematologica*. 2024;109:2873-2883.
5. van Weelderen RE, Harrison CJ, Klein K, Jiang Y, Abrahamsson J, et al. Optimized cytogenetic risk-group stratification of KMT2A-rearranged pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2024;8:3200-3213.
6. Tierens A, Arad-Cohen N, Cheuk D, ..., Abrahamsson J. Mitoxantrone Versus Liposomal Daunorubicin in Induction of Pediatric AML With Risk Stratification Based on Flow Cytometry Measurement of Residual Disease. *J Clin Oncol*. 2024;42:2174-2185.
7. Källström J, Niinimäki R, Fredlund J, Vogt H, Korhonen L, Castor A, Palle J, Harila A, Borssén M, Abrahamsson J, Ek T. Effects of allopurinol on 6-mercaptopurine metabolism in unselected patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia: a prospective phase II study. *Haematologica*. 2024;109:2846-2853.

Pågående doktorandprojekt

1. Cecilia Langenskiöld: Projekt IB – B lymfocytfunktion hos barn som behandlas för cancer.
2. Anna Schröder-Håkansson: Projekt IA – Hälsorelaterad livskvalitet vid behandling av AML.
3. Jonatan Källström: Projekt IB – Allopurinol vid underhållsbehandling av akut lymfatisk leukemi.

Huvudman

Martin Dalin
martin.dalin@gu.se

Medarbetare

Agnes Dahlstrand Rudin
Hanna Frostdahl
Ragda Ibrahim
Christin Karlsson
Robert Khashan
Elisabeth Mellström
Fani Pujol-Calderón
Ida Rahmqvist
Niki Rostamzadeh

Finansiärer

Wallenberg Centre
for Molecular and
Translational Medicine
Barncancerfonden
ALF
FoU Västra Götaland
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 barncancervården.

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

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

Summary

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

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

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

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

Vetenskaplig rapport

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Rahmqvist I, Engström E, Mellström E, ..., Dalin M. Personalized circulating tumor DNA analysis for sensitive disease monitoring and detection of relapse in neuroblastoma. *Biomarker Research*. 2024;12(1):148.
2. Ek T, Ibrahim RR, Vogt H, ..., Dalin M. Long-Lasting Response to Lorlatinib in Patients with ALK-Driven Relapsed or Refractory Neuroblastoma Monitored with Circulating Tumor DNA Analysis. *Cancer Research Communications*. 2024;4(9):2553-2564.

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 laboriemedicin, 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 laboriemedicin, GU. Ultrasensitive nucleic acids analysis in liquid biopsies. Huvudhandledare: Anders Ståhlberg.
4. Mandy Escobar. Institutionen för biomedicin, avdelningen för laboriemedicin, GU. Monitoring disease and treatment efficacy in sarcoma using liquid biopsy analysis. Huvudhandledare: Anders Ståhlberg.

Huvudman

Karin Mellgren
karin.mellgren@gu.se

Medarbetare

Anneke van Dijk
Aron Onerup
Britt-Marie Joelsson
Ekman
Caroline Jepsen
Cecilia Langenskiöld
Diana Ljung Sass
Jan Holgersson
Jonas Abrahamsson
Martin Dalin
Mats Bemark
Sofia Frändberg
Tom Nikolajsen
Torben Ek

Finansiärer

ALF
Barncancerfonden
Mary Béves Stiftelse för
Barncancerforskning

Gruppen arbetar med kliniskt orienterade projekt som har som huvudsyfte att förstå immunologiska komplikationer som uppstår efter stamcellstransplantationer (SCT) och att utveckla immunterapi vid behandling av Non Hodgkin lymfom (NHL) hos barn. På senare år har arbetet alltmer riktats mot introduktion av ATMP läkemedel i kliniken.

1. SCRIPT-AML

Stamcellstransplantationer (SCT) av barn är en väl etablerad behandlingsmetod där förberedande behandlingen väljs utifrån patient och typ av sjukdom. Denna förberedande behandling orsakar en rad kända behandlingsrelaterade biverkningar, både på kroppens immunförsvar och på övriga organ. För att kunna säkerställa att den höga dosen cytostatika som ges inför en SCT kan ersättas med mindre toxiska regimer, krävs prospektiva, internationella multicenterstudier. SCRIPT AML är en prospektiv, randomiserad multicenterstudie där effekt och biverkningar av två olika förberedande behandlingar jämförs. Studien leds av Karin Mellgren, och VGR är internationell sponsor. Patienterna randomiseras mellan två konditioneringsbehandlingar, BuCyMel versus CloFluBu och studien överlevnad, immunologisk återhämtning och förekomst av immunrelaterade komplikationer. I en rad add-on studier undersöker vi immunrelaterade komplikationer såsom gastrointestinala biverkningar, förekomst av virusinfektioner och hemorragisk cystit, biologin bakom återfall av leukemin efter transplantationen och farmakokinetik av läkemedel som ingår i konditioneringsbehandlingen.

Utöver kunskap kring den randomiserade studiefrågan kommer studien att leda till ökad kunskap om transplantation av detta ovanliga tillstånd, och om orsaken till behandlingsrelaterade komplikationer. Det är den enda, i dag öppna internationella studie som rekryterar barn som transplanteras för AML, och har väckt stor uppmärksamhet internationellt.

Studien är nu öppen i sju länder (Sverige, Norge, Finland, Danmark, Holland, Schweiz och HongKong) och ytterligare ett land, Belgien kommer att öppnas under våren 2025. Hittills har 35 patienter inkluderats i studien som syftar till att inkludera 170 randomiserade patienter. En post-doc Anneke van Dijk, arbetar med att koordinera add-on studierna i alla deltagande länder.

2. Behandling av virusinfektioner efter stamcellstransplantationer med hjälp av virusspecifika T-celler

Kunskap om stamcellstransplantation ligger också som grund till kunskap om behandlingar med cell och genterapi (ATMP). Olika typer av ATMP såsom CAR-T cellbehandling, behandling med virusspecifika T-celler och genterapi är på stark frammarsch. Vår grupp arbetar med uppföljningsstudier av dessa patienter för att kunna följa immunförsvarets utveckling, förekomst av akuta och sena biverkningar som orsakats

av behandlingen och på undersökningar av patientens livskvalitet vid behandling med ATMP. Vi har nyligen öppnat det första ATMP-centrat för barn i Sverige, och har t ex behandlat patienter med virusspecifika T-celler tillverkade enligt sjukhusundantaget inom ramen för en ATMP-studie, med goda behandlingsresultat i en situation där vi tidigare inte hade någon behandling att erbjuda. På senare år har vi etablerat ett samarbete med Chalmers i syfte att ta fram virusspecifika T-celler riktade mot nya typer av virus.

Vi arbetar nu med att utveckla nya sorters virusspecifika T-celler som kan användas på andra typer av virus och potentiellt kunna bota svårbehandlade komplikationer efter stamcells- och organtransplantation hos barn. En doktorand, Emilie Rickardsson Bergqvist har nyligen antagits till doktorandutbildning med projektet "BK virus-specific T cells for treatment of hemorrhagic cystitis post-hematopoietic stem cell transplantation".

3. Kan överlevnaden förbättras på barn med NHL genom immunmodulerande läkemedel?

Denna fråga studeras i två prospektiva, multicenterstudier där immunförsvaret påverkan av immunmodulerande behandling följs över tid.

Två studier kring Non Hodgkin-lymfom, B-NHL2013 och LBL2018 drivs med UK Münster som sponsor där Karin Mellgren är nordisk koordinator och internationell co-PI. Dessa studier drivs inom ramen för en europeisk samarbetsorganisation, EICNHL. Gruppen har bland annat publicerat en rad sammanställningar av ovanliga lymfomtyper, som i dag används som behandlingsrekommendationer vid dessa ovanliga sjukdomar. Gruppen publicerade nyligen en sammanställning över de viktigaste studierna under de senaste 25 åren (3). Studien B-NHL2013 har avslutat rekryteratering av nya patienter i början av 2025, och de redan inkluderade patienterna kommer nu att följas under två års tid innan resultaten kan sammanställas och publiceras. Ett uppföljande protokoll, B-NHL2025 är för närvarande under granskning för finansiering i Tyskland och beräknas kunna öppna under 2026.

Två doktorander, Diana Ljung Sass och Anna Schröder Håkansson arbetar med projekt knutna till dessa båda studier.

4. Mikrobiotans roll efter en stamcellstransplantation

På Drottning Silvias Barnsjukhus har vi länge använt en gastrostomi i klinisk rutin vid SCT hos barn. I ett avslutat doktorandprojekt kunde vi visa att en gastrostomi upplevdes som ett bra hjälpmedel för att bibehålla en sund måltidsrutin även för svårt sjuka barn (Ulrika Mårtensson). Ett samarbetsprojekt med Karolinska sjukhuset kring gastrointestinal graft versus host disease (GvHD) visade bland annat att det är svårt att säkerställa diagnosen GvHD utan histopatologisk diagnostik samt att en gastrostomi inte är förenat med allvarliga komplikationer. Detta ligger till grund ett nystartat doktorandprojekt som fokuserar på tarmfloras betydelse efter SCT, "Exploring gut microbiome dynamics in transplanted children with gastrostomy during pediatric hematopoietic stem cell transplantation" där Tom Nikolajsen driver projektet.

5. Immunförsvarets utveckling efter hjärtoperationer på barn

Detta är ett forskningsspår som föddes ur ett studentarbete där vår grupp var först med att publicera en ökad risk för posttransplantationslymfom (PTLD) hos barn som genomgått operation för kongenitalt hjärtfel (CHD). Detta fynd har senare bekräftats av oss och av andra grupper genomgått hjärttransplantation och utvecklat PTLD. I ett nyligen avslutat avhandlingsarbete (Karazisi K. Congenital heart disease and cancer: Cancer risk, risk factors and outcomes after cancer diagnosis) har hypotesen att barn som genomgått operation för CHD har en ökad risk att utveckla cancer senare i livet kunnat bekräftas. Vår grupp undersöker nu om tidig hjärtoperation påverkar lymfocytpopulationer, något som skulle kunna vara en bidragande orsak till cancerutveckling längre fram i livet.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Kläsener K, Herrmann N, Håversen L, ..., Mellgren K, et al. Targeting CD38 with monoclonal antibodies disrupts key survival pathways in paediatric Burkitt's lymphoma malignant B cells. Clin

Transl Immunology. 2024 Oct 3;13(10):e70011.

2. Fischer A, Albert TK, Moreno N, ..., Mellgren K, et al. Lack of SMARCB1 expression characterizes a subset of human and murine peripheral T-cell lymphomas. Nat Commun. 2024 Oct 3;15(1):8571.
3. Swartling L, Engman ML, Eriksen J, Fischler B, Friman V, Hobell H, Ljungman P, Mellgren K, et al. Management of cytomegalovirus infections - Swedish recommendations 2023. Infect Dis (Lond). 2024 Oct;56(10):907-917.
4. Mårtensson U, Jenholt Nolbris M, Mellgren K, et al. Meals are more than nutrition for children with a malignant or non-malignant disorder with a gastrostomy tube: A qualitative study. Eur J Oncol Nurs. 2024 Oct;72:102663.
5. Karazisi C, Dellborg M, Mellgren K, Giang KW, Skoglund K, Eriksson P, Mandalenakis Z. Heart failure in patients with congenital heart disease after a cancer diagnosis. ESC Heart Fail. 2024 Oct;11(5):3388-3394.
6. Ranta S, Broman LM, Mellgren K, et al. Intensive care in children with non-Hodgkin lymphoma in Sweden. Acta Paediatr. 2024 May 4.
7. Karazisi C, Dellborg M, Mellgren K, Giang KW, et al. Outcomes after cancer diagnosis in children and adult patients with congenital heart disease in Sweden: a registry-based cohort study. BMJ Open. 2024;14:e083237.
8. Moser O, Ngoya M, Galimard JE, Dalissier A, ..., Mellgren K, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma. An EBMT pediatric diseases working party study. Bone Marrow Transplant. 2024 Feb 8.

Pågående doktorandprojekt

1. Caroline Jepsen: Viral and endothelial complications after allogeneic stem cell transplantations in children.
2. Tom Nikolajsen: Exploring gut microbiome dynamics in transplanted children with gastrostomy during pediatric hematopoietic stem cell transplantation.
3. Diana Ljung Sass: Effects on the immune system and response to reimmunization after treatment for childhood cancer.
4. Anna Schröder-Håkansson: Hälsorelaterad livskvalitet vid behandling av AML.
5. Emilie Rickardsson Bergqvist: BK virus-specific T cells for treatment of hemorrhagic cystitis post-hematopoietic stem cell transplantation.

Huvudman

Aron Onerup
aron.onerup@gu.se

Medarbetare

Elizabeth Schepke
Isabella Donné
Elin Gustafsson
Sunna Gunnarsdottir
Tove Berg
Marianne Jarfelt
Mats Börjesson
Anna Sällfors Holmqvist

Finansiärer

Barncancerfonden
ALF
Vetenskapsrådet
Sahlgrenska Academy
International Starting
Grant
Frimurare
Barnhusdirektionen
Göteborgs Läkaresällskap
Stiftelsen Assar
Gabrielssons Fond

Vi är en svensk forskargrupp som kartlägger svårigheter och identifierar möjligheter att förbättra livet efter barncancerbehandling. Vi samarbetar med samtliga barncancercentra i Sverige och leder både nationella och internationella studier inom området. Vårt arbete omfattar registerbaserade observationsstudier, studier av patientrapporterade utfallsmått och interventionsstudier, med målet att driva utvecklingen framåt.

Genom samarbeten med ledande forskare i Europa och Nordamerika stärker vi forskningen ytterligare. Vårt intresse för området bygger på vårt kliniska arbete med dessa patienter, och tack vare våra roller i svenska arbetsgrupper för långtidsuppföljning och rehabilitering kan studieresultaten snabbt omsättas i praktiken.

SCARP

I SCARP-projektet (Swedish Cardiopulmonary Registry Project), som leds av Annika Rosengren och Gustav Smith, använder vi unika nationella register för att studera hjärt- och kärlsjukdomar samt andra metabola komplikationer hos överlevare av barncancer i ett delprojekt. Delprojektet omfattar cirka 11 000 personer som överlevt minst fem år efter en cancerdiagnos i barndomen och jämför dessa med en kontrollgrupp från den allmänna befolkningen. Genom att kombinera detaljerade uppgifter om behandlingar – som strålning och kemoterapi – med data om livsstilsfaktorer såsom fysisk aktivitet, rökning, BMI och blodtryck, kan vi kartlägga hur risker för hjärt- och kärlsjukdomar varierar beroende på behandlingshistorik och livsstil.

NOPHO-CARE

NOPHO-CARE är ett omfattande initiativ för att förbättra uppföljningen av överlevare av barncancer i hela Norden. I Sverige har över 11 000 personer registrerats i NOPHO-CARE, varav mer än 7 000 är vuxna som behandlades för cancer som barn. Päivi Lähteenmäki är internationell forskningsledare för NOPHO-CARE och Aron Onerup nationell ledare. Inom NOPHO-CARE Sverige kommer vi samla in information från både register och självrapporterade data via elektroniska frågeformulär. Dessa formulär täcker områden som livskvalitet, psykisk hälsa, fysisk funktion och livsstilsfaktorer, inklusive fysisk aktivitet, rökning och alkoholkonsumtion. Dessa data kopplas sedan till nationella register, vilket gör det möjligt att identifiera sambandet mellan individens upplevelser och deras långsiktiga hälsoutfall. Projektet är unikt i sin skala och i användningen av validerade instrument, som PROMIS och EQ-5D, vilket möjliggör internationella jämförelser. Genom detta arbete skapas en plattform för framtida kliniska studier, där överlevare kan erbjudas riktade insatser baserade på deras rapporterade behov och riskprofiler. På så sätt bidrar NOPHO-CARE både till bättre forskning och förbättrad

vård för denna patientgrupp.

MOVE

Fysisk aktivitet är en viktig del av återhämtningen efter barncancerbehandling, och i detta projekt undersöker vi hur en högintensiv träningsintervention kan förbättra återhämtningen för barn som behandlats för medulloblastom, en vanlig typ av hjärntumör. Behandling av medulloblastom inkluderar ofta strålning och kemoterapi som kan orsaka betydande fysiska och neurokognitiva biverkningar. Projektet syftar till att hjälpa barn att återfå fysisk styrka, motorisk funktion och förbättra deras dagliga livskvalitet. Interventionen levereras digitalt via videomöten med fysioterapeuter, vilket gör det möjligt för deltagarna att träna hemma och minska resor till sjukhus. Träningsprogrammet är individanpassat och omfattar både aerob och styrketräning med hjälp av pulsövervakning för att säkerställa rätt intensitet. Studien är en pilot inför en större europeisk multicenterstudie där fysisk aktivitet integreras som en del av standardbehandlingen för medulloblastom. Målet är att visa att träning tidigt efter behandling kan minska de långsiktiga konsekvenserna av cancerbehandling och förbättra livskvaliteten för överlevare.

St. Jude Lifetime Cohort Study och Childhood Cancer Survivor Study

I samarbete med internationella forskningsnätverk, inklusive SJLIFE (St. Jude Lifetime Cohort) och CCSS (Childhood Cancer Survivor Study), utforskar vi sambandet mellan livsstilsfaktorer och sena komplikationer efter barncancer. Analyser har visat att hälsosam livsstil kan minska risken för komplikationer som hjärtsvikt, depression och sänkt livskvalitet. Våra resultat pekar på att livsstilsförändringar kan ha lika stor påverkan som minskad exponering för behandlingar som strålning och kemoterapi. Studien syftar också till att beräkna hur mycket av sjukdomsördan som kan förebyggas genom livsstilsförbättringar. Genom att koppla dessa fynd till svenska registerdata skapar vi en modell för att bedöma och prioritera preventiva insatser. Detta arbete lägger grunden för framtida insatser både nationellt och internationellt och stärker forskningen om sena komplikationer och livsstilsfaktorer hos barncanceröverlevare.

English summary

We are a Swedish research group dedicated to identifying challenges and opportunities to improve life after childhood cancer treatment. Collaborating with all pediatric oncology centers in Sweden, we lead both national and international studies in the field. Our work includes registry-based observational studies, patient-reported outcome research, and intervention studies, with the goal of advancing clinical care. Through partnerships with leading researchers in Europe and North America, we further strengthen our research efforts. Our clinical experience with childhood cancer survivors informs our work, and our involvement in Swedish long-term follow-up and rehabilitation programs ensures that our findings quickly translate into practice.

Key Projects:

- **SCARP (Swedish Cardiopulmonary Registry Project):** Led by Annika Rosengren and Gustav Smith, this project utilizes national registries to study cardiovascular and metabolic complications among childhood cancer survivors. It includes approximately 11,000 survivors compared to a matched control group, integrating treatment history with lifestyle factors.
- **NOPHO-CARE:** A Nordic initiative to enhance follow-up care for childhood cancer survivors. In Sweden, over 11,000 survivors are included, with more than 7,000 being adults. Led by Päivi Lähteenmäki and Aron Onerup, the project links registry data with patient-reported outcomes to assess quality of life, mental health, and lifestyle factors, enabling targeted interventions.
- **MOVE:** A high-intensity exercise intervention for children recovering from medulloblastoma, a common pediatric brain tumor. The study explores the impact of digital, home-based training programs on physical and cognitive recovery, aiming to integrate exercise into standard care in future European multicenter trials.
- **International Collaborations:** We collaborate with St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) to examine the impact of lifestyle on late effects of childhood cancer. Our analyses show that healthy lifestyle choices can significantly reduce complications like heart

failure, depression, and reduced quality of life. These findings inform preventive strategies, linking registry data with international research efforts.

Our work provides a foundation for future interventions and contributes to improved care and long-term health for childhood cancer survivors worldwide.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Hammoud RA, Liu Q, Dixon SB, Onerup A, et al. The burden of cardiovascular disease and risk for subsequent major adverse cardiovascular events in survivors of childhood cancer: a prospective, longitudinal analysis from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2024;25(6):811-22.
2. Onerup A, Li Y, Afshari K, Angenete E, et al. Long-term results of a short-term home-based pre- and postoperative exercise intervention on physical recovery after colorectal cancer surgery (PHYSSURG-C): a randomized clinical trial. *Colorectal Dis.* 2024;26(3):545-53.
3. Onerup A, Mehlig K, Af Geijerstam A, et al. Associations between BMI in youth and site-specific cancer in men-A cohort study with register linkage. *Obesity (Silver Spring).* 2024;32:376-89.
4. Onerup A, Mirzaei S, Bhatia S, et al. Lifestyle and subsequent malignant neoplasms in childhood cancer survivors: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2024;16(5).
5. Onerup A, Mirzaei SS, Bhatia S, et al. Lifestyle and subsequent meningioma in childhood cancer survivors: A report from the St. Jude Lifetime Cohort study. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024;7(1):e1944.
6. Onerup A, Mirzaei SS, Wogksch MD, et al. Movement efficiency in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St. Jude lifetime cohort study. *J Cancer Surviv.* 2024;10.1007/s11764-024-01550-1.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Isabella Donner: Long-term outcome and molecular subclassification of pediatric CNS tumors.
2. Tove Berg: Heart disease after treatment for childhood malignancy. An epidemiological population-based project.

Huvudman

Magnus Sabel
magnus.sabel@vgregion.se
magnus.sabel@gu.se

Medarbetare

Elizabeth Schepke
Aron Onerup
Isabella Donnér
Helena Carén
Frida Abel
Magnus Tisell
Thomas Olsson Bontell
Liz Ivarsson
Malin Blomstrand

Finansiärer

Barncancerfonden
Frimurare
Barnhusdirektionen
Göteborgs Läkaresällskap

1. Epidemiology, molecular subclassification and long-term outcome for children with CNS tumors

Detta är en nationell långtidsuppföljning av patienter som diagnostiserats och behandlats för en CNS-tumör mellan 1984-2021, som finns registrerade i det svenska barncancerregistret. I registret finns information om diagnos och behandling vilket ger en unik möjlighet till uppföljning över mycket lång tid. Utvecklingen har dock lett till att många historiska diagnoser i Barncancerregistret inte längre överensstämmer med den senaste tumörklassifikationen. Vi och andra har visat att DNA-metyleringsanalys är en robust metod för att särskilja olika tumörsorter och därmed kunna förbättra diagnostiken. Metoden fungerar också på arkiverat formalinfixerat tumörmaterial. I detta projekt samlar vi in sparad tumörvävnad för att i efterhand klassificera tumörerna med hjälp av DNA-metylering och sedan uppdatera barncancerregistret med dessa data. Detta kommer förbättra registrets användbarhet och öka kunskapen kring hur vi bäst ska behandla dessa ”nya” entiteter, ge bättre information om prognos vid olika diagnoser samt bättre underlag vid planering av framtida kliniska studier. Vi kommer också studera risken för sekundära maligniteter i relation till diagnos och behandling, liksom risken för annan morbiditet. Studien kommer att således ge viktig information hur behandlingen påverkar risken för sena biverkningar även på lång sikt och hur långtidsöverlevnaden ser ut för olika tumörer.

English summary

The purpose of this project is to improve the precision of registered diagnoses in the Swedish Childhood Cancer registry (SCCR) through retrospective DNA-methylation classification of selected tumor groups and combine this retrospective reclassification with epidemiologic data. We will then use the resulting database with refined diagnostic information to define the clinical course of specific tumor diagnoses, including clinical presentation, incidence, treatment, and long-term prognosis and survivorship.

2. Kliniska behandlingsstudier för förbättrad behandling av medulloblastom

Göteborg är nationellt koordinerande centrum för tre prospektiva, internationella multicenterstudier för behandling av medulloblastom, den vanligaste elakartade hjärntumören som drabbar barn.

A. SIOP PNET5 MB

Detta är en randomiserad fas 3 studie för standardrisk medulloblastom. Studien jämför standardbehandlingen (kraniospinal strålbehandling + cytostatika) med en experimentell arm där cytostatika (karboplatin)

ges innan varje strålbehandlingsdos. I en icke-randomiserad del testas om den kraniospinala strålbehandlingsdosen kan reduceras i en (molekylärbiologiskt definierad) lågriskgrupp med bibehållna goda resultat gällande överlevnad men mindre biverkningar. Studien har rekryterat färdigt och är i uppföljningsfas.

B. MEMMAT

Detta är en multicenterstudie för behandling av återfall av medulloblastom. Återfall av Medulloblastom har mycket allvarlig prognos. I denna studie provas ett nytt angreppssätt med metronomisk, anti-angiogenetisk terapi. Patienter med återfall av atypisk teratoid/rhabdoid tumör (AT/RT) och ependymom kan också inkluderas.

C. SIOP HRMB

Detta är en randomiserad, öppen, fas 3 studie där tre olika behandlingsarmar för högrisk medulloblastom jämförs. Konventionellt fraktionerad (kraniospinal) strålbehandling (standardterapi) jämförs med hyperfraktionerad accelererad strålbehandling eller högdosbehandling med stamcellsstöd x 2 följt av standardterapin. I studien ingår även en andra randomisering mellan två olika typer av underhållsbehandling.

English summary

Clinical trials for improving treatment for Medulloblastoma. Three international clinical trials aim to improve the treatment for: standard-, and low-risk medulloblastoma (SIOP PNET5 MB, a randomized phase III trial), Medulloblastoma relapse (MEMMAT, phase II), and high risk Medulloblastoma (SIOP HRMB, randomized phase III).

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Chiang S, Covill L, Tesi B, T Campbell, H Schlums, et al. Efficacy of T cell assays for the diagnosis of primary defects in cytotoxic lymphocyte exocytosis. *Blood*. 2024;44(8):873-8872.
2. Ercan AB, M Aronson, N R Fernandez, Y Chang, A Levine, et al. Clinical and biological landscape of constitutional mismatch-repair deficiency syndrome: an International Replication Repair Deficiency Consortium cohort study, *The Lancet Oncology*, 2024;25(5):668-682.
3. Tesi B, K Lagerstedt Robinson, F Abel, et al. Diagnostic yield and clinical impact of germline sequencing in children with CNS and extracranial solid tumors—a nationwide, prospective Swedish study. *The Lancet Reg Health Eur*. 2024;39:100881.
4. Das A, Fernandez NR, Levine A, Bianchi V, et al. Combined immunotherapy improves outcome for replication repair deficient (RRD) high-grade glioma failing anti-PD1 monotherapy: A report from the International RRD Consortium. *Cancer Discovery*. 2024;14(2):258-273.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Isabella Donné: Long-term outcome and molecular subclassification of pediatric CNS-tumors.
Övriga handledare Frida Abel och Aron Onerup.

Biträdande handledare

1. Lily Deland: Molecular genetics of childhood brain tumours – relevance in clinical diagnostics and therapeutics. Huvudhandledare Frida Abel.
2. Sara Orrsjö: Clinical and Epidemiological studies of constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD). Huvudhandledare Ann Nordgren.

Huvudman

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

Medarbetare

Mariela Acuna Mora
Anna-Lena Brorsson
Åsa Burström
Malin Espelund
Mikaela Hällström
Jenny Högstedt
Vladimir Gatzinsky
Emma Goksör
Hanna Gyllensten
Annette Lennerling
Karin Melin
Philip Moons
Anders Nygren
Helena Roos
Sepideh Olausson
Markus Saarijärvi
Sandra Skogby
Carina Sparud Lundin
Liesl Zuhlke
Mikaela Vallström
Martin Wennerström
Håkan Wåhlander

Finansiering

ALF
Forte
FoU Västra Götaland
Hjärtebarnsfonden
Hjärt-Lungfonden
Vetenskapsrådet

STEPSTONES forskningsprogram

(Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions)

Utvärdering av ett strukturerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd vid övergången till vuxenlivet. Medicinska och kirurgiska framsteg har lett till en ökad förväntad livslängd för barn och ungdomar med både medfödda och förvärvade sjukdomar. Dessa sjukdomar utvecklas ofta till långvariga tillstånd som kräver livslång specialistvård för att optimera hälsa och livskvalitet. Ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd behöver successivt förberedas inför övergången till vuxensjukvården och ges stöd i att ta ansvar för sin egen hälsa. För att underlätta denna process har strukturerade övergångsprogram utvecklats.

Ett sådant program är STEPSTONES, som är generiskt i sin utformning och syftar till att undersöka effekten av ett strukturerat, personcentrerat övergångsprogram. Målet är att öka ungdomarnas delaktighet och självbestämmande, vilket i sin tur kan stärka deras egenvårdsförmåga. Effekten av programmet utvärderas genom två randomiserade studier, där den ena fokuserar på ungdomar med hjärtfel och den andra på ungdomar med typ 1-diabetes. Forskningsprogrammet inkluderar även hälsoekonomiska analyser, processutvärderingar och studier kring implementering.

1. STEPSTONES – Medfödda hjärtfel

STEPSTONES Medfödda hjärtfel avslutades 2022 och var en nationell, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie där barnhjärtanheterna vid samtliga sju universitetssjukhus i Sverige deltog. Studien inkluderade uppföljning sex månader efter övergången till vuxensjukvården. De första resultaten från den randomiserade studien publicerades under 2023.

För närvarande genomförs en långtidsuppföljning med syfte att utvärdera effekterna av STEPSTONES personcentrerade överföringsprogram fem år efter övergången till vuxensjukvården.

Studien analyserar:

1. Patientrapporterade utfall – exempelvis empowerment, delaktighet i vården och kunskap om sjukdomen.
2. Kliniska resultat – såsom sjuklighet, kontinuitet i uppföljningen och vårdkonsumtion.
3. Kostnadseffektivitet – genom analys av hälsoekonomiska aspekter.

Denna studie förväntas generera ökad kunskap om de långsiktiga effekterna av övergångsprogram och kan bidra till att stärka argumenten för implementering av liknande program, inte enbart för personer med medfödda hjärtfel, utan även för unga med andra långvariga tillstånd.

2. STEPSTONES – Diabetes

STEPSTONES Diabetes är en randomiserad studie som utvärderar överföringsprogrammet för ungdomar med diabetes. Studien bedrivs vid två enheter i Stockholm, med Carina Sparud Lundin som principal investigator.

3. STEPSTONES – Implement

Detta projekt genomförs i samarbete med sex universitetssjukhus i Sverige och inleddes hösten 2021. Det huvudsakliga målet är att implementera ett effektivt och hållbart personcentrerat övergångsprogram (STEPSTONES övergångsprogram) för ungdomar med medfödda hjärtfel och andra långvariga tillstånd.

Studien undersöker:

- Stödjande faktorer och barriärer vid implementering och etablering av övergångsprogrammet vid universitetssjukhus som specialiserar sig på vård av ungdomar med hjärtsjukdomar.
- Effekterna på patientrapporterade utfall, inklusive empowerment, grad av förberedelse inför övergången samt patienternas upplevelser av övergången.
- Attityder till övergångsvård bland vårdpersonal involverad i implementeringen.

4. DIGI-STEPSTONES

DIGI-STEPSTONES genomförs i samarbete med flera enheter inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och startade 2024. Syftet är att utveckla och testa en digital, personcentrerad version av övergångsprogrammet, för att stärka ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd i deras övergång till vuxensjukvården.

I dagsläget planeras följande studier:

1. Ungdomar med astma/allergi och organtransplanterade patienter inkluderas för att utvärdera den digitala versionen (DIGI-STEPSTONES) jämfört med sedvanlig vård.
2. Jämförelse av interventionsgruppen i DIGI-STEPSTONES med data från tidigare STEPSTONES-studier (medfödda hjärtfel och diabetes).
3. Anpassning av DIGI-STEPSTONES för ungdomar med kognitiva funktionsnedsättningar, inklusive kvalitativa studier med dessa ungdomar och deras föräldrar.

Studien ger vetenskapligt underlag för att bedöma den digitala versionens effektivitet och genomförbarhet. Genom att inkludera ungdomar med olika långvariga tillstånd blir resultaten mer generaliserbara jämfört med sjukdomsspecifika angreppssätt. Studien syftar även till att göra övergångsprogram mer inkluderande och anpassade för personer med kognitiva funktionsvariationer.

ADOLE7C-projektet (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood-onset Chronic Conditions)

Personer med långvariga sjukdomstillstånd som debuterat under barndomen kräver ofta livslång medicinsk uppföljning. Tidigare studier visar att en stor andel patienter inte fortsätter sina kontroller efter övergången till vuxensjukvården, vilket kan få långtgående konsekvenser, trots begränsad evidens.

Projektet samlar data från patienter födda 1991–1993 med följande diagnoser:

- Medfödda hjärtfel
- Epilepsi
- Astma/allergi
- Diabetes
- Esophagusatresi
- Organtransplantation

Projektet studerar:

1. Andelen patienter som fortsätter eller avbryter medicinsk uppföljning samt vårdnivån där uppföljningen sker.
2. Patientnära, sjukhusrelaterade och organisatoriska faktorer som påverkar uppföljningens kontinuitet.
3. Konsekvenser av avbruten uppföljning, såsom mortalitet, morbiditet och vårdkonsumtion.

Detta nationella samarbetsprojekt involverar både barn- och vuxensjukvård och syftar till att öka förståelsen för faktorer som påverkar kontinuiteten i medicinsk uppföljning.

Empowering Families: Pediatric Basic Life Support Training for Families of Children with Heart Disease and Increased Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Det övergripande målet med detta projekt är att optimera utbildningen i hjärt-lungräddning för barn (barn-HLR) för familjer med barn och ungdomar som har en konstaterad ökad risk för hjärtstillestånd.

Projektets specifika syften är att:

1. Kartlägga befintliga rutiner för barn-HLR-utbildning samt vilka familjer som erbjuds utbildningen vid barnkardiologiska enheter på nationell nivå. Dessutom ska sjuksköterskors och läkares attityder till barn-HLR för riskutsatta familjer undersökas.
2. Fastställa vilka familjer som bör prioriteras och erbjudas utbildning baserat på medicinsk riskbedömning, genom en expertkonsensusstudie (Delphi-metod).
3. Bedöma kort- och långsiktiga färdigheter i barn-HLR hos familjer med barn i riskgrupp.
4. Studera föräldrars och närståendes upplevelser av barn-HLR-utbildning, samt hur utbildningen påverkar deras förtroende och empowerment i akuta situationer.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Skogby S, Goossens E, Johansson B, Moons P, Bratt EL. Which factors affect post-transfer gaps in follow-up care? A qualitative study of the insights of healthcare providers in Sweden and Belgium. *BMJ Open*. 2024;14(8):e079996.
2. Acuña Mora M, Bratt EL, Saarijärvi M. Taking Charge of Your Health: Enabling Patient Empowerment in Cardiovascular Care. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2024; Feb 5:zvae015.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Amani Salim Salim: Preterm Birth Among Palestinian Mothers: Incidence, Predictors, Risk Factors, and Experiences. 2024-2027. Vid the Doctor of Philosophy Program in Public Health, Al-Quds university, Abu Dis, Palestine.
2. Malin Espelund, MSc: Enhancing continuity of care in transitioning youth with chronic conditions: A multifaceted approach. 2024–2031. The Institute of health and care sciences, Sahlgrenska academy, GU.
3. Helena Roos: Empowering families - pediatric basic life-support training for families to children with heart disease and increased risk of out-of-hospital cardiac arrest.

Biträdande handledare

1. Mikaela Hällström: 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, GU.
2. Elisabet Bergenmar Ivarsson: På Väg-Upplevelse och effekt av digital gruppbehandling för ungdomar med kronisk sjukdom och deras föräldrar. Huvudhandledare: Sandra Buratti, GU.
3. Emma Ramsay Milford: Psychological Treatment for Paediatric Functional Abdominal Pain Disorders: Effects and Outcomes. Huvudhandledare: Sandra Weineland.
4. Elin Friberg. Huvudhandledare: Petru Liuba, Medicinska fakulteten vid Lunds universitet.
5. Anna Hjort, MSc: Utveckling av stödintervention för personer med epilepsi inom öppenvård på

neurologiska specialistkliniker. 2024-2031. Huvudhandledare: Anneli Ozanne, the Institute of health and care sciences, Sahlgrenska Academy, GU.

Huvudman

Frida Dangardt
frida.dangardt@gu.se

Medarbetare

Gun Forsander
Ebba Bergdahl
Frida Sundberg
Mats Börjesson
Jenny Kindblom
Per Brandström
Susanne Westphal
Charlotte de Lange
Hanna Hebelka
Anna Nyström
Anders Elfvin
Jan Sunnegårdh
Britt-Marie Ekman-Joelsson
Håkan Wåhlander
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 characterization 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 minimize the CV consequences already in childhood. All measurements are non-invasive and painless which makes them very suitable for a paediatric clinical setting.

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

Barn och ungdomar med diabetes typ 1 (T1D) har stor risk för att senare i livet få hjärtkärlsjukdomar, som står för ca 45% av dödsfallen hos dessa

patienter och bidrar till en kortare förväntad livslängd. Vi vill undersöka om barn och ungdomar med T1D, som har haft diabetes i minst 5 år, redan har tecken till komplikationer. Genom olika undersökningar av hjärta, kärl, njurar och nervsystem försöker vi ta reda på hur denna påverkan ser ut och hur den utvecklas över tid. Vi planerar att inkludera 50 unga individer med T1D (sjukdomsduration ≥ 5 år) samt 50 friska kontroller (6–15 år). Alla studiedeltagare undersöks vid inklusion samt vid en 2-årsuppföljning. A. radialis, a. dorsalis pedis samt a. carotis undersöks med högupplösande ultraljud. Puls vågshastighet och endotelfunktion mäts och blodprover tas för kartläggning av metabolt och inflammatoriskt status. Dessutom undersöks baroreceptorkänslighet (BRS) som ett mått på autonom funktion och blod- och urinprover tas för bestämning av njurfunktion. Projektet kom i gång under 2019, och hittills har vi undersökt 50 barn med T1D samt 46 friska kontroller vid baseline. I 2-årsuppföljningen är 46 barn med T1D och 41 kontroller undersökta. Preliminära resultat visar att barnen med T1D har tidiga tecken till kärlpåverkan, 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. Ett manus är submitterat och tre ytterligare manus förbereds. Doktorand i detta projekt är E Bergdahl.

Kardiovaskulär hälsa hos barn med kronisk njursjukdom och njurtransplantation

Vi har sedan 2012 inkluderat 43 njurtransplanterade barn och utfört bl.a. ultrahögfrekvent ultraljud, pulsvågshastighetsundersökningar, endotelfunktionsundersökningar, baroreceptorkänslighet och ergospiometri. Årlig uppföljning har skett, och 25 av barnen har återundersökts i upp till 4 års uppföljning. S Westphal och E Bergdahl har som doktorander arbetat gemensamt med detta projekt, i samarbete med S Hansson och P Brandström. Två ST-läkare har gjort vetenskapliga arbeten i projektet (O Hermannsson och J Kristjansson). Två artiklar är hittills publicerade (Westphal Ladfors S. Front. Sports Act. Living 2021, Bergdahl E. 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 ergospiometri och till lever- och lymfpåverkan. Vi ska undersöka flödesvariabler med 4D-flow och hur dessa är kopplade till blodtryck, perifer kärlfunktion och kärlmorfologi med UHFUS. Hittills är 31 barn med enkammarcirkulation samt 8 friska kontroller inkluderade i studien.

Vi är också involverade i ett nationellt samarbete med Lund (M Carlsson och P Liuba) kring diagnostik och prognostiska faktorer hos barn med enkammarcirkulation, som ska opereras med TCPC. Här är 16 barn inkluderade och undersökta med MR och ultraljud före TCPC-operation, och 14 barn är återundersökta efter 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 M Sandstedt.

Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

är en ärftlig hjärtmuskelsjukdom där grad av väggförtjockning korrelerar med risk för plötslig död. Behandling med högdos beta-receptor blockad 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 I Östman-Smith, har alla nått provisional end-point, och vi genomför mätning av hjärtvolym och vävnadskaraktisering med hjärt-MR för att jämföra grad av ärrbildning i hjärtat av de patienter som nått end-point i studien. Hittills är 28 patienter undersökta i studien och analys av data pågår.

Neonatal diagnostik med ultrahögfrekvent ultraljud (UHFUS)

I samarbete med A Elfvin på Neonatal och H Hebelka på Radiologi Barn, använder vi UHFUS för att tidigare kunna diagnosticera nekrotiserande enterokolit hos prematurfödda barn, vilket skulle möjliggöra säkrare diagnostik av denna patientgrupp. Vi har i denna studie hittills undersökt 6 barn med misstanke om NEC och 20 friska fullgångna kontroller.

Studie av ungdomars motståndskraft och stress (STARS)

Stress är en viktig faktor som ökar risken för kardiometabol sjukdom. STARS är en longitudinell observationsstudie kring stress, hantering av stress, levnadsvanor, socioekonomi och kardiometabol sjukdomsrisk hos 13-åriga ungdomar som följs upp vid 15, 18 och 23 år. Vi har inkluderat över 2000 ungdomar i VGR, och de har undersökts med olika enkäter, accelerometer, blodprov, hårcortisol, blodtrycksmätning samt pulsvågshastighetsmätningar, vilka jag är ansvarig för. Ansvariga för projektet är P Friberg och Y Chen vid avd f Samhällsmedicin och folkhälsa, övriga medarbetare är M Börjesson vid Inst f Medicin och D Arvidsson vid Inst f Kost- och idrottsvetenskap, alla vid GU.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Dangardt F, Friberg P, Chen Y. The cardiovascular risks of overweight or obesity in childhood but normal weight in adulthood. *Acta Paediatr.* 2024;113(10):2174-2176.
2. Jacobsen RB, Hebelka H, Gatzinsky V, Elfvin A, Dangardt F. Ultra-high-frequency ultrasound (48-70 MHz) is a promising tool for improved gastrointestinal diagnostics in infants. *Acta Paediatr.* 2024;113(10):2304-2311.
3. Lagerstrand K, Nyström A, Svensson PA, De Lange C, Dangardt F. Accurate quantification of pulmonary perfusion ratio in children with congenital heart disease using partial volume corrected 4D flow cardiac magnetic resonance. *Front Pediatr.* 2024;12:1339679.
4. Chen Y, Dangardt F, Gelander L, Friberg P. Childhood BMI trajectories predict cardiometabolic risk and perceived stress at age 13 years: the STARS cohort. *Obesity (Silver Spring).* 2024;32:583-592.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Ebba Bergdahl: Kardiovaskulär hälsa hos barn med typ 1 diabetes eller njursjukdom. Biträdande handledare: Gun Forsander och Frida Sundberg.
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. Biträdande handledare: Jan Sunnegårdh och Mats Börjesson.

Biträdande handledare

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
Jan Sunnegårdh
Mats Synnergren
Mishal Odermarsky
Maria Sjöborg-Alpman
Karin Tran-Lundmark
Frida Dangardt
Stina Manhem
Lisa Hellman
Katarina Lannering
Ola Hjelmgren

Finansiärer

ALF
Hjärt-Lungfonden
Barncancerfonden
Odd Fellow
Hjärtebarnsfonden
Frimurare
Barnhusdirektionen
Stiftelsen Samariten
Stiftelsen Emelle Fond
Göteborgs Läkaresällskap

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. Den är kopplat till ett virus. Epstein-Barr viruset. Vår enhet noterade en ökad frekvens av lymfom hos våra hjärttransplanterade barn. Vid en genomgång av de 71 barn som hjärttransplanterats under hela tidsperioden identifierades riskfaktorer med starkast statistiskt samband för uppkomst av lymfom sternotomi (operation genom bröstbenet) första levnadsåret, mismatch avseende Epstein-Barr virusinfektion, hypoplastisk vänsterkammare och kirurgiskt pallierade medfödda hjärtfel. I en speciell undergrupp med barn med medfödda hjärtfel underutvecklad vänsterkammare (hypoplastiskt vänsterkammersyndrom) var lymfomfrekvensen i vårt material 50 %. För att kunna utföra omfattande hjärtkirurgi under ett års ålder, behöver man ta bort majoriteten av bräsen (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 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. Resultaten är publicerade och huvudkonklusionen var att hjärttransplanterade barn hade ett nedreglerat immunförsvar till skillnad från njurtransplanterade, där immunförsvaret var uppreglerat, trots likvärdig immunosuppressiv behandling. För att kunna analysera subgrupper bland hjärttransplanterade barn har delstudie 1 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. Ytterligare en kontrollgrupp har lagts till, barn som är hjärtopererade men inte hjärttransplanterade. Insamling av data pågår. 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 t.ex. genom att bevara en del av thymus vid all omfattande tidig hjärtskirurgi eller att anpassa graden och typen av den immunosuppressiva behandlingen. Det är också tänkbart att en ökad kunskap om immunologiska mekanismer för uppkomst av PTLD kan tillämpas på andra typer av lymfom. Datainsamling pågår och beräknas ta flera år.

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

Pulmonalisatresi med intakt ventrikelseptum (PA-IVS) är ett ovanligt medfött hjärtfel, med en incidens på 1-4/100.000 levande födda barn. Hjärtfelet innebär att klaffen mellan höger kammare och lungpulsådern är helt stängd vid födelsen. Så länge fosterförbindelsen (ductus arteriosus) är öppen kan blodet syrsättas via lungblodkärnen, när den stänger sig inom 1–3 dagar, kan blodet inte syrsättas och barnet dör. Medicinsk behandling, med syfte till att hålla ductus arteriosus öppen, är möjlig sen 80-talet, kirurgisk behandling är nödvändig för fortsatt överlevnad. Vid det här hjärtfelet är den intrakardiella anatomin mycket varierande, höger kammare kan vara normalstor eller ytterst liten, hos ca 30 % förekommer kranskärlsfistlar, kärlförbindelser mellan höger kammare och kranskärnen. Den kirurgiska behandlingen kan variera från att enbart öppna klaffen mellan höger kammare och lungpulsådern till att operera i flera steg med syfte till enkammarehjärta. 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, nu kan man 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.

Delarbete 1. Kartläggning av den svenska populationen av individer födda med PA-IVS från 1980–2016. Resultaten är publicerade. Delarbete 2. Jämförande retrospektiv studie mellan individer som behandlats med kateterteknik respektive kirurgi vid första ingreppet. Resultaten är publicerade, se nedan Delarbete 3. Registerstudie där man jämför tid för sjukhusvård och annan sjuklighet mellan individer med PA-IVS och en kontrollgrupp. 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 enkammarecirkulation (s.k. Fontancirkulation), vilket innebär att det blod som återvänder till hjärtat leds passivt till lungkärnen, utan att passera hjärtats pumpfunktion. Vid den typen av cirkulation regleras blodflödet till kroppen av det passiva flödet genom lungorna. För att flödet ska vara optimalt ut i kroppen krävs ett optimalt flöde genom lungcirkulationen. De här individerna har varierande prestationsförmåga, en del mår bra och presterar bra, medan andra har svårt för att klara sitt dagliga liv utan hjälp. Personer med enkammarecirkulation 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 samt utforska vad som styr det för individer med enkammarecirkulation. 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 studien Uniped.

Summary in English

I. Identification of risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after pediatric heart transplantation. Early sternotomy is a risk factor for developing PTLD after pediatric heart transplantation, sternotomy in the neonatal period means thymectomy. The thymus is an important organ for the immune system. After organ transplantation it is crucial to suppress the immune system with medicine, which also

affect the risk of developing PTLT. This study analyzes the immune system in heart transplanted children, compared to kidney transplanted children and healthy, normal population children. Results from our unit, Pediatric Cardiology in Gothenburg are published. In conclusion the study showed a downregulated immune system in heart transplanted children, while it was upregulated in kidney transplanted children, in spite of similar immunosuppressive drugs. This study is extended to a National study, in order to compare subgroups of heart transplanted children. A new control group has been added, children with congenital heart defects, that have underwent sternotomy neonatally, but not heart transplanted. Data are still being collected

II. Pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA-IVS) – epidemiology and outcome of children born in Sweden 1980-2016. PA-IVS is a rare and heterogeneous congenital heart defect, affecting 4-5 children every year in Sweden. This is a unique national cohort of subjects, with this heart defect. There are different ways of treatment, and the choice of treatment must be made during the first weeks of life. A long-time follow-up will give information about the results in relation to treatment. Results from the long-term follow-up are published and show a dramatically ameliorated survival in special subgroups. A comparison between interventional, catheterbased treatment and conventional surgical treatment has been published this year.

III. Identification of factors influencing the pulmonary circulation in subjects with congenital heart defects, palliated with univentricular circulation. The pulmonary circulation is crucial for this patient group. The study aims to find factors that optimize the blood flow through the lungs. Data are still being collected.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Manhem S, Odermarsky M, Wåhlander H, Ekman-Joelsson BM. Pulmonary Atresia with Intact Ventricular Septum, a National Comparison Between Interventional and Surgical Approach in Combination with a Systemic Literature Review. Pediatric Cardiology 2024 Jul 5.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Stina Manhem. Pulmonalisatresi med intakt kammarseptum – behandlingsutveckling och nya fokusområden. Genomfört halvtidskontroll 2023.

Huvudman

Mats Mellander
mats.mellander@vgregion.se

Medarbetare

Annika Öhman
Katarina Lannering
Ingegerd Östman Smith
Renske Raaijmakers
Daniela Todorova
Anders Elfvin
Gunnar Bergman
Kalliopi Kazamia
Katrin Fricke
Misha Bhat
Petru Liuba
Constance Weismann
Eva Fernlund
Sara Jonsson
Annika Rydberg

Finansiärer

Hjärt-Lungfonden
ALF

Vår forskning handlar om att diagnostisera och behandla livshotande hjärtfel hos foster och nyfödda, så kallade kritiska medfödda hjärtfel (CCHD). Vi har tidigare visat att många nyfödda med CCHD skrevs ut från BB utan att deras hjärtfel upptäcktes vilket innebär en risk för plötslig cirkulationskollaps när ductus arteriosus slöt sig. För att minska denna risk har vi fokuserat på två strategier:

1. Förbättrad fosterdiagnostik av CCHD.
2. Screening av nyfödda med pulsoximetri (mätning av syremättnaden i blodet).

I Sverige har detta lett till att fler hjärtfel upptäcks redan under graviditeten och att alla nyfödda screenas med pulsoximetri sedan 2013. Dessa metoder har nästan helt eliminerat risken att nyfödda med CCHD lämnar BB odiagnostiserade - med ett undantag: coarctatio aortae (förträngning av stora kroppspulsådern). Att upptäcka hjärtfel redan under graviditeten gör det möjligt att planera förlossningen på ett sjukhus med specialistkompetens inom barnkardiologi och barnhjärtkirurgi. Vår algoritm för pulsoximetrisk screening av nyfödda har implementerats i flera andra länder, bland annat i USA.

Till skillnad från andra kritiska hjärtfel är coarctatio aortae ofta svår att upptäcka både vid fosterdiagnostik och vid pulsoximetrisk screening efter födseln vilket vi visat tidigare. I en nyligen publicerad studie har vi därför undersökt om mätning av perfusionsindex (PPI) kan förbättra diagnostiken av detta hjärtfel. Vi fann att nyfödda med coarctatio hade ett signifikant förhöjt PPI i höger hand, vilket kan vara en ny ledtråd för att förbättra screeningen för detta livshotande hjärtfel. Vi utreder nu om detta kriterium kan införas nationellt som en del av pulsoximetrisk screeningen. Parallellt testar vi i ett nationellt fosterkardiologiskt samarbete om man kan uppnå en större säkerhet i diagnostiken av coarctatio aortae hos foster genom att använda en kombination av ett antal uppmätta dimensioner i fostrets hjärta.

Ett annat viktigt forskningsområde är att förbättra prognosen vid fetal kritisk aortastenosis - en sjukdom som i vissa fall, under den fortsatta graviditeten, kan utvecklas till hypoplastisk vänsterkammersyndrom (HLHS), ett så kallat enkammarhjärta. Retrospektiva studier talar för att denna allvarliga utveckling kan förhindras genom en ballongvidgning av aortaklaffen under fosterstadiet. Vi genomför nu en prospektiv observationsstudie där vi jämför utfallet för foster som genomgår denna behandling med en kontrollgrupp som inte behandlas prenatalt.

Slutligen planerar vi fortsatta studier av hemodynamiskt signifikant persisterande ductus arteriosus hos extremt för tidigt födda barn (hsPDA). Här fokuserar vi på att förbättra möjligheten att förutsäga hsPDA, samt att

behandla och följa upp dessa barn, både på kort och lång sikt.

Pågående studier:

1. Prenatal prediktion av coarctatio aortae som kräver hjärtkirurgi inom 3 månader från födseln. En prospektiv nationell observationsstudie.

Coarctatio aortae är ett av de vanligaste av de livshotande hjärtfelen och står för 4–8% av alla medfödda hjärtmissbildningar bland levande födda barn men är samtidigt ett av de hjärtfel som är svårast att upptäcka vid den rutinmässiga prenatala ultraljudsscreeningen. I Sverige, under tidsperioden 2012–2018, var den fetala upptäckten av coarctatio 9–12%. Denna proportion ökade till 34% 2020–2021. Syftet med den nu aktuella studien är att prospektivt utvärdera, på nationell nivå, om applicering av ett antal fosterekokardiografiska kriterier kan leda till en förbättrad prenatal detektion av coarctatio aortae. Hypotesen är att postnatal coarctatio aortae som kräver kirurgi före tre månaders ålder kan predikteras prenatalt genom att använda en kombination av tre ekokardiografiska index. Dessa index baseras på mätning av diametrar av isthmus aortae, ductus arteriosus, mitralklaffring, tricuspidalklaffring, aortabågen före avgången av vänster subclavia samt avståndet mellan vänster carotis och vänster subclavia. Studien är ett samarbete mellan de fosterkardiologiska enheterna i Göteborg, Stockholm-Uppsala, Lund, Umeå och Linköping. Studiestart var januari 2024.

2. Trender i den prenatala diagnostiken av hjärtfel i Sverige. En retrospektiv analys av det nationella fosterkardiologiska registret SWEDCON fetal.

Andelen hjärtfel som upptäcks prenatalt har gradvis ökat parallellt med allt bättre kvalitet i det rutinultraljud (RUL) som alla gravida erbjuds vid 18–20 veckors graviditetslängd. Allt bättre generella rekommendationer kring vilka bildsnitt av fosterhjärtat som skall ingå i RUL samt riktade utbildningsinsatser till de barnmorskor som utför screeningen har lett till denna förbättring. Sedan 2014 registrerar alla sex fosterkardiologiska enheter i Sverige alla graviditeter med diagnos av fetalt hjärtfel i ett nationellt register ”SWEDCON-Fetal” (SWEDCON – The Swedish Registry of Congenital heart Disease). I ett nationellt samarbete genomför vi nu en detaljerad analys av data från registret med avseende på trender 2014–2024 i detektionen av olika typer av hjärtfel, diagnostisk precision (jämförelse med postnatal diagnos), association med extrakardiella missbildningar och kromosomavvikelse, risk för spontan fosterdöd, avbrytandefrekvens vid olika hjärtfel, andel av graviditeter med fetalt hjärtfel där förlossningen centraliseras till ett barnhjärtkirurgiskt center mm. Arbetet påbörjades 2024.

3. Potentiellt negativa effekter av prenatal diagnostik av kritiska medfödda hjärtfel.

Prenatal diagnostik av livshotande hjärtfel har uppenbara fördelar för barnet genom att möjliggöra en planerad förlossning vid ett center med full kapacitet att behandla nyfödda med sådana hjärtfel, inklusive barnhjärtkirurgi. Flera studier har visat att både mortalitet och morbiditet är signifikant bättre efter prenatal diagnostik, till exempel vid transposition av de stora artärerna och coarctatio aortae. Vissa internationella data talar för att dessa fördelar delvis motverkas av att prenatal diagnostik oftare leder till en tidigare födsel med kortare graviditetslängd till följd av inducerad förlossning eller kejsarsnitt, vilket ökar risken för olika komplikationer. Vetskapen om fostrets allvarliga hjärtfel kan också orsaka maternell stress, vilket kan leda till en tidigare spontan förlossningsstart. Av dessa skäl genomför vi nu en analys av svenska data. Vi kommer att jämföra en grupp barn med prenatal diagnos med en matchad kontrollgrupp med samma diagnosfördelning men utan prenatal diagnos. Studien baseras på nationella data med samarbetspartners från alla foster- och barnkardiologiska enheter i landet. Studien är under planering.

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

Tidigare studier har visat att kritisk aortastenosis hos foster i andra trimetern kan förvärras under den fortsatta graviditeten så att barnet föds med ett enkammarhjärta (Hypoplastisk vänsterkammersyndrom, HLHS). Detta är ett av de allra svåraste hjärtfelen med fortsatt hög mortalitet och stor risk för senkomplikationer efter avancerad hjärtkirurgi i tre steg. Prenatal ballongvidgning av fostrets förträngda aortaklaff med

syfte att bryta den prenatala utvecklingen till enkammarhjärta har rapporterats i några fallserier från ett fåtal centra i världen. Vi genomför nu en prospektiv observationsstudie av fetal ballongdilatation vid kritisk aortastenosis. Behandlingsresultaten jämförs mellan barn som genomgått ballongvidgning av aortaklaffen under fostertiden med barn som inte behandlats före födseln. Ett stort antal centra i Europa, USA och Kanada deltar i studien som leds från Barnhjärtcentrum i Göteborg. Primärt utfallsmått är transplantationsfri överlevnad med biventrikulär cirkulation utan pulmonell hypertension vid 2 års ålder. Ekokardiografiska fosterundersökningar från deltagande centra laddas upp till en server vid Göteborgs Universitet och analyseras vid ett Core-Lab vid Barnhjärtcentrum. Från studiestarten i januari 2021 till och med 2024 har 74 fall inkluderats. Målsättningen är att inkludera sammanlagt 150 fall. Datainsamling beräknas pågå ytterligare 3–4 år. Detta är den första prospektiva studien av fetal intervention vid kritisk aortastenosis med en jämförelsegrupp som uppfyller samma inklusionskriterier som interventionsgruppen. Studiens websida: <https://aepec.org/fass-prosp-study>. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05386173.

5. Öppetstående ductus arteriosus hos extremt för tidigt födda barn

Doktorandprojekt (Daniela Todorova) med fem delstudier: 1/Resultat av behandling av hemodynamiskt signifikant öppetstående ductus arteriosus (hsPDA) hos extremt underburna barn under två tidsperioder; en period med aktiv kirurgisk strategi följt av en period med mer avvaktande strategi. 2/Förekomst av post-ligeringsyndrom och dess påverkan på kort- och långtidsutfall. 3/Påverkan av hsPDA på hjärnans utveckling utvärderad med mätning av hjärnvolum med MR. 4/Prediktion av hsPDA hos extremt för tidigt födda barn med en kombination av ekokardiografiska kriterier, lungultraljud och NIRS-övervakning. 5/Resultat av dubbelterapi med ibuprofen och paracetamol jämfört med monoterapi vid farmakologisk behandling av hsPDA hos extremt för tidigt födda barn.

Summary in English

The focus is on pre- and postnatal screening for, and treatment of, critical heart disease in the fetus and newborn. In our evaluation of the results of screening for critical heart defects in Sweden we have shown that screening results are generally good but suboptimal in some respects, especially for coarctation of the aorta. Both pre- and postnatal screening for this cardiac defect need to be improved. In one study we found that the addition of peripheral perfusion index could possibly improve postnatal detection of coarctation. In another study we are testing if a set of fetal echocardiographic criteria applied prospectively can help improve identification of coarctation before birth. In a large multinational prospective study on fetal aortic stenosis we are evaluating if fetal intervention with balloon dilatation of the aortic valve during pregnancy results in a better outcome measured as transplantation-free survival with a biventricular repair without pulmonary hypertension at 2 years of postnatal age.

We are also performing a national study analyzing trends in prenatal diagnosis of cardiac defects based on a unique national registry, operational since 2014 (SWEDCON-Fetal), in which all fetal diagnoses of cardiac defects in Sweden are registered prospectively. As part of this study, we will also assess potential negative effects of prenatal diagnosis of heart defects, such as an increased rate of cesarean sections or induction of labor resulting in preterm delivery and/or negative effects on the fetus secondary to maternal stress. Finally, we plan to conduct further studies on hemodynamically significant patent ductus arteriosus in extremely preterm infants, focusing on prediction, treatment, and short- and long-term follow-up.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Clausen H, Friberg E, Lannering K, Koivu A, et al. Newborn Screening for High-Risk Congenital Heart Disease by Dried Blood Spot Biomarker Analysis. *JAMA Network Open* 2024;7(6):e2418097.
2. Söderström F, Sindelar R, Olsson KW, et al. Active versus restrictive ligation strategy for patent ductus arteriosus - A retrospective two-center study of extremely preterm infants born between 22 + 0 and 25 + 6 weeks of gestational age. *Early Hum Development* 2024;191:105976.

Huvudman

Jan Sunnegårdh
jan.sunnegardh@vgregion.se

Medarbetare

Carmen Ryberg
Sandra Buratti
Håkan Wåhlander
Shalan Fadl
Cecilia Olofsson
Janus Freyr Gudnason
Eva Strömwall Larsson
Katarina Hanseus
Magnus Dalén
Mats Synnergren
Mishal Odermarsky
Petru Liuba
Frida Dangardt
Maria Sandstedt
Mats Börjesson
Daniel Arvidsson
Pia Skovdahl
Maria Sandstedt
Britt-Marie Ekman
Joelsson
Stina Manhem
Gustaf Kallryd

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 1994–2021, i vissa fall med ännu längre uppföljningstid. I vissa delprojekt studeras resultaten nationellt, exempelvis pulmonalatresi med intakt kammarseptum, valvulär aortastenosis, subaortal stenosis. Överlevnad kontrolleras i folkbokföringsregistret och riskfaktorer för död eller annan sjuklighet vid journalgenomgång retrospektivt.

Pågående delprojekt är:

1. Nationell uppföljning av patienter opererade för truncus arteriosus communis 1994–2017 (J Gudnason)
2. Långtidsöverlevnad och riskfaktorer för död efter kirurgi och kateterbehandling för valvulär aortastenosis. (C Olofsson); pågående nordisk studie med jämförelse mellan kirurgisk behandling vs kateterintervention vid kritisk valvulär aortastenosis hos nyfödda.
3. Resultat efter kirurgi för medfött hjärtfel hos barn med Down syndrom (E Strömwall Larsson)
4. Analys av dödsorsaker hos barn opererade för medfött hjärtfel (G Kallryd)
5. Indikation för kirurgisk behandling av kammarseptumdefekt med analys av långtidsöverlevnad och komplikationer. (J Sunnegårdh, A Nygren, M Synnergren)
6. Resultat efter kirurgi till enkammarcirkulation; sammanställning av nationella resultat (Magnus Dalén, M Synnergren, M Odermarsky, P Liuba)

En studie av psykologisk utveckling och livskvalitet hos barn som behandlats med kirurgi eller katetertechnik på grund av medfött hjärtfel med testning av IQ samt besvarande av enkät (PedsQL, hjärtmodul) genomförs inom ramen för avhandlingsprojekt och i samarbete med Institutionen för Psykologi (Avhandlingsarbete C Ryberg). Totalt har över 200 barn testats vad gäller IQ och även intervjuats och besvarat enkäter som belyser livskvalitet (PedsQL 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 (PedsQL, 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 kardiomyopati. Klassificering av undergrupper

genomförs, studie av mortalitet och morbiditet. (S Fadl). Projektet drivs som ett avhandlingsarbete i samverkan med medicinska fakulteten vid Örebro Universitet.

II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation

Hjärttransplantation utförs 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. Detta är ett samarbetsprojekt med avdelningen för klinisk kemi och transplantationscentrum vid SU. 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.

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 institutionen för idrott och hälsa i Göteborg. I ett samarbete kommer vi att genomföra mätningar av fysisk aktivitet hos barn med olika typer av medfödda hjärtfel.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Safi S, Hjortdal VE, Gewillig M, Miller O, ..., Sunnegårdh J, et al. Lymphatic Disorder Management in Pediatric Patients With Congenital Heart Disease in European Pediatric Cardiology Centers: Current Status, Disparities, and Future Considerations. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e036597.
2. Dalén M, Odermarsky M, Liuba P, ..., Sunnegårdh J. Long-Term Survival After Single-Ventricle Palliation: A Swedish Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2024;13:e031722.
3. Cantinotti M, Voges I, Miller O, Raimondi F, ..., Sunnegårdh J, et al. Organisation of paediatric echocardiography laboratories and governance of echocardiography services and training in Europe: current status, disparities, and potential solutions. A survey from the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) imaging working group. *Cardiol Young.* 2024;34:1100-08.
4. Böhmer J, Wåhländer H, Karason K, Sunnegårdh J, et al. Clinical Examples of the Additive Value of Absolute Quantification of Cell-Free DNA After Heart Transplantation. *Clin Transplant.* 2024;38:e15477.

Disputation

Jens Böhmer, december 2024: Utveckling av ett blodprov för resektionsdiagnostik efter hjärttransplantation. Biträdande handledare: J Sunnegårdh, Huvudhandledare: G Dellgren, båda Institutionen för Kliniska Vetenskaper.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

1. Maria Sandstedt. Subaortal stenosis hos barn; långtidsresultat efter behandling.
2. Shalan Fadl: Dilaterad kardiomyopati hos barn och ungdomar.
3. Stina Manhem. Pulmonalisatresi med intakt kammarseptum – behandlingsutveckling och nya fokusområden.

Huvudman

Kate Abrahamsson
kate.abrahamsson@vgregion.se

Medarbetare

Marie Andersson
Lotta Andreasson
Michaela Dellenmark-Blom
Matilda Bräutigam
Vladimir Gatzinsky
Ulrica Jonsson
Linus Jönsson
Sofia Sjöström
Ulrika Svenninghed
Sofie Örnö Ax
Eva Vikberg Martinez
Peter Wide
Magdalena VuMinh
Arnell
Roger Olén
Katrín Gudlaugsdóttir
Giovanni Mosiello
Christian Radmayr
Rien Nijman
Konrad Szymanski
Sylvia Roozen
Jean-Marie Jouannic

Finansiärer

Linnéa och Josef Carlssons stiftelse
ALF
Elin & Carl Linders Fond
Jerringfonden
Kristina Stenborgs Stiftelse
Norrbacka
Eugeniasstiftelsen
RBU:s forskningsstiftelse
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond

Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck

Spina bifida förekommer hos 1,4 per 10 000 födda och innefattar olika tillstånd med ofullständig slutning av ryggmärgskanalen. När slutningsdefekten inbegriper ryggkots bakre del och herniering av ryggmärgshinnor och ryggmärg med dess nerver, benämns det myelomeningocele, MMC. Barn med MMC löper risk för flera olika typer av problem. Nedsättningar i rörelseförmåga och felställning i höft, rygg, knä och fotleder är mest synliga. Dessutom har cirka 80% kognitiva svårigheter orsakade av hydrocefalus, men även av anläggningsskador på hjärnnivå. Detta betyder att exekutiva funktionerna kan vara nedsatta med svårigheter att ta initiativ, planera och få saker gjorda.

Nästan alla individer med MMC har även en neurogen blåsfunktionsstörning, som orsakas av en störd innervation av urinblåsa och/eller sfinkter. Effekten av neurogen blåsfunktionsstörning leder till tre huvudproblem: - höga tryck i blåsan - försvårad tömning - urinläckage. Avföringsläckage ses dessutom relativt ofta på grund av neurogen tarmdysfunktion. Hos den växande individen är neurogen blåsfunktionsstörning ett presumtivt progressivt tillstånd med uttalad risk för försämring över tid. Idag är det möjligt att skydda patientens njurar från höga trycknivåer i blåsan med hjälp av effektiva blåsmuskelrelaxerande läkemedel och regelbunden tömning av urinblåsa med hjälp av en kateter, ren intermittent kateterisering (RIK). Dock saknas icke-kirurgisk metod att stärka urinrörmuskeln och därmed förhindra urinläckage. Den enda möjligheten att öka utflödesmotståndet är att tillgripa kontinenshöjande kirurgi, ett omfattande ingrepp som innebär att individen blir urinkontinent. I flertalet fall behövs blåshalsplastik, blåsförstoring, och konstruktion av en kanal med blindtarm/tunntarm mellan bukvägg och urinblåsa. Operationen innebär således att enda möjligheten för tömning av blåsan är RIK via denna kanal som har en antiläckage ventil.

Verksamhet Kirurgi barn vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU), är ett ackrediterat center för utbildning inom pediatrik urologi enligt EU-standard. Historiskt finns en lång och gedigen forskningstradition inom det barnurologiska fältet. Vid SU följer vi den största svenska kohorten individer med myelomeningocele (MMC) upp till 18 års ålder och vår urotarmterapeutiska organisation, med anor från 1970-talet då verksamheten introducerade RIK i Sverige för denna patientgrupp vilket vid den tiden var en ny behandlingsmetod. RIK var revolutionerande, med avsevärt förbättrad njurfunktion som följd. Vår organisation samlar patienterna på ett ställe, vilket gjort att vi erhållit mycket stor erfarenhet av dessa patienter. Vårt upptagningsområde för kontinenshöjande kirurgi på barn med MMC sträcker sig över VGR, Östergötland, Halland, Värmland och Norrland.

Livskvalitetsstudier hos barn, ungdomar och vuxna med MMC

I tidigare forskning har vi och andra observerat att allmänna (s.k. generiska) HRQOL-enkäter inte tillförlitligt kan värdera HRQOL hos patienter med MMC. Det har saknats en diagnosspecifik HRQOL enkät som anpassats till patienter med MMC enligt internationell standard för patient-rapporterade utfallsmått. Frågorna har varit svåra för patienterna att förstå och har inte inkluderat kliniskt viktiga aspekter till följd av MMC. Sedan 2017 finns en åldersanpassad diagnos-specifik livskvalitetsenkät för barn, tonåringar och vuxna med MMC som utvecklats på amerikansk engelska "Quality of Life Assessment in Spina bifida" (QUALAS) och som ska mäta aspekter viktiga för dem. Den har utvecklats vid ett högprofilcenter för behandling av neurogen blås- och tarmdysfunktion i Indianapolis, USA, som vi sedan tidigare har samarbeten med. Kopplat till dessa projekt finns två doktorander.

a) Fokus i detta arbete är att översätta och utvärdera vilken validitet och reliabilitet har de diagnosspecifika HRQOL enkäterna QUALAS C (barn), T (tonåringar) och A (vuxna) har hos svenska barn, ungdomar och vuxna med MMC. Pilotstudien för alla tre åldersversioner har slutförts, och resultatet har sammanställts i ett manuskript som publicerades 2024.

b) När den svenska versionen av QUALAS etablerats kommer vi att utvärdera den generiska och diagnos-specifika livskvalitet hos barn, tonåringar och vuxna samt faktorer som möjligen påverkar barnens HRQOL i en svensk multicenterstudie. Med detta hoppas vi kunna bidra till en högre förståelse för hur kirurgi på blåsa med och utan komplikationer, samt urin- och avföringsinkontinens påverkar barnen samt bättre förstå värdet av kontinenshöjande kirurgi i barnsjukvård.

Nationella registerstudier om mortalitet, morbiditet och sjukvårdskonsumtion hos individer med MMC

Vården och det preventiva arbetet för individer med ryggmärgsbräck har förbättrats avsevärt under de senaste decennierna. Men alltjämt fortsätter gruppen att ha behov av en betydande mängd sjukvårdsinsatser. De kommande 10 åren kommer ca 30 individer årligen att överföras till vuxenvården i Sverige. Med tanke på att man inom vuxenvården inte haft möjlighet till samma förebyggande arbetssätt som varit så framgångsrikt för dessa individer inom barnsjukvården via vår uro-tarmterapeutiska organisation, finns det behov av att lyfta fram dödlighet, dödsorsak och mängd slutenvård för att kartlägga vårdbehoven för dessa individer. Sveriges personnummersystem i kombination med registrering av uppgifter i olika register utgör en unik kunskapsbank att dra lärdomar ur. Vi genomför nu registerstudier med syfte att kartlägga dödlighet hos gruppen individer med ryggmärgsbräck födda från 1973 och fram till 2021 samt slutenvårdskonsumtion i olika åldersperioder.

a) Registerforskningens första del innefattar kartläggning av prevalens/10 000 av MMC under olika tidsperioder (från 70-talet till 20-talet), mortalitet och dödsorsak under olika åldersgrupper från första levnadsveckan upp till >18 års ålder. I studien tar man hänsyn till faktorer som kan ha betydelse för dödlighet tex prematuritet, hydrocefalus, nivå på ryggmärgsbräcket, associerade hjärtfel och andra missbildningar. Vi beskriver hur stor andel av dödsfallen som är relaterade till urinvägsproblematik. Den samlade kohorten innefattar 1736 individer och 379 dödsfall under den studerade perioden. Man ser att dödsorsaker varierar beroende på tidsperiod och ålder på individerna, vilket är värdefull information inför framtida preventiva arbeten. Första artikel med resultat publicerades under 2024, ytterligare manus pågår.

b) Den andra delen av registerforskningen fokuserar på slutenvårdskonsumtionen för samma kohort, även här jämförs olika åldrar och tidsperioder. Vi kommer kartlägga antal slutenvårdsepisoder samt vilka diagnoser som föranlett den ineliggande vården. Finns skillnader mellan olika grupper, såsom kvinnor/män, individer med shunt respektive inte, individer vårdade i VGR jämfört med övriga landet, individer som genomgått kontinenshöjande kirurgi eller inte. Vidare avser vi undersöka hur stor del av vårdepisoderna som berott på potentiellt undvikbara orsaker, definierade såsom urinvägsinfektion, trycksår, hud och mjukdelsinfektioner, sepsis, komplikationer till kirurgi eller medicinsk vård, pneumoni, septisk artrit eller osteomyelit, och komplikation till kateterisering av urinröret. Individer följda av urotarmterapeutiska organisationen i VGR markeras i datauttaget för att kunna jämföra utfall VGR-patienter jmf med hela landet. Förhoppningen är att genom dessa kartläggningar kunna förstå och skraddarsy insatser för att arbeta

bättre preventivt genom hela livet för individer med MMC, betänkande de olika medicinska och kognitiva svårigheter utmaningar de har att hantera.

Utveckling av europeiska vård- och behandlingsrekommendationer för konservativ och kirurgisk behandling vid neurogen blåsfunktionsstörning hos barn och ungdomar med MMC

Som ett framstående barnurologiskt center, blev verksamheten i den första ansökningsomgången godkänd i som medlem i det Europeiska referensnätverket (ERN) eUrogen redan år 2017. Detta nätverk riktar sig till vård och behandling av patienter med sällsynta och komplexa uro-genitala tillstånd. Tillsammans med ERN, ITHACA, vars arbete riktar sig till patienter med sällsynta medfödda syndrom och sällsynta intellektuella eller andra utvecklingspsykologiska tillstånd som är genetiskt betingade, bedrivs ett intensifierat arbete kring barn och ungdomar med MMC. Under senaste året har jag ett arbete tillsammans med Giovanni Mosiello, barnurolog från Bambino Gesù Children's Hospital, Rom, Italienledare gällande det europeiska arbetet kring barn och ungdomar med MMC i eUrogen-ITHACA, och tillsammans med "European Association of Urology". Vi har föregående år kartlagt evidens genom systematiska litteraturoversikter som berör diagnostik, konservativ behandling och kontinenshöjande kirurgi till följd av neurogen blåsfunktionsstörning vid MMC och uppföljningsbehov hos barnen. Denna är genomförd och sammanfattar skriftligen och ska under ligga till grund för en expertkonsensus i eUrogen-ITHACA, EAU för framställande av europeiska vård- och behandlingsrekommendationer vid neurogen blåsfunktionsstörning hos barn och ungdomar.

English Summary

Spina bifida is seen in 1.4 per 10,000 births in Sweden. Children with spina bifida are at risk of reduced mobility in the lower part of the body, hydrocephalus, cognitive difficulties and neurogenic bladder dysfunction, which in turn leads to high bladder pressure, difficulty in emptying the urinary bladder and urinary leakage. Nowadays, the patient's kidneys are protected with medication and regular emptying of the bladder using a catheter. However, there is no conservative method to strengthen the urethral muscle and in those cases advanced surgery is needed to prevent urinary leakage. General health-related quality of life (HRQOL) questionnaires do not provide reliable assessments in individuals with spina bifida. Since 2017, there is an age-appropriate American diagnosis-specific quality of life questionnaire for children, teenagers and adults "Quality of Life Assessment in Spina Bifida" (QUALAS). We have translated, evaluated the validity and reliability of the diagnose-specific HRQOL questionnaires QUALAS C (children), T (teenagers) and A (adults) in Swedish. When the Swedish version of QUALAS is established, we will evaluate the HRQOL in children, teenagers and adults with spina bifida as well as the factors that possibly affect it in a Swedish multicenter study. This can contribute to a higher understanding of how bladder surgery with and without complications and how urinary and faecal incontinence affects individuals, as well as better understanding of the value of continence-enhancing surgery performed in pediatric healthcare. In adult care one did not have the opportunity for the same preventive working method that has been successful in pediatric care via our urotherapy organization. Therefore, we use register studies to highlight mortality, cause of death and the amount of inpatient care in order to map the care needs of all individuals with spina bifida born in Sweden from 1973 to 2021.

As a member of the European Reference Network (ERN) eUrogen since 2017, we have during the last 2 years been co-editors for the development of European care and treatment recommendations for conservative and surgical treatment in neurogenic bladder dysfunction in children and adolescents with spina bifida. This guideline is completed in the spring of 2024. individuals with spina bifida. This work was published in 2024.

Gastroschisis

Fem på 10 000 födda barn har bukväggsbräck vilket innebär att bukväggen inte slutits under fosterstadiet och tarmarna därmed inte ligger inne i bukhålan utan hänger ut. Barnen opereras under första levnadsdygnet, man försöker om möjligt att föra in tarmarna i bukhålan. Är detta in möjligt väntar man på att bukhålan expanderar under de närmaste dagarna och tarmarna skyddas under tiden av en påse. Denna missbildning ger i många fall besvär med tarmarnas funktion som förstoppning men också buksmärter och detta har först på senare år börjat uppmärksammas. I studier har man också sett att dessa barn riskerar

en nedsatt livskvalitet och påverkad psykisk hälsa trots att man tidigare trott att gastroschis är en mindre drabbad grupp ur morbiditetssynpunkt.

Analys av livskvalité och psykisk hälsa hos barn födda med bukväggsbräck och kopplingen till vårdbehov

I detta forskningsprojekt översätter och validerar vi livskvalitéenkäten "PedsQL Gastrointestinal Symptom Module" från engelska till svenska (artikel 1, publicerad 2022). Detta följs av ett field test där enkäten prövas på en större grupp barn med olika magtarmsbesvär (artikel 2, publicerad 2024). Därefter tillämpar vi enkäten i gruppen barn födda med gastroschisis 2–18 år som opererats vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus. Genom en retrospektiv genomgång av de kliniska parametrarna hos dessa barn kommer vi undersöka vilka tidiga kliniska faktorer som påverkar deras livskvalitet (artikel 3, publicerad 2024 och psykisk hälsa (artikel 4 manuskript pågår). Genom detta hoppas vi kunna skraddarsy en uppföljning och identifiera vilka barn som behöver en mer intensiv uppföljning.

Inflammatorisk tarmsjukdom

a) 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 bl.a. drabbas av en komplikation i form av att det utvecklas fistel från ändtarmen till huden, s.k. perianal fistel. Vi planerar att undersöka olika behandlingsmetoder, historiska resultat samt hur patienterna i den patientgruppen mår.

b) Barn som opereras på grund av IBD: resultat av rekonstruktiv kirurgi och erfarenhet av att leva med stomi.

Det finns begränsad forskning om barn med IBD och stomi. Vi planerar att kartlägga litteraturen om HRQOL hos barn med stomi, samt ta reda på hur barnen med IBD och stomi mår, både genom en kvalitativ intervjustudie och en kvantitativ HRQOL studie. Utöver detta deltar vi i 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, Andersson M, Szymanski KM, Andréasson CL, Vu Minh Arnell M, Sjöström S, Abrahamsson K. Linguistic, Content and Face Validity of the Swedish Version of a Quality-of-Life Assessment for Children, Teenagers and Adults with Spina Bifida. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21:624.
2. Andersson M, Hadi L, Dellenmark Blom M, Sillen U, Sjöström S, Arnell MVM, Abrahamsson K. Mortality rates, cause and risk factors in people with spina bifida, register-based study over five decades. *Acta Paediatr*. 2024;113:1916-1926.
3. Bräutigam M, Abrahamsson K, Gatzinsky V, Saalman R, Hadi L, Nilsson S, Dellenmark-Blom M. The Swedish PedsQL gastrointestinal symptoms scale and symptoms module showed good psychometric performance. *Acta Paediatr*. 2024;113:2564-2572.
4. Bräutigam M, Dellenmark-Blom M, Abrahamsson K, Gatzinsky C, Gatzinsky V. Gastrointestinal quality of life in children born with gastroschisis. *Pediatr Surg Int*. 2024;41:24.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Matilda Bräutigam. Projekt: Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Halvtidsseminarium 2023.
2. Roger Olén. Projekt: Barn och Ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna

och hur kan behandlingsresultaten förbättras.

3. Lotta Andreasson. Projekt: Hälso-relaterad livskvalitet hos barn med myelemeningocele.
4. Lana Hadi. Projekt: Vuxna med myelemeningocele, mortalitet, morbiditet och hälso-relaterad livskvalitet.
5. Katrin Gudlaugsdottir. Projekt; Children operated due to IBD – outcomes of reconstructive surgery and the experience of living with an enterostomy.
6. Anders Sandin. Projekt: Long-gap esophageal atresia - The development of an experimental model of esophageal regeneration in vivo as an attempt to improve clinical outcome.

Bihandledare

1. Sofie Örnö Ax. Projekt: Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi- mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Huvudhandledare: Michaela Dellenmark-Blom. Halvtidsseminarium 2023.
2. Ulrika Svenninghed. Projekt: Hälsorelaterad livskvalitet hos barn och ungdomar med blåsdysfunktion studier om patienters och föräldrars erfarenheter vid funktionell blåsdysfunktion samt vid blåsextrofi/epispadi komplexet. Huvudhandledare: Michaela Dellenmark-Blom.

Huvudman

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

Medarbetare

Kate Abrahamsson
John E Chaplin
Vladimir Gatzinsky
Linus Jönsson
Ulrika Svenninghed
Sofie Örnö Ax
Matilda Bräutigam
Julia Hannah Quitmann
Stefanie Witt
Monika Bullinger
Jens Dingemann
Carmen Dingemann
Benno M Ure
Alba Sánchez Galán
Tutku Soyer
Graham Slater
Benjamin Zendejas-Mummert
Helene Engstrand Lilja
Jan F Svensson
Erik Omoling
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

Patient-rapporterade utfall med fokus på symtombörda, Hälsorelaterad livskvalitet och psykisk hälsa vid gastro sällsynta och komplexa barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier

Överlevnad av barn som föds med allvarliga missbildningar har förbättrats avsevärt. I flera av de barnkirurgiska tillstånden saknas långtidsutvärderingar och kirurgiska evalueringar utifrån hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) och psykisk 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 barga för god funktion och HRQOL hos det uppväxande barnet och dess familj, in i vuxenlivet.

Patient-rapporterade utfallsmått

Patient-rapporterade utfallsmått (PROM) refererar till frågeformulär (instrument) som mäter patienters erfarenheter av sin hälsostatus, inklusive deras symptom, funktion eller HRQOL ur deras perspektiv. Hos barn kan det även inkludera föräldrarnas skattning av barnets hälsa. Sjukdomsspecifika PROM används för att mäta hälsostatus vid ett viss sjukdom/tillstånd utifrån aspekter som är viktiga för just den patientgruppen. De ger mer klinisk relevant information än allmänna (s.k. generiska) PROM och kan därför användas för monitorering av enskilda patienters hälsa och svar på behandling, liksom utvärdering av vård och behandling i forskning på gruppnivå. Sjukdomsspecifika PROM utgör ett fundament för att kunna uppnå en patient-centrerad och evidensbaserad vård. Av stor betydelse är dock att det finns internationella rekommendationer för utveckling av PROM som inkluderar på vilken validitet och reliabilitet de måste uppnå för att få göra "claims" om resultat av vård och behandling.

Patient-rapporterade utfallsmått inom barnkirurgi

Under föregående år genomförde en internationell författargrupp i European Reference Network for rare Inherited and Congenital Anomalies (ERNICA) och jag en litteraturöversikt som summerade den senaste användningen av PROM och kvaliteten på de PROM som används inom barnkirurgi. I ett doktorandprojekt har vi även påbörjat en systematisk litteraturöversikt som sker inom ramverket för de europeiska referensnätverken ERNICA och eUrogen, som handlar om att kartlägga psykisk ohälsa och beteendestörningar hos barn med sällsynta och komplexa barnkirurgiska tillstånd (anorektala missbildningar, kongenitalt diafragmabräck, esofagusatresi, gastroschis, omphalocele, kirurgiskt behandlad nekrotiserande enterokolit) och dess relation till HRQOL.

Esofagusatresi

Genom ett tyskt samarbetsprojekt genererade vi nyskapande forskning om HRQOL hos barn födda med avbruten matstrupe, esofagusatresi (EA). Genom att utveckla ett åldersanpassat set av sjukdomsspecifika HRQOL enkäter för barn födda med EA, "the EA- QOL-questionnaires", i samarbete med center från 14 länder har pågått ett översättnings- och valideringsarbete av "the EA- QOL- questionnaires", från Europa, Asien, Afrika, Nord-Amerika och Central-Amerika publicerats. Parallellt har förberedelser för det sista steget att utvärdera fler psykometriska egenskaper av "The EA-QOL questionnaires" i ett internationellt material av 22 länder.

Under året har också ett projekt som jag leder med Boston Children's Hospital, Harvard Medical School etablerats, som syftar till att utveckla PROM som mäter symtombörda av matstrups- och luftvägssjuklighet hos barn och vuxna födda med EA. Förutom nämnda aktörer, finns internationell konsensus från "the board of International Network for Esophageal Atresia (INoEA)", där jag ingår med andra internationella specialister på EA, samt den internationella patientföreningen (EAT), att dessa PROM ska vara de standardiserade utfallsmåtten ur patientperspektiv vid EA. Detta projekt har därför kapacitet att bana väg för internationellt standardiserade PROM för symtombörda av matstrups- och luftvägssjuklighet hos patienter med EA, och mått på deras erhållna vård- och behandling. Det ger möjlighet tillsammans med "The EA-QOL questionnaires" att öka barnens/föräldrarnas delaktighet i vård- och behandling, men även stärka deras röst i vård- och behandlingsforskning i Sverige och världen över.

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 hos barnet och föräldrarna bestäms utav både medfödda, kirurgiska och psykosociala faktorer. Som fortsättning i ett doktorandprojekt kartlägger vi förekomst och faktorer som är associerade till mat- och måltidsbesvär hos barn opererade för EA upp till 18 års ålder. I ett nationellt rikstäckande projekt om barn födda med EA fokuserar vi på utvärdering av HRQOL och psykologisk hälsa i barn- och ungdomsår, när bristen på matstrupsvävnad är stor (long-gap EA). I en nationellt rekryterad kohort barn med long-gap EA har vi observerat att deras sjuklighet, allmänna och sjukdomsspecifika HRQOL efter rekonstruktiv kirurgi vid EA inte är sämre än hos de som opererats med primär direktanastomos och som har en förväntat mildare problematik, men de behöver fler sjukvårdsbehandlingar och mer stöd i skolan. 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, pågår en nationellt rikstäckande 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.

Bukväggsbråck

Under föregående år etablerades ett nationellt samarbetsprojekt med Karolinska Universitetssjukhuset studerar vi HRQOL, psykisk ohälsa och neuropsykiatrisk kom-morbiditet hos barn med gastroschis och omphalocele.

Blåsexstrofi-epispadi-komplexet

I ett nationellt samarbetsprojekt med Karolinska sjukhuset studerar vi HRQOL hos barn och ungdomar med diagnos inom blåsexstrofi-epispadi komplexet. I projektet ingår att, utveckla och validera en diagnosspecifik livskvalitetsenkät för dessa barn samt kartläggning av deras livskvalitet, psykosocial hälsa, familjepåverkan och hälso- och sjukvårdserfarenheter. Kopplat till detta projekt finns en doktorand. I projektet genomförde vi tio fokusgrupper med barn födda med blåsexstrofi-epispadi komplexet och deras föräldrar. Fokusgrupperna spelades in för ljud, har transkriberats, har analyserats och första manus är under författning.

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

A patient-reported outcome (PRO) is any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else. A PRO measure (PROM) is a questionnaire that collects data on health outcomes directly from the patient. According to international standards, a PROM should capture aspects of most importance and meaningfulness to the patients, using questions phrased in a wording that the patients use and recognize. Thereby, PROMs can facilitate the systematic collection of how patients feel and function, as valid scientific evidence to support health-care decisions, complementary to other evidence of clinical outcomes and/or biomarkers. Over the past few decades, medical and surgical advances have led to an increased survival rate for children with rare and complex conditions treated in pediatric surgery. This progress has given rise to a new generation of survivors who reach childhood milestones, adolescence, and adulthood. My research focuses on such vulnerable groups of children with rare and complex congenital malformations treated in pediatric surgery. Focus of my research includes the development and psychometric evaluation of PROMs and health care experiences, and the application of PROMs in follow-up, prognostic, and treatment evaluations. The concepts of investigations are quality of life, physical health, mental health, coping, adaptation in children and their families. As the conditions are rare and complex, these are conducted as multicenter studies in Sweden or internationally.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Bräutigam M, Dellenmark-Blom M, Abrahamsson K, Gatzinsky C, Gatzinsky V. Gastrointestinal quality of life in children born with gastroschisis. *Pediatr Surg Int.* 2024;41:24.
2. Gottrand F, Krishnan U, Widenmann A, Dellenmark-Blom M, et al. Navigating global collaboration: challenges faced by the international network on esophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19:304.
3. Bräutigam M, Abrahamsson K, Gatzinsky V, Saalman R, Hadi L, Nilsson S, Dellenmark-Blom M. The Swedish PedsQL gastrointestinal symptoms scale and symptoms module showed good psychometric performance. *Acta Paediatr.* 2024;113:2564-2572.
4. Nordenström J, Sjöström S, Dellenmark-Blom M. Parents' experiences of treatment and outcomes in high-grade vesicoureteral reflux in infants – one piece in the puzzle of VUR management? *Journal of Pediatric Urology. J Pediatr Urol.* 2024;20:939-947.
5. Dellenmark-Blom, M, Andersson M, Szymanski KM, Andréasson CL, et al. Linguistic, Content and Face Validity of the Swedish Version of a Quality-of-Life Assessment for Children, Teenagers and Adults with Spina Bifida. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2024;21:624.
6. Andersson M, Hadi L, Dellenmark M, et al. Mortality rates, Causes and Risk-factors for Death in Individuals with Spina Bifida over Five Decades from Infancy to Adulthood a Nationwide Swedish Register-Based Study. *Acta Paediatrica*, 2024;113:1916-1926.
7. Soto Jansson J, Bjurulf B, Dellenmark Blom M, Hallböök T, Reilly C. Caregiver perceptions of the impact of Dravet syndrome on the family, current supports and hopes and fears for the future: A qualitative study. *Epilepsy Behav.* 2024;156:109790.
8. The International EA-QOL Group. M Dellenmark Blom, S Witt, N Durkin, et al. An International Collaborative Initiative to Establish a Quality-of-Life Questionnaire for Children and Adolescents with Repair of Esophageal Atresia in 14 Countries. *Children* 2024;11;286.

9. de Vos C, Dellenmark-Blom M, Sikwete FM, Sidler D, van Wyk L, Goussard P. Disease-specific quality of life as part of the long-term follow-up for children born with esophageal atresia in an academic unit in South Africa-a pilot study. *Dis Esophagus*. 2024; Mar 12:doae016.
10. Soto Jansson J, Bjurulf B, Dellenmark Blom M, Hallböök T, Reilly C. Diagnosis, epilepsy treatment and supports for neurodevelopment in children with Dravet Syndrome: Caregiver reported experiences and needs. *Epilepsy Behav*. 2024;151:109603.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Ulrika Svenninghed. Projekt. 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.
2. Sara Persson, Health-related quality of life, mental health and behavior difficulties in children with rare and complex pediatric surgical conditions” och genomförs i rikstäckande samt internationella samarbetsstudier som leds av mig som huvudhandledare. Bihandledare är Colin Reilly och Linus Jönsson.

Bihandledare

1. Roger Olén. Projekt: Barn och Ungdomar med Crohns sjukdom och perianal fistel, hur mår patienterna och hur kan behandlingsresultaten förbättras. Huvudhandledare Kate Abrahamsson.
2. Lotta Andréasson ”Hälso-relaterad livskvalitet hos barn med myelomeningocele”. Huvudhandledare är Kate Abrahamsson. Övrig bihandledare Marie Andersson.
3. Lana Hadi. Projekt. Vuxna med myelomeningocele, mortalitet, morbiditet och hälso-relaterade livskvalitet. Kate Abrahamsson. Övrig bihandledare Marie Andersson.

Huvudman

Sofia Sjöström
sofia.sjostrom@vgregion.se

Medarbetare

Jakob Bäckstrand
Pia Löfgren
Ulrika Svenninghed
Cathrine Gatzinsky
Josefin Nordenström
Michaela Dellenmark Blom
Per Brandström
Yvonne Simrén
Tina Linnér
Helena Ekdahl
Gundela Holmdahl
Linus Jönsson
Mattias Prytz
Ylva Carlsson
Kate Abrahamsson
Ulla Sillén

Finansiärer

ALF
Frimurare
Barnhusdirektionen
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond

English summary

The overall theme of the projects can be described as clinical studies with the aim of increasing knowledge, improving diagnostics and evaluating treatment for congenital serious structural and less serious but nevertheless troublesome functional disorders of the urinary tract and gastrointestinal tract in children and adolescents. A couple of studies are national and regional multicenter studies and the others are clinical studies originating from the children's hospital. The projects are based on a common competence in the research group regarding the investigation and treatment of children with these health problems. The studies involve several different departments at the children's hospital and Sahlgrenska University Hospital, such as the department of paediatric surgery and urology, the paediatric urotherapy unit, paediatrics (nephrology), paediatric radiology, paediatric physiology and the antenatal unit at the department of obstetrics/gynecology. The projects require the combined resources of the healthcare system to be implemented. The projects involved are; Evaluation of treatment options for high-grade vesicoureteral reflux in infants, Bowel habits and functional constipation - prevalence and prognosis in healthy children in the municipality of Gothenburg, Bladder dysfunction and dyscoordination during micturition in otherwise healthy children – can EMG recording during flow measurement improve diagnostics and guide treatment, Follow-up and evaluation of treatment after surgery for ruptured appendix in children.

Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn.

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% under barndomen med en prevalens omvänt proportionerlig mot åldern eftersom den växer bort hos många, framför allt vid lindrig reflux. Reflux graderas 1–5 med ökad risk för sjuklighet vid högre grad av reflux. Majoriteten upptäcks efter febril urinvägsinfektion i spädbarnsåldern men upp till en tredjedel får diagnos efter fynd på antenatal fosterscreening vid rutinultraljud. Behandling av höggradig urinvägsreflux hos spädbarn är särskilt utmanande på grund av hög frekvens njurskada, både medfödda och förvärvade och stor risk för blåsdysfunktion och urinvägsinfektioner. De har mindre chans till spontant tillfrisknande och behöver oftast medicinsk och kirurgisk behandling.

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

Svenska spädbarnsrefluxstudien var en kontrollerad randomiserad nationell multicenterstudie utgående från Göteborg där spädbarn med höggradig urinvägsreflux randomiserades till behandling med enbart antibiotikaproylax eller tillägg av endoskopisk injektionsbehandling med Deflux R. Behandlingsgrupperna jämfördes efter ett år avseende refluxgrad, urinvägsinfektioner, njurskador samt blåsfunktion. Resultat har redovisats i fyra artiklar och en avhandling. Studien visade att endoskopisk behandling är mer effektiv än enbart antibiotika för att bota eller minska reflux men man såg vid uppföljning efter ett år ingen tydlig skillnad mellan behandlingsgrupper avseende urinvägsinfektioner, njurskador eller blåsfunktion. Uppföljning av spädbarnsrefluxstudien har initierats genom en prospektiv tvärsnittsstudie ca 10 år efter inklusion i ursprunglig studie. Studien inbjuder till strukturerad klinisk uppföljning med värdering av blåsfunktion (uroterapeutisk 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 är en multicenterstudie som utgår från Drottning Silvias barnsjukhus och har samarbete med pediatrika enheter i hela landet. Inkludering och datainsamling pågår. Projektet kommer att utgöra del av avhandling för doktorand vid avd för Pediatrik, Sahlgrenska Akademien.

Höggradig urinvägsreflux hos spädbarn – föräldrars upplevelser av barnets sjuklighet, utredning och behandling. Familjepåverkan vid höggradig spädbarnsreflux är i stor utsträckning obeforskat och kunskap därom är viktigt för att förbättra förståelse och bemötande samt underlätta vården. Med syfte att beskriva familje och föräldrapåverkan vid spädbarnsreflux har en kvalitativ studie kring PRO (patient/family reported outcome) och PRE (patient/family reported experience) utförts genom fokusgruppsmetodik med deltagare från familjer med barn med diagnosen i Västsverige. Semistrukturerade intervjuer av föräldrar 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. Resultat av studien finns beskrivet som del av avhandling, har presenterats på konferenser samt publicerats i vetenskaplig tidskrift. Bearbetning av insamlade data pågår och ytterligare manuskript kommer.

Incidens och prognos vid antenatal hydronefros

Hydronefros är ett vanligt fynd antenalt med varierande rapporter om incidens och grad av spontan regress. I 2018 års nya nationella vårdprogram rekommenderas uppföljning vid njurbäckensvidgning (APD) >6mm hos foster under rutinultraljud av gravida i andra trimestern. I en samverkansstudie mellan antenatalenheten och barnkirurgen utförs en prospektiv epidemiologisk studie med syfte att utvärdera antenalt och postnatalt utfall av hydronefros under perioden 2019–2022 med två års uppföljning. Under perioden har 31 094 rutinultraljud utförts vid enheten; 162 fall av hydronefros har identifierats. Jämförelse med graviditetsregistret utförs avseende demografiska data och riskfaktorer hos gravida. Retrospektiva data för barn med motsvarande ICD-koder före två års ålder som handlagts vid barnsjukhuset SU insamlas för jämförelse mellan antenalt och postnatalt diagnosticerade avseende andel febrila urinvägsinfektioner, vårdtillfällen, njurskador samt behov av kirurgisk åtgärd före två års ålder. Datainsamling är slutförd och bearbetning av data pågår. Studien har presenterats som abstract på internationella konferenser och bearbetning av manuskript till vetenskapliga tidskrifter pågår. Projektet utgör del av avhandling och delvis i examensarbete på läkarprogrammet GU.

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

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

Validerade enkäter om toalettvanor, tarm- och blåsfunktion och en 3 dagars avföringsdagbok ifylls upprepat under de första levnadsåren. Vid 2 samt 6 månaders ålder utförs anorektal manometri, 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 och 6 månader samt 1, 4 och 7 år. Studien har bidragit med viktigt normalmaterial för diagnostik och utvärdering av behandling vid tarmtömningsstörningar. Genom att identifiera avvikelser från det normala kan man hjälpa barn med funktionell förstoppning. Prognostiskt gynnsamma och ogynnsamma faktorer identifieras. Inkludering till studien avslutad men datainsamling pågår. Hitintills tre artiklar och en avhandling publicerade från studien och ytterligare manuskript är under bearbetning.

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

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 varianter av blåsdysfunktion drabbar barn, de flesta är godartade och kan botas med specifik blåsträning av uroterapeut. Några behöver medicinsk behandling med exempelvis antikolinergika. Man skiljer på tillstånd som rör fyllnadsfasen av blåsan, t. ex. överaktiv 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.

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 miktion hos barn. Forskningspersoner i åldrar 5–15 år erbjuds deltagande i studien vid besök på uroterapienheten. Standardiserat och validerat frågeformulär om symtom vid blåsdysfunktion används och man utföra en flödesmätning med tillägg av 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 forsknings-personerna behandlas sedan enligt ordinarie rutin. Enligt styrkeberäkning kommer studien att behöva inkludera ca 100 forskningspersoner i diagnos (barn med dyskoordination) och 100 i kontrollgrupp (barn med annan blåsstörning). Inklusion till studien är påbörjad och datainsamling pågår.

Uppföljning och utvärdering av behandling efter kirurgi för brusten blindtarm hos barn

Blindtarmsinflammation (akut appendicit) är ett vanligt tillstånd med en livstidsincidens på 7% varav ca en femtedel är barn under 18 år. Behandlingen är kirurgisk och ungefär 20% av barn har brusten blindtarm (perforerad appendicit) vilket medför ökad risk för postoperativa komplikationer såsom intra-abdominell abscess eller ileus. De flesta barn som opererats för perforerad appendicit behöver tilläggsbehandling med antibiotika för att förebygga komplikation men evidens för hur länge man bör behandla för att undvika komplikationer är svag. Likaså är långtidsutfall efter perforerad appendicit hos barn otillräckligt beskrivet.

I en regional retrospektiv studie av 383 barn akut opererade för perforerad appendicit i VGR år 2014–2018 har utfall såsom vårdtid, antibiotikabehandling och komplikationer exempelvis abscess studerats med påvisande av stora skillnader i handläggning (antibiotika och vårdtid) inom regionen vid jämförelse mellan länssjukhus och universitetssjukhus utan påvisad skillnad i andel komplikationer eller återinläggning på sjukhus. Vidare har riskfaktorer för komplicerat förlopp identifierats. En HTA-analys (Health Technology Assessment) har sedan genomförts vid SU med frågeställning 'Vilken är optimal behandlingstid med antibiotika efter operation för perforerad appendicit hos barn' publicerad som HTA-rapport 2024:138 Can the postoperative routine of intravenous/oral antibiotics after acute appendectomy in children with perforated appendicitis be shortened?

Utifrån frågeställning och identifierad kunskapslucka efter HTA-analys planeras nu en prospektiv randomiserad multicenterstudie jämförande 3 och 5 dagars postoperativ antibiotikabehandling hos barn opererade för perforerad appendicit. Vidare planeras en långtidsuppföljning av barn opererade för perforerad appendicit för att se om dessa barn har mer bekymmer med buksmärta, förstoppning eller annan tarmtömningsproblematik jämfört friska barn samt om de har opererats för exv. tarmvred som sen komplikation till brusten blindtarm. Projektet är uppstartat och är del i planerat avhandlingsarbete.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. U Sillén, S Hansson, S Jernmark, S Sjöström, P Brandström. Longitudinal follow-up of bladder function in children who participated in the Swedish Reflux Trial. Journal of Pediatric Urology. 2024;20:118-126.
2. J Nordenström, S Sjöström, M Dellenmark-Blom. Parents' experiences of treatment and outcomes in high-grade vesicoureteral reflux in infants. One piece in the puzzle of VUR management? Journal of Pediatric Urology 2024;20(5):939-947.
3. M Andersson, L Hadi, M Dellenmark, U Sillen, S Sjöström, M Vu Mihn Arnell, K Abrahamsson. Mortality rates, cause and risk factors in people with spina bifida, register based study over five decades. Acta Paediatrica 2024;00:1-11.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Jakob Bäckstrand. Projekt: Postnatalt utfall efter antenatal hydronefros samt långtidsuppföljning av behandlingsalternativ vid höggradig spädbarnsreflux. Biträdande handledare J Nordenström och Y Carlsson.
2. Pia Löfgren. Projekt: Behandling och uppföljning av barn efter operation för brusten blindtarm. Biträdande handledare L Jönsson och M Prytz.

Bihandledare

Ulrika Svenninghed. Projekt: Hälsorelaterad livskvalitet hos barn och ungdomar med blåsdysfunktion. Huvudhandledare M Dellenmark Blom. Övriga handledare K Abrahamsson och G Holmdahl.

Huvudman

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

Medarbetare

Kerstin Allvin
Jovanna Dahlgren
Hans Fors
Maria Forslund
Jenni Gårdstedt Berghog
Anton Holmgren
Magdalena Josefsson
Kjersti Kvernebo
Sunnergren
Helena Ly
Ensio Norjavaara
Henrik Ryberg
Martin Österbrand

Finansiärer

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 östrogen 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 för barn är fortfarande bristfällig. I samarbete med Equalis, den svenska leverantören av externt kvalitetssäkringsprogram inom laboratoriemedicin, har vi undersökt 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) har jämförts med tillgängliga validerade kliniska LC-MS/MS-analyser (n=3). Resultaten visar en stor spridning 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 östrogen; 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 mammas 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 publicerade data visar att lätt prematurfödda pojkar födda med låg födelsevikt har en avvikande könssteroidprofil, med förhöjda nivåer av androgener som spädbarn. 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 till 10 år visar ett starkt samband mellan låg födelsevikt och höga könssteroidkoncentrationer vid 10 års ålder. Motsvarande analys för flickorna är pågående.

III. Flickor med prematur thelarche

Tidig uppkomst av bröstutveckling hos en ung tjej är vanligtvis ett godartat och isolerat prepubertalt tillstånd, dvs prematur thelarche, 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, resultat och manus är under bearbetning.

IV. Förbättrad bedömning av normal och avvikande pubertetsutveckling

Frågeställningar kring tillväxt under pubertet och pubertetsutveckling är en mycket vanlig remissorsak från skolhälsovård/primärvård till barnmedicin och utgör en stor del av arbetet vid barnendokrina mottagningar (ca 5–10 000 remisser/år i Sverige). Tillväxt kring puberteten är svårbedömd dels pga. stor normalvariation för pubertetsstart dels pga. att sambanden mellan tillväxt, hormonnivåer och yttre könskaraktistika är ofullständigt kartlagda. För den kliniska bedömningen har man tillgång till tillväxtkurvan, mognadsbedömning och hormonanalyser, men man saknar det tydliga tidsmässiga sambandet mellan dessa tre faktorer.

Det finns ingen longitudinell studie som har kopplat samman de tre sätt som biologiskt kännetecknar pubertet – hormoner, könskaraktistika och tillväxtmönster. Vi har unika möjligheter att göra detta. Betydelsen av studien är att bidra till effektiv och kunskapsbaserad vård. Ny fysiologisk kunskap om pubertet omsätts i klinisk praxis. Fler friska barn som bara är lite tidiga eller sena i sin pubertetsutveckling kan slippa utredningar och upprepade läkarbesök, samtidigt som identifieringen förenklas av de barn som verkligen har avvikande pubertet och behöver specialistvårdens kompetens och tid.

1. Vi har tagit fram ett unikt material av 50 friska longitudinellt följda individer avseende tillväxt, uppgifter om sekundära könskaraktistika och dygnsprofiler av hormoner som testosteron/östrogon.
2. Vi har utvecklat och publicerat en ny tillväxtmodell (QEPS) som beskriver/analyserar pubertetstillväxt på ett mycket mer detaljerat sätt än tidigare varit möjligt.
3. Vi har utvecklat hög-känsliga analysmetoder för östradiol och testosteron vilket möjliggör analys av de låga nivåer som ses före och vid pubertetstart. All data är insamlad och under bearbetning.

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

Blodprover är sparade årligen på 98 barn i en randomiserad klinisk 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.

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. Ankarberg-Lindgren C, Becker C, Svala E, Ryberg H. Methodological considerations in determining sex steroids in children: Comparison of conventional immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Clin Chem Lab Med. 2024;62(1):85-96.
2. Ly HJ, Ankarberg-Lindgren C, Fors H, Nilsson S, Dahlgren J. Interpreting IGF-1 in children treated with recombinant growth hormone: challenges during early puberty. Front Endocrinol (Lausanne). eCollection 2024 Dec 31.

Huvudman

Malin Berghammer
malin.berghammer@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

Hjärtebarnsfonden
Högskolan Väst South
Africa - Sweden University
Forum
Kraftstaden

Forskningen inryms inom tre områden:

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

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

Sammanfattning

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

I projektet ingår två delar:

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

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

2) Kvinnor med medfödda hjärtfel i samband med graviditet

Sammanfattning

Gruppen vuxna med medfödda hjärtfel har växt under de senaste decennierna, vilket betyder att allt fler kvinnor med medfödda hjärtfel idag kommer i barnafödande ålder. Ett medfött hjärtfel har visat sig innebära ökad risk i samband med graviditet både för kvinnan och barnet, t.ex.

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

3) Mentorskap för sjuksköterskor

Sammanfattning

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Kovacs AH, Luyckx K, Thomet C, Budts W, Enomoto J, Sluman MA, Lu CW, Jackson JL, Khairy P, Cook SC, Chidambarathanu S, Alday L, Estensen ME, Dellborg M, Berghammer M, et al; APPROACH-IS Consortium, International Society for Adult Congenital Heart Disease. Anxiety and Depression in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(3):430-441.
2. Bay A, Berghammer M, Burström Å, et al. Symptoms during pregnancy in primiparous women with congenital heart disease. *Scand Cardiovasc J.* 2024;58(1):2302135.
3. Garcia de Avila MA, de Jesus Amorin T, Hamamoto Filho PT, de Almeida GMF, Olaya-Contreras P, Berghammer M, et al. Anxiety among children a year after the onset of the COVID-19 pandemic: a Brazilian cross-sectional online survey. *Front Public Health.* 2024;12:1372853.
4. Berndtsson P, Skyvell-Nilsson M, Brink E, Berghammer M. Commitment and efforts to maintain mentoring: Nurse managers' perceptions of structuring mentoring provision for new nurses in a hospital setting. *J Clin Nurs.* 2024;33(9):3700-3710.

Huvudman

Per Brandström

Medarbetare

Sverker Hansson
Frida Dangardt
Kerstin Lagerstrand
Magnus Lindén
Catharina Svanborg
Therese Rosenblad

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
John och Brit
Wennerströms stiftelse
FoU Västra Götaland
FoU Region Halland

Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen

Vår forskning kring njurskada hos barn fokuserar på pyelonefrit/urinvägsinfektioner. Vi kombinerar kliniska och epidemiologiska studier avseende mekanismer, bilddiagnostik, behandling och långtidskomplikationer.

Genom vår forskning har kliniska riktlinjer för handläggning av barn med UVI kunnat förenklas. De två stora nationella multicenterstudierna om barn med kraftig vesikoureteral reflux där vi varit drivande och delaktiga har starkt bidragit till kunskapen om refluxens betydelse och den kliniska handläggningen av dessa barn. Studierna följs nu upp med långtidsuppföljningar för att kartlägga långtidseffekter hos dessa barn som utgör en riskgrupp för återkommande infektioner och framtida njurskador.

I en multicenter-studie med spädbarn med förstagsångs-UVI, där vi engagerat Sveriges alla barnkliniker, studeras aktuell epidemiologi och resistents samt följsamheten till nationella vårdriktlinjer. I ett samarbete med universitetet i Lund studeras också genetiska förutsättningar för UVI-symtom och njurskada i denna population. Denna studie har resulterat i 4 publicerade artiklar och två disputationer i början av 2025.

Flera aspekter på njurtransplantation på barn har studerats, såsom långsiktig transplantatfunktion, opportunistiska virusinfektioner samt långtidskomplikationer med fokus på kronisk rejektion och hjärt-kärlpåverkan. En av våra specialistläkare och blivande doktorand har haft forskningstid under året för att påbörja arbetet med en långtidsuppföljning av alla personer som njurtransplanterats som barn i Göteborg. Formell doktorandanmälan planeras under 2025.

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 University, we have studied the genetic factors involved in UTI and UTI-related renal damage in this population. This study has produced for articles in peer reviewed journals and two doctoral students plan to have their dissertations in the beginning of 2025.

Several aspects of renal transplantation in children are studied regarding

graft function, opportunistic viral infections and long-term complications with focus on chronic rejection and cardiovascular health. One of our specialists in pediatrics and soon to be doctoral student has had funding for starting up a project with long term follow-up of patients who have had a kidney transplant in Gothenburg during childhood. We aim for a formal application for a doctoral project during 2025.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Rosenblad T, Lindén M, Ambite I, Brandström P, Hansson S, Godaly G. Genetic determinants of renal scarring in Swedish children with febrile UTI. *Pediatr Nephrol* 2024;39:2703-2715.
2. M. Linden, T. Rosenblad, K. Rosenborg, S. Hansson and P. Brandstrom. Infant urinary tract infection in Sweden - A national study of current diagnostic procedures, imaging and treatment. *Pediatr Nephrol* 2024;39:3251-3262.
3. M. Linden, T. Rosenblad, S. Hansson and P. Brandstrom. Adherence to the Swedish paediatric guidelines for urinary tract infections. *Acta Paediatr* 2024 Dec 18.

Huvudman

Jovanna Dahlgren
jovanna.dahlgren@gu.se

Medarbetare

Gerd Almqvist-Tangen
Carina Ankarberg-Lindgren
Anna Björk
Katarina Boustedt
Maria Dellenmark-Blom
Karin Fast
Hans Fors
Marita Grönlund
Hanna Hebelka
Kajsa Järvholm
Kjersti Kvernebo-Sunnergren
Alexandra Lind
Lovisa Lovmar
Helena Ly
Nataliia Muz
Staffan Nilsson
Torsten Olbers
Josefine Roswall
Robert Saalman
Gabriella Seidal
Lovisa Sjögren
Juulia Suvilehto
Hans Törnblom
Elisabet Wentz

Finansiärer

ALF
Göteborgs Läkaresällskap
Drottning Silvias
Jubileumsfond
FoU Västra Götaland
Frimurare
Barnhusdirektionen
IngaBritt och
Arne Lundbergs
Forskningsstiftelse

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

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 s.k. metabola syndromet. I förlängningen kan detta leda till diabetes typ 2, hjärtsjukdom och för tidig död. Dagens nivå på 14% övervikt och 4% obesitas hos svenska 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 metabolt aktivt visceralt fett och det mer fördelaktiga bruna fettet. Alla överviktiga 7-åriga barn med högt midjemått hade redan tecken på metabola syndromet. När brunt fett studerades fann vi en positiv korrelation till muskelmassa samt till 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. Under 2024 gjordes uppföljning av brunt fett och skelettets kvalitet med MR på samma barn nu i 15-årsåldern. Studien visade en koppling mellan brunt fett vid 7- och 15-års ålder. Det kvarstår en koppling mellan brunt fett och kroppssammansättning. Individer med lägre koncentration av brunt fett och större fettdepå vid 7-års ålder hade det även vid 15-års ålder. Dessa individer hade i större utsträckning högre BMI både vid 7- och 14 års ålder.

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. Behandling av barnobesitas

Senaste åren har flera nya behandlingar för barnobesitas tagits 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 A Björk och K 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.

I samarbete med genetiker undersöks s.k. 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 har 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 hade apnéer i dessa unga år. Doktorand M Dellenmark-Blom studerar copingstrategier hos barn med obesitas och påverkan på exekutiva funktioner.

I de mycket svåra behandlingsresistenta obesitasfallen har vi erbjudit ungdomarna kirurgisk behandling inom Adolescent-Morbid-Obese-Surgery (AMOS) studien under nationell ledning av kirurg och professor Torsten Olbers. Långtidsdata visar att merparten av de dryga 120 ungdomar som opererats 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 A Björk predikterande variabler inkluderat neuropsykiatri och psykosociala effekterna av kirurgin.

III. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn

En majoritet av kända syndrom är associerade med kortvuxenhet utan att barnet är tillväxthormonbristigt, medan man känner till att vissa syndrom har dysreglering i dygnssekretionen av tillväxthormon. I egenskap av nationellt kunskapscentrum för barn med tillväxtrubbningar och registerhållare av det nationella kvalitetsregistret för tillväxthormonbehandling hos barn, har vi mångåriga data från behandlade barn. 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 övertygande data om att barn vid s.k. underhållsfasen av tillväxthormonbehandling (2-3 år innan pubertetsstart) bör justera ner den höga dosen baserat på serumnivåer av tillväxtfaktorer. På samma sätt behöver man justera upp dosen under första fasen av puberteten, där tolkning av värdena på tillväxtfaktorer kan vara en utmaning. Doktorand H Ly har utvärderat ett decenniums individualiserad behandling baserat på validerade prediktionsmodeller och nya modeller av modulering av tillväxtfaktorer på insatt tillväxthormonbehandling har tagits fram med hjälp av machine-learning teknik.

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 respektive Silver-Russell syndrom (SRS). Tidigare doktoranden K Kvernebo Sunnergren har publicerat data från pojkar med SRS, där merparten hade 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 slutning av tillväxtzonerna uppnås alldeles för tidigt med negativ effekt på slutlängd. I samarbete med gastroenterologerna R Saalman och H Törnblom har examensarbetare Miriam Petersson och postdoc N Muz studerat om snabb viktsutveckling av modern PEG-behandling leder oftare till för tidig uppnådd slutlängd och om särskilda nutritionsmodaliteter leder till mer gastrointestinala besvär som vuxen. Enkät svar följs nu upp med gastroenterologisk bedömning av H Törnblom.

Dessutom undersöker vi i samarbete med flera europeiska centra om vuxna med SRS utvecklar metabola syndromet med bla. leverförfettning, nedsatt glukostolerans, hypertoni, hyperlipidemi och PCOS redan i 30–40 årsåldern. Ansvarig studiekoordinator är N Muz, som i samarbete med ansvarig genetiker L Lovmar kompletterat de genetiska och epigenetiska studierna på de patienter man tidigare inte hittat de sedvanliga epigenetiska förändringarna. Leverultraljud utförs i samarbete med H Hebelka.

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 lifestyle 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 of great interest in 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 experience low bone mineral density five years 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 therefore studied such as SRS, Prader Willi, Noonan and Turner syndrome with focus on metabolic and cardio-vascular outcome.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Ly HJ, Ankarberg-Lindgren C, Fors H, Nilsson S, Dahlgren J. Interpreting IGF-1 in children treated with recombinant growth hormone: challenges during early puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. eCollection Epub 2024 Dec 31.
2. Berggren S, Dahlgren J, et al. Osteocalcin in infancy and early childhood and its correlation with later growth and body composition: A longitudinal birth cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Epub 2024 Dec 27.
3. Berggren SS, Bergman S, Almquist-Tangen G, Dahlgren J, Roswall J, Malmberg JS. Frequent pain is common among 10-11-year-old children with symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J*

- Pain Res. 2024;17:3867-3879.
4. Dahlin K, Järholm K, Dobrescu SR, Dahlgren J, Wentz E. Neuropsychological profile in young girls at high risk of developing anorexia nervosa. Eur Eat Disord Rev. Epub 2024 Nov 15.
 5. Muz N, Petersson M, Saalman R, Dahlgren J. Percutaneous endoscopic gastrostomy helped to normalise feeding problems and gastrointestinal symptoms in Silver-Russell syndrome. Acta Paediatr. 2024 Oct 25.
 6. Lämmer C, Backeljauw P, Tauber M, ..., Dahlgren J, et al. Growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: safety and effectiveness data from the PATRO Children study. Ther Adv Endocrinol Metab. 2024;15:20420188241264343.
 7. Dellenmark-Blom M, Järholm K, Sjögren L, Levinsson A, Dahlgren J. Neurodevelopmental disorders in children seeking obesity treatment- associations with intellectual ability and psychiatric conditions. Front Psychiatry. 2024;15:1332598.
 8. Dellenmark-Blom M, Järholm K, Sjögren L, Levinsson A, Dahlgren J. Family screening for neurodevelopmental problems and its associations with child cognitive function enable tailored treatment for childhood obesity. Acta Paediatr. 2024;113:2107-2118.
 9. Järholm K, Gronowitz E, Janson A, ..., Dahlgren J, et al. Cognitive functioning in adolescents with severe obesity undergoing bariatric surgery or intensive non-surgical treatment in Sweden (AMOS2): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. EClinicalMedicine. 2024;70:102505.
 10. Ovik T, Lind A, Popovic Z, Dahlgren J, et al. Foveal thickness and vascular variables in adolescents born moderate-to-late preterm. Acta Ophthalmol. 2024;102:797-804.
 11. Eriksen C, Boustedt K, Brask Sonne S, Dahlgren J, et al. Early life factors and oral microbial signatures define the risk of caries in a Swedish cohort of preschool children. Sci Rep. 2024;11:14:8463.
 12. Berggren SS, Dahlgren J, et al. Reference limits for osteocalcin in infancy and early childhood: A longitudinal birth cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2024;100:399-407.
 13. Fast K, Wentz E, Roswall J, Strandberg M, Bergman S, Dahlgren J. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism in 12-year-old children: A population-based cohort. Dev Med Child Neurol. 2024;66:493-500.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Helena Ly: Optimizing GH treatment in clinical settings. Biträdande handledare: H Fors, GU. Disputation april 2025.
2. Karin Fast: Samband mellan fetma och symptom på ADHD respektive autism hos halländska barn. Biträdande handledare: professor S Bergman, och professor E Wentz, GU. Disputation juni 2025.
3. Anna Björk. Childhood obesity and neurodevelopmental problems. Biträdande handledare: K Järholm, Lunds universitet, E Wentz, GU. Planerad disputation april 2026.
4. Maria Dellenmark-Blom: Kognitiva förutsättningar hos barn med fetma – Implikationer för skolgång och behandling. Biträdande handledare: K Järholm, Lunds universitet, och L Sjögren, GU. Planerad disputation februari 2026.

Bihandledare

1. Andrew Beamish: Adolescent bariatric surgery. Huvudhandledare T Olbers, Linköping universitet.
2. Alexandra Lind: Måttlig prematuritet, låg vikt och preeklampsi – inverkan på morfologiska, metabola och vaskulära tillstånd. Huvudhandledare M A Grönlund, Örebro universitet.
3. Karin Dahlin: Vad predisponerar anorexia nervosa? Huvudhandledare E Wentz, GU, övrig Biträdande handledare K Järholm, Lunds universitet.
4. Malin Örn: Adolescents with severe obesity – the experiences of undergoing treatment. Huvudhandledare L Sjögren, övrig Biträdande handledare K Järholm, Lunds universitet.
5. Gabriella Seidal: Tidiga påverkansfaktorer för kroppssammansättning och metabola syndromet under skollåren. Huvudhandledare J Roswall, övrig Biträdande handledare G Almqvist-Tangen, båda GU.
6. Peter Goldberg: Anorexia nervosa – prevalens, prediktiva faktorer samt behandling. Huvudhandledare E Wentz, GU.

Postdoc

Nataliia Muz: Phenotyp-genotypkorrelationer hos barn med Silver-Russell syndrom: Fokus på endokrina, gastrointestinala och metabola tillstånd.

Huvudman

Olov Ekwall
olov.ekwall@gu.se

Medarbetare

Viktoria Hennings
Andri Leó Lemarquis
Jiangyuan Li
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
Frimurare
Barnhusdirektionen
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 erkänt 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 thymusfunktion. I forskningsgruppen drivs ett tiotal projekt med gemensam nämnare att skapa ny kunskap kring utvecklandet av den immunologiska toleransen i thymus vilket i slutänden kan möjliggöra utvecklandet av nya metoder för diagnostik och behandling. I projekten integrerar vi kliniska och experimentella studier av patienter, cellsystem och djurmodeller.

Exempel på några aktuella projekt

- Thymektomi. Vid operationer av vissa medfödda hjärtfel tas thymus bort i samband med operationen. I kliniska, experimentella och epidemiologiska studier av patienter där thymus opererats bort i nyföddhetsperioden undersöker vi förekomsten av sjukdomar relaterade till immunsystemet samt bakomliggande mekanismer.
- 22q11-deletionssyndromet. Patienter med 22q11-deletionssyndromet har i varierande omfattning liten thymus, låga antal T-lymfocyter, infektionskänslighet och autoimmunitet. Genom patientstudier, experimentella studier av human thymusvävnad och studier av transgena möss undersöker vi bakomliggande mekanismer, sjukdomens naturalförlopp och nya diagnostiska markörer.
- B-celler i thymus. Thymus är framför allt ett organ där t-celler utvecklas, men det finns också en relativt stor population b-celler som skiljer sig från b-cellerna i blodet. Vi studerar egenskaper och funktion av b-celler i human thymus.
- Könsskillnader i thymusfunktion. I projektet provas hypotesen att könsskillnader i den centrala toleransutvecklingen i thymus bidrar till den högre frekvensen autoimmuna sjukdomar hos kvinnor jämfört med män. Två principiellt olika bakomliggande mekanismer för könsskillnaden undersöks genom studier av human thymus och musmodeller; dels effekter av könshormoner och dels effekter av avvikande X-inaktivering hos kvinnor.

- Noggranna kliniska och experimentella studier av patienter med medfödda immunologiska sjukdomar görs för att förbättra diagnostik, behandling och förståelse av både underliggande sjukdomsmekanismer och funktioner i det friska immunsystemet.

Engelsk sammanfattning

Immune dysregulation is an underlying mechanism in many diseases; not only classical immune disorders but also common diseases e.g. cardiovascular disease and cancer. T-cells are the key regulators of the immune system, and their regulatory abilities are formed during central tolerance induction in the thymus. In the research group we are focusing on clinical and experimental studies of the thymus to deepen our understanding of tolerance mechanisms both in health and disease.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Whalen J, Chandra A, Kracker S, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID)-APDS Registry Working Party. Comparative efficacy of leniolisib (CDZ173) versus standard of care on rates of respiratory tract infection and serum immunoglobulin M levels among individuals with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS): An externally-controlled study. Clin Exp Immunol. 2024 Dec 2:uxae107.
2. Israni M, Alderson E, Mahlaoui N, et al. ESID Clinical Working Party; ERN RITA Transition Working Group Consortium. Recommendations for Transitioning Young People with Primary Immunodeficiency Disorders and Autoinflammatory Diseases to Adult Care. J Clin Immunol. 2024;45:57.
3. Gylemo B, Bensberg M, Hennings V, ..., Ekwall O*, Nestor CE*. A landscape of X-inactivation during human T cell development. Nat Commun. 2024;15(1):10527.
4. Kläsener K, Herrmann N, Håversen L, ..., Ekwall O, et al. Targeting CD38 with monoclonal antibodies disrupts key survival pathways in paediatric Burkitt's lymphoma malignant B cells. Clinical & Translational Immunology 2024;13: e70011.
5. Kreins AY, Dhalla F, Flinn AM, Howley E, Ekwall O, et al, on behalf of the European Society of Immunodeficiencies Clinical Working Party, European Society of Immunodeficiencies guidelines for the management of patients with congenital athymia. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2024;154(6):1391-1408.
6. Yi-Hao Chan, Vanja Lundberg, ..., Olov Ekwall*, and Shen-Ying Zhang*(*equal contribution). SARS-CoV-2 brainstem encephalitis in human inherited DBR1 deficiency. J Exp Med. 2024;221:e20231725.
7. Karbiener M, Kindle G, Meyts I, et al, ESID- COVID Consortium. Clinical efficacy of SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing antibodies in immunoglobulin preparations for the treatment of agammaglobulinemia in patients with primary antibody deficiency. J Med Virol 2024;96:e29738.
8. Oikonomou V, Smith G, Constantine GM, ..., Ekwall O, et al. The Role of Interferon- γ in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. N Engl J Med. 2024;390:1873-1884.
9. Marchal A, Cirulli E, et al; COVID Human Genetic Effort, COVIDeF Study Group, French COVID Cohort Study Group, CoV-Contact Cohort, COVID-STORM Clinicians, COVID Clinicians, Orchestra Working Group, Amsterdam UMC COVID-19 Biobank, NIAID-USUHS COVID Study Group. Lack of association between classical HLA genes and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. HGG Adv 2024;5(3):100300.
10. Romero-Castillo L, Li T, ..., Ekwall O, Burkhardt H, Holmdahl R. Human MHC Class II and Invariant Chain Knock-in Mice Mimic Rheumatoid Arthritis with Allele Restriction in Immune Response and Arthritis Association. Adv Sci (Weinh). 2024 Apr 11:e2401513.
11. Yalcinkaya A, Cavalli M, Cederholm A,..., Ekwall O, et al. No link between type I interferon autoantibody positivity and adverse reactions to COVID-19 vaccines. NPJ Vaccines. 2024;9:42.

Pågående doktorandprojekt

Viktoria Hennings. Translationella studier av könsskillnader i central toleransutveckling i thymus och dess betydelse för utvecklandet av autoimmuna sjukdomar. Biträdande handledare: Å Tivesten, E Telemo och M Svensson.

Huvudman

Anders Fasth
anders.fasth@gu.se

Medarbetare

Boel Andersson-Gäre
Stefan Berg
Lillemor Berntsson
Maria Ekelund
Olov Ekwall
Vanda Friman
Anna Karlsson
Jenny Lingman-Framme
Tor Moberg
Sólveig Óskarsdóttir
Karin Rydenman
Elke Schubert
Agnes Szentpetery
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 immunbrister och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet

Vår grupp forskar inom området pediatrik immunologi, vilket betyder medfödda och förvärvade immunbrister, autoinflammatoriska sjukdomar och reumatiska sjukdomar. De flesta av 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, patogenes och prognos. 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 hjärtsjukdom, diabetes, malignitet och integrering i samhället.

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

Epidemiologisk forskning ger för barn med JIA kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer, prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. Under åren 1997 – 2000 rekryterade vi till en nordisk populationsbaserad 510 barn till en epidemiologisk studie där vi studerar prognos, prognosmarkörer, klassificering, komplikationer som överdödlighet i t.ex. hjärtsjukdom och diabetes samt sociala faktorer som studier, yrkesliv och familjebildning. En svensk populationsbaserad studie visade vid 20-års-uppföljningen 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. Den senaste stora gemensamma uppföljningen gjordes 18 år efter insjuknandet. Vår uppföljning 18 år efter insjuknandet visar att ungefär hälften av barnen och ungdomarna som insjuknat i JIA var i remission efter 18 år, men att detta är inte alltid samma personer som var i remission 8 år efter insjuknandet. Vi har kunnat visa att förloppet för ungdomarna kan indelas i fyra grupper och där grupp 2 är särskilt intressant då både läkaren och patienten upplever tydligt försämring i sjukdomen men objektiva mått visar inga tecken till

aktiv artrit. De nuvarande kriterierna för sjukdomen och dess indelning har kritiserats och vi har särskilt lyft fram bristen på kongruens mellan vuxen- och barnkriterierna för de former av ledsjukdom som finns både hos barn och vuxna. En stor grupp barn med psoriasisartrit och ankyloserande artrit klassificeras som "annan artrit" med barnkriterierna. Det gör att dessa barn inte alltid får rätt behandling och riktig information om förlopp och prognos.

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 har en matematisk modell utvecklats som prognostiskt verktyg. I vår nya planerade uppföljning planeras att undersöka särskilt faktorer som socioekonomiskt utfall, smärta, trötthet, prognos för irit, kardiovaskulär samsjuklighet och jämförelse av prognos för grupper där diagnoskriterier är olika för barn och vuxna (psoriasisartrit, ankyloserande spondylartrit/entesitrelaterad artrit). Under 2024 har Maria Ekelund disputerat och vidare finns två finska forskarstuderande som bland annat studerar komorbiditet i andra autoimmuna sjukdomar samt transition till vuxenvården.

Under slutet av 2023 och under 2024 har en intensiv planeringen skett för en omfattande ny uppföljning 28 – 30 år efter insjuknandet. Denna del kommer att påbörjas under 2025 med olika startdatum i de olika deltagande centra. Ytterligare doktorander och postdocs har rekryterats på nordisk bas. Data beräknas vara insamlade under 2026 och därefter sker analys och redovisning.

Autoinflammatoriska sjukdomar (P.W, S.B, A.K, T.M, 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. Antibiotikabehandling före och efter diagnos av PFAPA jämfört med kontroller har analyserats och kommer att publiceras under året. En studie färdigställd under 2024 visar att den allmänna uppfattningen att närmare 100% av barn med PFAPA blir bra efter tonsillektomi är en sanning med modifikation. Hälften blev helt bra, men 20% hade andra PFAPA-relaterade symptom och 20% hade fortsatta feberepisoder. Se också Stefan Bergs rapport om autoinflammatoriska sjukdomar.

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

För de primära immunbristerna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes, samt resultat och prognos vid allogen hematopoietisk stamcellstransplantation. Internationellt samarbete är viktigt då de enskilda sjukdomarna i många fall är extremt sällsynta. Internationella riktlinjer för diagnos, behandling och uppföljning för barn, respektive vuxna med 22qdeletions-syndromet har publicerats (SÓ), liksom prenatal screening för samma syndrom. Diagnostik med helgenomsekvensering innebär att vi hittar sjukdomsorsakande varianter i tidigare inte beskrivna gener., vilket ofta kräver forskningsanalyser för att bekräfta varianternas kliniska betydelse. Se också Olov Ekwalls rapport om thymus roll.

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 – inborn errors of immunity, autoinflammatory disorders and pediatric 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. Rypdal V, Glerup M, Rypdal M, Dalen Arnstad E, Aalto K, Berntson L, Fasth A, et al. For the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Disease activity trajectories from childhood to adulthood in the population-based Nordic juvenile idiopathic arthritis cohort. *RMD Open* 2024;10:e003759.
2. Tuomi AK, Rebane K, Arnstad ED, Berntson L, Fasth A, et al. Body mass index is associated with health-related quality of life and disease characteristics in young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2024;22:25.
3. Vallée TC, Glasmacher JS, ..., Fasth A, et al. Wiskott-Aldrich Syndrome: A study on 577 patients defining the genotype as a predictive biomarker for disease severity. *Blood*. 2024;143:2504-2516.
4. Rydenman K, Berg S, Fasth A, Karlsson-Bengtsson A, Wekell P. Antibiotic prescriptions to children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Acta Paediatr*. 2024;113:1927-1933.
5. Karbiener M, Kindle G, Meyts I, et al; ESID COVID Consortium Clinical efficacy of SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing antibodies in immunoglobulin preparations for the treatment of agammaglobulinemia in patients with primary antibody deficiency. *J Med Virol*. 2024;96:e29738.
6. Glerup M, Kessel C, Foell D, Berntson L, Fasth A, et al. On behalf of the Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Inflammatory biomarkers predicting long-term remission and active disease in juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open*, 2024;10:e004317.
7. Israni M, Alderson E, Mahlaoui N et al; ESID Clinical Working Party; ERN RITA Transition Working Group Consortium. Recommendations for Transitioning Young People with Primary Immunodeficiency Disorders and Autoinflammatory Diseases to Adult Care *J Clin Immunol*. 2024;45:57.
8. Chan YH, Lundberg V, Le Pen J, et al; COVID Human Genetic Effort; Wilson MR, et al. SARS-CoV-2 brainstem encephalitis in human inherited DBR1 deficiency. *J Exp Med*. 2024;221:e20231725.

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

1. Karin Rydenman (Huvudhandledare Per Wekell)
2. Katriina Mikola, Helsingfors universitet (Doktorand i det nordiska projektet)

Huvudman

Gun Forsander
gun.forsander@vgregion.se

Medarbetare

Annelie Carlsson
Åke Lernmark
Johnny Ludvigsson
Olle Korsgren
Oskar Skog
Johan Wersäll
Ragnar Hanås
Peter Adolfsson
Frida Dangardt
Ebba Bergdahl
Frida Sundberg
Daniel Novak
Per Magnusson
Diana Swolin Eide
Auste Pundzuite-Lyckå
Daniel Malmodin
Anders Bay Nord
Göran Karlsson
Graham Ogle
Mark Atkinson
Ulf Hannelius
Pedro Teixeira
Peter W. Goss
Natasia Bratina
L.Eduardo Calliari
Roque Cardona-Hernandez
Karin Lange
Sarah.E. Lawrence
Christine.A. March

Finansiärer

Barndiabetesfonden
Diabetesfonden
Svenska diabetesstiftelsen
ALF
Göteborgs Läkaresällskap
FoU Västra Götaland
Vinnova

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 nydiagnostiserad typ 1 diabetes som skulle ha mest nytta av prevention eller tidig terapeutisk intervention. Vi avser att med hjälp av projektet ta fram metoder för en populationsbaserad, generell screening av typ 1 diabetes. Samarbete sker med myndigheter såsom Socialstyrelsen och Läkemedelsverket samt andra screeningverksamheter nationellt och internationellt såsom Teddystudien och DiaUnion.

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.

AIDIT

AIDIT, Azithromycin Insulin Diet Intervention Trial (AIDIT: EUDRA CTNumber 2018-002191-41) undersöker 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 och ge betacellsvila skapas möjlighet till uppbromsning av sjukdomsförloppet. I studien planerades inklusion av upp till 60 barn, (6,00–15,99 år) som fått diagnosen typ 1 diabetes högst tio dagar dessförinnan. Alla barn som deltog fick bästa tillgängliga insulinbehandling enligt internationella och nationella riktlinjer med stöd av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning (CGM) från diagnosen. Hälften av barnen randomiserades till att få tilläggsbehandling enligt AIDIT-protokollet. Insulinsekretionsförmågan efter 12 månader jämfördes med kontrollgruppen. Tyvärr fick inklusion i studien avbrytas i förtid eftersom det under Covid-19 pandemin saknades möjlighet att genomföra den del av interventionen som innebar slutenvård med 72 timmars iv insulinbehandling. Vi planerar nu att 2025 följa upp samtliga studiedeltagare 4-5 år efter studiestart med upprepat MR pancreas samt inflammations- och metabola markörer.

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 advice and support to minimize the reflux to the pancreatic duct, will lead to preservation of beta cell function. 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.

Bättre Diabetes Diagnos (BDD)

Nationellt samarbetsprojekt för prospektiv datainsamling och kartläggning av HL-A och andra riskgener, diabetesspecifika antikroppar, C-peptid samt koppling till genetiska riskfaktorer såsom CVD, övervik/fetma och autoimmun sjuklighet. 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 35 artiklar i välrenommerade, internationella tidskrifter. 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 a 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.

SweBoneDiab

Diabetessjukdomen ger en starkt ökad risk för mikro- och makroangiopati. Ett hittills tämligen outforskat område är hur diabetessjukdomen påverkar bentäthet och skelettutveckling under ungdomsåren. Vi har undersökt skelettets mikrostruktur och dess relation till kroppssammansättning, diabetisduration samt metabol kontroll. 15–18 åriga flickor och pojkar med minst 8 års diabetisduration kompletterar tidigare undersökningar med ytterligare biomarkörer, ex mikroRNA och tillväxtdata för kartläggning av patogenesen till skelettförändringar och annan komplikationsutveckling vid T1D.

The long-term 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 as microRNA are performed to study the factors behind the elevated risk for different kinds of complications to the disease.

CHIC-D, Studie på kärlhälsa 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 diabetisduration samt friska kontroller. Målsättning är att med unikt känsliga metoder kartlägga tidiga förändringar i kärlmorfologi, kärlfunktion och autonom funktion hos barn med typ 1 diabetes samt att undersöka riskfaktorer associerade med dessa förändringar. Syftet är att finna unga individer med ökad risk för kärlskador för att tidigt kunna göra en intervention med syftet 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

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 etablerat internationella kontakter inom området och gått vidare med kvalitetssäkringsundersökningar av insulin som förvarats under osäkra förhållanden i länder utan säker tillgång till kylskåp och tillförlitliga leveransvägar. För ytterligare kvalitetsbestämning är nu en

kompletterande studie gjord avseende såväl NMR som Thioflavin T fluorescence assay, SEC-MALS, och Native PAGE för att beskriva anledningen till insulinets något minskande effekt vid långtidsförvaring.

NMR (Nuclear Magnetic Resonance Technique) is not the most common but probably the most efficient way to study the quality of insulin. We have earlier performed and published studies on how insulin storage influences the potency of insulin and during 2024 studied the biophysical characterization of the 'rapid-acting' analogue insulin aspart using NMR, Thioflavin T fluorescence assay, SEC-MALS, and Native PAGE to decipher the cause behind the subtle potency decline upon prolonged storage.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Goss PW, Bratina N, Calliari LE, ..., Forsander G. ISPAD Position Statement on Type 1 Diabetes in Schools. *Horm Res Paediatr* 2024 Oct 3:1-11.
2. Shields BM, Carlsson A, K Patel, J Knupp, A Kaur, D Johnston, K Colclough, H Elding Larsson, G Forsander, et al. Development of a clinical calculator to aid the identification of MODY in pediatric patients at the time of diabetes diagnosis. *Scientific Reports* 2024;14(1).
3. Lindgren M, Norstrom F, Persson M, Elding Larsson H, Forsander G, et al. Prevalence and Predictive Factors for Celiac Disease in Children with Type 1 Diabetes: Whom and When to Screen? A Nationwide Longitudinal Cohort Study of Swedish Children. *Diabetes Care*. 2024;47(4):756-60.
4. Teixeira PF, Battelino T, Carlsson A, ..., G Forsander. Assisting the implementation of screening for type 1 diabetes by using artificial intelligence on publicly available data. *Diabetologia*. 2024;67(6):985-94.
5. Wersäll JH, J Ekelund, K Akesson, R Hanås, ..., G Forsander. Relative poverty is associated with increased risk of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children. A Swedish national population-based study in 2014-2019. *DIABETIC MEDICINE*, 2024;41 (7), e15283.
6. Hedlund E, J Tojjar, L Lilja, H Elding Larsson, G Forsander, et al. Family History of Diabetes and Clinical Characteristics in Children at Diagnosis of Type 1 Diabetes—A Swedish Population-Based Study. *Diabetes Care* 2024;47(11):2012–2016.

Pågående doktorandprojekt

Ebba Bergdahl (CHIC-D)

Huvudman

Margaretha Jenholt Nolbris
margaretha.nolbris@vgregion.se

Medarbetare

Malin Berghammer
Diana Swolin Eide
Stefan Nilsson
Lotta Carlsson
Patricia Olaya Contreras
Helena Wigert
Ulrika Mårtensson
Katarina Patriksson
Britt Marie Lind
Karin Mellgren
Helle Wijk

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 bildstöd erbjuds deltagarna, en APP med 48 kort i form av björnar med olika känslor, samt en länk med tecknade bilder med situationer i sjukvården.

Sjuksköterskors erfarenheter av att ge digitalt och personligt vårdstöd till barn som lever med långvariga sjukdomstillstånd

Sammanfattning

Syftet med studien var att undersöka hur sjukvårdspersonal använder e-hälsa och personliga metoder för att ge information och stöd till barn med långvariga sjukdomstillstånd samt deras familjer. Studien inkluderade 12 sjuksköterskor och specialistsjuksköterskor från Drottning Silvias barnsjukhus i Göteborg. En kvalitativ metod användes, där individuella intervjuer genomfördes med en semistrukturerad guide, och resultaten analyserades med reflexiv tematisk analys. Resultaten visade att sjuksköterskorna använde sig av en rad olika metoder för informationsöverföring, inklusive muntlig kommunikation, skriftligt material, digitala verktyg, visuella hjälpmedel och demonstrationer. Dessa metoder användes antingen individuellt eller i kombination. Dessutom gavs stödjande samtal till barnen och deras familjer, samtidigt som kontakten med det bredare vårdteamet säkerställdes. Insatserna anpassades efter barnets individuella behov baserat på faktorer som ålder, mognad, utvecklingsnivå, kultur och språkbarriärer.

Supervision in group can prevent burnout for new examined nurses and biomedical analyst at the hospital – A prospective study

Sammanfattning

Studien syftade till att utvärdera en professionell grupphandledning under det kliniska introduktionsåret som en förebyggande strategi mot utbrändhet bland nyanställda biomedicinska analytiker och legitimerade sjuksköterskor. Studien är utformad som en kvasi-experimentell studie utan kontrollgrupp, med kvantitativ datainsamling vid tre olika tidpunkter under ett år. Totalt

deltog 226 personer, inklusive sjuksköterskor, röntgensjuksköterskor och biomedicinska analytiker.

Meals are more than nutrition for children with a malignant or non-malignant disorder with a gastrostomy tube: A qualitative study

Sammanfattning

Studien undersökte erfarenheter hos barn och deras föräldrar efter insättning av gastrostomi tub. Data samlades in genom intervjuer med 21 familjer, och analysen identifierade fyra teman: förändrade måltidsförhållanden, sensoriska utmaningar, hinder samt strategier för att lösa svårigheter. Sjukhusmiljön, maten och biverkningar påverkade barnens näringsintag och måltidssituationer negativt. Trots detta beskrev familjer gastrostomi katetern som en effektiv lösning för att förbättra måltidssituationen.

Child healthcare nurses' experience of communication with 4-year-old children during their visit to the child health care center

Sammanfattning

Studien undersökte barnhälsovårdssjuksköterskors kommunikation med 4-åringar. Intervjuer med 15 sjuksköterskor analyserades och tre huvudteman identifierades: anpassning till barnet, kombinerade strategier och utmaningar vid språkbarriärer. Slutsatsen var att skraddarsydd kommunikation skapar en positiv, barncentrerad vård.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Garcia de Avila MA, de Jesus Amorin T, Hamamoto Filho PT, de Almeida GMF, Olaya-Contreras P, Berghammer M, Jenholt Nolbris M, Nilsson S. Anxiety among children a year after the onset of the COVID-19 pandemic: a Brazilian cross-sectional online survey. *Front Public Health*. 2024 Jun 19;12:1372853.
2. Lind BM, Wigert H, Jenholt Nolbris M, Patriksson K. *Public Health Nurs*. Child healthcare nurses' experience of communication with 4-year-old children during their visit to the child health care center 2024;41(5):1098-1105.
3. Mårtensson U, Jenholt Nolbris M, et al. Meals are more than nutrition for children with a malignant or non-malignant disorder with a gastrostomy tube: A qualitative study. *Eur J Oncol Nurs*. 2024;72:102663.

Huvudman

Svetlana Lajic
svetlana.lajic@gu.se

Medarbetare

Annelies van't Westeinde
Leif Karlsson
Lena Wallensteen
David Olsson
Sara Ström
Carl Lundeberg
Anna Nordenström
Sophie Bensing
Olle Kämpe
Nelly Padilla
Tatja Hirvikoski
Nicole Reisch
Daniel Ferreira
Anna Strandqvist
Rolf Zetterström
Rouslan Sitnikov
Annika Reims
Domniki Papadopoulou

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Frimurare
Barnhuset i Stockholm
Sällskapet Barnavård
Stiftelsen Samariten
Vetenskapsrådet

Integrerad bedömning av hjärnans struktur och funktion och effekter av behandling vid endokrina och metabola sjukdomar: långtidsuppföljning från neonatal screening till vuxen ålder

Dagens behandlingsstrategier vid primär binjurebarkssvikt (CAH 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/AD påverkar metabolism, kognition, beteende och hjärnans struktur/funktionella nätverk. Vi studerar långtidseffekterna av prenatal behandling med DEX hos det växande barnet till vuxen ålder avseende metabolism, kognitiv utveckling och effekter på hjärnans struktur/funktionella nätverk. Risk gentemot nytta utvärderas. I en randomiserad europeisk multicenterstudie undersöker vi vilken dos av prenatal DEX som är optimal. Vi undersöker om moderna kortisonpreparat kan förbättra metabolism, minne, hjärnans funktionella nätverk och öka livskvalitén hos patienter med AD jämfört med konventionell hydrokortisonbehandling. Vidare studeras sömnens betydelse för kognitionen/hjärnans funktionella nätverk och ifall behandling med DHEA hos kvinnor med AD förbättrar deras minne och välmående/psykiska hälsa. Vi använder oss av biokemiska analyser, kognitiva test, självskattningsskalor och funktionell MRI av hjärnan.

Vidare studerar vi effekterna av tidig diagnos med neonatal screening och tidigt insatt behandling på hjärnhälsan (kognitiv förmåga, hjärnstruktur och funktion) hos barn och vuxna med medfödda metabola sjukdomar. Betydelsen av sjukdomens svårighetsgrad och nivåerna av sjukdomsspecifika metaboliter under olika faser i livet studeras. Vi är även intresserade av hur patienternas livskvalité påverkas av sjukdomen och vilka faktorer som försvårar eller underlättar deras förmåga att hålla en strikt diet och behandling under livets gång.

Integrated Assessment of Brain Structure, Function, and Treatment Outcomes in Endocrine and Metabolic Disease: A Comprehensive Study Spanning Neonatal Screening to Adulthood

Primary adrenal insufficiency with impaired cortisol and aldosterone synthesis is life threatening and requires life-long glucocorticoid (GC) and mineralocorticoid replacement therapy. Congenital adrenal hyperplasia (CAH), an autosomal recessive inborn error of metabolism, (1:10-15.000) results from mutations in the 21-hydroxylase gene (CYP21A2) and leads to cortisol deficiency, androgen excess and as a result, prenatal virilization.

Classic CAH is diagnosed via the neonatal screening program (PKU-test) and early replacement therapy spares the newborn child from circulatory chock and death. Prenatal virilization in girls with CAH can be treated with dexamethasone given to the pregnant women, but the consequences on brain development are not fully unknown. Importantly, treatment is given before diagnosis is possible, entailing that healthy foetuses are unnecessarily exposed to high levels of cortisol.

Addison's disease (8:1.000.000) usually diagnosed in adulthood is caused by autoimmune destruction of the adrenal cortex, and in contrast to CAH, leads to a lack of androgens in women. Due to the sensitivity of the brain to cortisol and androgens, sub-optimal replacement therapy in both diseases can have a severe impact on the long-term health, brain structure and function, and the ability to cope with stress and learning.

Our results indicate that the brains of individuals with CAH are affected in terms of both grey and white matter structure, along with cognitive impairments at adult age, while those with Addison's disease seem to have mostly changes in the baseline functional organization of the brain. Prenatal dexamethasone (DEX) treatment also resulted in changes in grey and white matter structure of the brain at adult age in CAH- unaffected healthy individuals, who had been given DEX only during the first trimester of pregnancy. The results from our studies suggest that the structure of the brain is particularly sensitive when patients are affected from birth, despite screening and treatment. At the same time, as children and teenagers, patients with CAH had a normal cognitive performance, suggesting that early diagnosis with neonatal screening protects brain them to a certain age.

The Swedish neonatal screening program has been expanded in 2010, and now includes 22 metabolic diseases, 2 congenital endocrine diseases, severe combined immunodeficiency and spinal muscular atrophy type 1. The goal of the screening program is to save lives and to prevent early intoxication effects of the brain, by initiating treatment before metabolic crises occur, and thus hopefully results in improved functioning even of those with severe phenotypes. The neonatal screening program therefore plays an important role in protecting the brains of young patients. The incidence of several of these newly added metabolic diseases has increased markedly, suggesting that previously people with more moderate phenotypes were undiagnosed. In addition, due to the screening, there are new survivors with these diseases in the population that today reach adult age.

Little is currently known about cognitive function and long-term brain development in metabolic diseases, and how treatment affects outcomes as adults. The purpose of the study is therefore to investigate the effects of current and novel treatment strategies on brain function and brain structure in patients with primary adrenal insufficiency and inborn errors of metabolism. We aim to identify the disease specific cognitive profiles and the structural and functional brain differences in relation to disease genotype/phenotype and disease specific biomarkers. Importantly, we aim to find the factors that affect brain development of children with different metabolic diseases so that we can improve management and maintain brain health as much as possible. The project also aims to describe quality of life and natural progression of disease in children and adults with metabolic diseases prior to and after the introduction of the expanded neonatal screening program. Ultimately the aim is to offer better help to patients if more targeted and timely interventions can be developed based on increased understanding of their problems.

We further aim to evaluate and improve the rare prenatal treatment of CAH, to address the safety issues and to develop non-invasive and early prenatal diagnostics to avoid unnecessary treatment.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Gidlöf S, Hogling DE, ..., Lajic S, Nordenström A. Growth and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia: An Observational Study from Diagnosis to Final Height. *Horm Res Paediatr.* 2024;97: 445-455.
2. Van't Westeinde A, Padilla N, Fletcher-Sandersjö S, ..., Lajic S. J Increased Resting-State Functional Connectivity in Patients With Autoimmune Addison Disease. *Clin Endocrinol Metab.* 2024;109:701-710.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. 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.
2. Alice Savoia.

Bihandledare

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.

Postdocs

1. Andrea Ritosa
2. Annelies van't Westeinde

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 miljöfaktorer 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 Linköping (Dr Johnny Ludvigsson), Oslo (Dr Ketil Størdal) och Köpenhamn (Dr Tine Jess).

(ESPRESSO kohorten -register-baserad epidemiologi; 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 som leds av Jonas F Ludvigsson (Karolinska Institutet) är ett samarbete med forskare från bland annat, Columbia University, Mayo Clinic och Harvard University. Min forskning inom ESPRESSO kohorten rör främst riskfaktorer och följsjukdomar för celiaki och prognosen vid 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 taken advantage of registers and large-scale cohorts of Nordic countries but also data from clinical cohorts originating from Gothenburg. The research draws heavily on collaborations established through previous fellowships at 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 the 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. Mårild K, Lerchova T, Östensson M, Imberg H, Størdal K, Ludvigsson J. Early-Life Infections, Antibiotics and Later Risk of Childhood and Early Adult-Onset Inflammatory Bowel Disease: Pooled Analysis of Two Scandinavian Birth Cohorts. *Aliment Pharmacol Ther.* Epub 2024 Oct 25.
2. Hård Af Segerstad EM, Borge TC, Guo A, Mårild K, et al. Associations of pregnancy dietary quality and Diversity with Childhood Celiac Disease. *J Nutr.* 2024;154:3770-3779.
3. Mårild K, Söderling J, et al. A nationwide cohort study of inflammatory bowel disease, histological activity and fracture risk. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;60:1549-1560.
4. Guo A, Ludvigsson J, Lerchova T, Imberg H, Størdal K, Mårild K. Association between maternal infections in pregnancy and the risk of inflammatory bowel disease in the offspring: Findings from two Scandinavian birth cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;izae209.
5. Guo A, Ludvigsson J, ..., Mårild K. Early-life diet diversity and the subsequent risk of inflammatory bowel disease: Findings from two Scandinavian birth cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;izae210.
6. Bozorg SR, Söderling J, Mårild K, et al. Economic burden of eosinophilic esophagitis: A nationwide cost-of-illness study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119:2122-2125.
7. Agrawal M, Størdal K, ..., Mårild K. Breastfeeding duration is not associated with offspring inflammatory bowel disease risk in three population-based birth cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol.*

2024;22:2459-2467.e16.

8. Bozorg SR, Lee AR, Mårild K, Murray JA. The economic iceberg of celiac disease: More than the cost of gluten-free food. *Gastroenterology*. 2024;167:172-182.
9. Larsen JH, Andersen S, Perminow G, Mundal HS, Mårild K, Stabell N, Størdal K. Higher incidence of paediatric inflammatory bowel disease by increasing latitude in Norway, but stable incidence by age. *Acta Paediatr*. 2024;113:1720-1727.
10. Lerchova T, Størdal K, Andersson B, Ludvigsson J, Mårild K. Atopic dermatitis in early childhood and risk of inflammatory bowel disease: A Scandinavian birth cohort study. *J Pediatr*. 2024;270:114027.
11. Mårild K, Söderling J, et al. Association between celiac disease and irritable bowel syndrome: A nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:1404-1415.e20.
12. Mårild K, Söderling J, et al. Histologic remission in inflammatory bowel disease and female fertility: A nationwide study. *Gastroenterology*. 2024;166:802-814.e18.
13. Sigvardsson I, Ludvigsson J, Andersson B, Størdal K, Mårild K. Tobacco smoke exposure in early childhood and later risk of inflammatory bowel disease: A Scandinavian birth cohort study. *J Crohns Colitis*. 2024;18:661-670.
14. Guo A, Ludvigsson J, Brantsæter AL, Klingberg S, Östensson M, Størdal K, Mårild K. Early-life diet and risk of inflammatory bowel disease: a pooled study in two Scandinavian birth cohorts. *Gut*. 2024;73:590-600.
15. Lerchova T, Mårild K, Ludvigsson J. Population-based birth cohort studies, a powerful design to identify childhood environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. 2024;12:157-158.
16. Guo A, Östensson M, Størdal K, Ludvigsson J, Mårild K. Early-life hygiene-related factors and risk of inflammatory bowel disease: A Scandinavian birth cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30:1820-1830.
17. Mårild K, Söderling J, et al. Histologic activity in inflammatory bowel disease and risk of serious infections: A nationwide study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:831-846.
18. Sigvardsson I, Størdal K, Östensson M, Guo A, Ludvigsson J, Mårild K. Childhood socioeconomic characteristics and risk of inflammatory bowel disease: A Scandinavian birth cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30:1801-1811.

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

Tereza Lerchova: Early-life physical activity, and gastrointestinal manifestations of children with later diagnosis of inflammatory bowel disease.

Huvudman

Robert Saalman
robert.saalman@vgregion.se

Medarbetare

Timo Käppi
Niklas Johansson
Marianne Malmquist

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Märtha och Gustaf Ågrens
Stiftelse

Sammanfattning

Projektets övergripande mål är att studera kliniska och immunologiska aspekter vid inflammatoriska tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn. De laborativa delarna sker i samarbete med kollegor vid Institutionen för Biomedicin, GU.

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.

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

Ett fåtal sjukdomar i mag-tarmkanalen, så som eosinofil esofagit och kollagen gastrit, utmärks av en eosinofil-rik inflammation i slemhinnan. Sjukdomsmekanismerna vid dessa tillstånd är ofullständigt kända. Vi avser att studera immunologiska karakteristika i blodet i relation till den kliniska bilden vid dessa två sjukdomar. Blodanalyser utförs med FACS och cytokinmönster.

3. Studier av pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) – aspekter på extraintestinala manifestationer och immunreaktivitet

Extraintestinala manifestationer (EIM) förekommer tämligen frekvent vid pediatrik IBD; cirka en tredjedel av barnen med IBD drabbas av sådan samsjuklighet. Vi har inriktat oss på två mindre vanliga EIM, vilka uppträder framför allt hos barn och ungdomar, nämligen orofacial granulomatos och kronisk icke-bakteriell osteomyelit. Sjukdomen 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. Med dessa studier avser vi att hos barn med IBD i Sverige studera förekomsten av OFG respektive CNO och utvärdera det kliniska förloppet av IBD hos subgruppen av patienter med samsjuklighet i dessa tillstånd. Projektet genomförs i samarbete med kollegor vid Sachsska barnsjukhuset och Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm. Under året har vi slutfört en nationell, populationsbaserad studie rörande

förekomsten av CNO hos barn med IBD i Sverige mellan åren 2002–2022. Vi fann en 6-faldigt ökad risk att insjukna i CNO hos barn med IBD jämfört med normalpopulationen av barn.

Summary

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

1. Liver transplantation: Transplant-acquired food allergy such as eosinophilic esophagitis and the mechanisms behind the development of allergy/ immunological tolerance.
2. Childhood-onset inflammatory bowel disease (IBD); The association between Childhood-onset IBD and the two conditions: i) Orofacial granulomatosis and ii) Chronic non-bacterial osteomyelitis.

Applications

Increased understanding of the clinical course and disease mechanisms behind the inflammation in the gastrointestinal tract, with focus on organ transplanted pediatric recipients and patients with childhood-onset IBD, may contribute to better care of the patients including new strategies for monitoring of the disease course and treatment.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Muz N, Petersson M, Saalman R, Dahlgren J. Percutaneous endoscopic gastrostomy helped to normalise feeding problems and gastrointestinal symptoms in Silver-Russell syndrome. *Acta Paediatr.* Epub 2024 Oct 25.
2. Bräutigam M, Abrahamsson K, Gatzinsky V, Saalman R, Hadi L, Nilsson S, Dellenmark-Blom M. The Swedish PedsQL gastrointestinal symptoms scale and symptoms module showed good psychometric performance. *Acta Paediatr.* 2024;113:2564-2572.
3. Barman M, Gio-Batta M, Andrieux L, Stråvik M, Saalman R, et al. Short-chain fatty acids (SCFA) in infants' plasma and corresponding mother's milk and plasma in relation to subsequent sensitisation and atopic disease. *EBioMedicine.* 2024;101:104999.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Huvudman

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

Medarbetare

Anders Elfvin
Gun Forsander
Anton Holmgren
Nazli Kalay
Lena Lehto
Auste Lyckå
Per Magnusson
Erik Myrberg
Daniel Novak
Carin Skogastierna
Jessica Lund

Finansiärer

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

Kliniska och translationella pediatrika studier av tillväxt och skelettutveckling

Osteoporos och diabetes typ 1 (T1D) är nationellt växande ohälsoproblem. Målet är att studera bentäthet och tillväxt hos pediatrika patienter genom kliniska och translationella studier. Öka kunskapen om benhälsan, hitta tidig diagnos, förhindra tillväxtrubbningar, minska osteoporos samt ändra vårdprogram inom några år är målet. Studierna har hög klinisk relevans och kräver Sahlgrenska universitetssjukhusets resurser. Hög klinisk kompetens finns i vår multidisciplinära forskargrupp samt en funktionell infrastruktur. Diabetes & ben T1D är den näst vanligaste sjukdomen hos barn i Sverige och incidensen har ökat. I vår SweBoneDiab studie och den 5-åriga longitudinella uppföljningen undersöks ungdomar med lång diabetesduration avseende tillväxt, bentäthet, benets micro-struktur, benmarkörer och kroppssammansättning. Unik kontrollgrupp finns och metabola data från nationella register. Förhindra nyT1D komplikation är målet.

Micro-RNA & ben Micro-RNA påverkar genuttryck och proteiner och deras relation till skelett och T1D hos unga är okänt. I SweBone Diab och i longitudinella studien ska miRNA studeras i relation till övriga insamlade data i en internationell studie. Finns skillnad mellan T1D och friska ungdomar? Vår pilotstudie visar på relation till cancer och detta ska valideras. Potential till att bli nya kliniska markörer.

Tillväxt & ben Mål är att studera tidiga tillväxtmönster och tillväxt vid sjukdomar såsom T1D. Modeller som förklarar tillväxtens olika faser ska användas. Olika kliniska kohorter används. Njurtransplanterade unga patienters tillväxt och benhälsa ska följas upp till 10 år efter transplantation. Benhälsan kommer öka och långtidsuppföljning av prematurfödda barn är kliniskt viktigt.

Sällsynta skelettsjukdomar Kliniska pediatrika skelettdysplasier ska diagnosticeras med hjälp av olika genetiska analyser vilket bidrar till ökad kunskap samt blir värdefullt då SU ansöker om NHV uppdrag. Studierna leder till förbättrad behandling, rehabilitering samt livskvalitet hos unga patienter.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Swolin-Eide D, Forsander G, Pundziute Lyckå A, Novak D, Grillari J, Diendorfer AB, Hackl M, Magnusson P. Circulating microRNAs in young individuals with long-duration type 1 diabetes in comparison with healthy controls. *Scientific Reports* 2024;13:11634.
2. Magnusson A, Jabbari Shiadeh SM, Ardalán M, Swolin-Eide D, Elfvin A. Gut microbiota differences in five-year-old children that were born preterm with a history of necrotizing enterocolitis: A pilot trial. *iScience*. 2024;27(7):110325.

3. Skogastierna C, Kalay N, Swolin-Eide D, Holmgren A. Associations between birth characteristics, pubertal timing and adult height. Acta Paediatr. Epub 2024 Oct 14.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Carin Skogastierna: Studier av tillväxt med fokus på tidig barndom.

Bihandledare

Erik Myrberg: Peer coaching som metod för utveckling av läkares kompetens som kliniska handledare.

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

Tidig introduktion av kompletterande födoämnen tycks minska utveckling av allergi. De allmänna råden om spädbarnsuppfödning har ändrats den senaste tjugoårsperioden och vi har visat att födoämnen som ägg, fisk och gluten introducerades tidigare till barnen födda 2018 än till dem som föddes 2003 (Strömberg Celind F et al 2023).

- Har denna tidigare introduktion av olika födoämnen minskat risken för allergisk sjukdom, särskilt födoämnesallergi?
- Påverkas risken för allergisk sjukdom av när olika födoämnen introduceras?
- Spelar det roll hur många olika födoämnen som introduceras?
- Har prevalensen av astma och allergi förändrats under de senaste 15 åren?

Samarbeten

Vi samarbetar med två andra studier av astma och allergi: West Sweden Asthma Study, som leds av Hannu Kankaanranta och Bright Nwaru vid Krefting Research Centre och med OLIN-studierna i Luleå (Obstruktiv Lungsjukdom i Norrbotten). 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.

Further questions to be answered

Early introduction of complementary food seems to reduce development of allergy. Official guidelines for infant feeding have been modified in the last two decades, and our 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 earlier time for food introduction reduced the risk of allergic disease?
- Is the risk of allergy influenced by a diversity of foods introduced?
- Has the prevalence of asthma and allergy changed during the past 15 years?

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Lisik D, Basna R, Dinh T, Hennig C, Shah SA, Wennergren G, Goksör E, Nwaru BI. Artificial intelligence in pediatric allergy research. *Eur J Pediatr*. 2024;184(1):98.
2. Lisik D, Wennergren G, et al. Asthma and allergy trajectories in children based on combined parental report and register data. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024;35(10):e14254.
3. Lisik D, Milani GP, Salisu M, Özuygur Ermis SS, Goksör E, Basna R, Wennergren G, Kankaanranta H, Nwaru BI. Machine learning-derived phenotypic trajectories of asthma and allergy in children and adolescents: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2024;14(8):e080263.
4. Bashir MBA, Basna R, Wennergren G, et al. Level of education, but not occupation, is differentially associated with asthma phenotypes in adults *Clin Transl Allergy*. 2024;14(8):e12389.
5. Bashir MBA, Pullerits T, Ekerljung L, Backman H, Wennergren G, Kankaanranta H, Nwaru BI. Socioeconomic status and different forms of rhinitis in Swedish adults. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(6):e12374.
6. Ödling M, Lagercrantz B, Goksör E, Sandelowsky H, Janson C, Kull I. Transitional care of adolescents and young adults with asthma and allergy - The healthcare professional perspective. *Allergy*. 2024 Jul;79(7):1972-1974.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

1. Styliana Vasileiadou. Allergisk rinit hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Huvudhandledare: Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Anders Bjerg, Barnläkarna i Täby Centrum och Umeå universitet, Barnsjukhuset Martina, Stockholm, Linda Ekerljung, Krefting Research Centre, Göteborgs universitet.
2. Louise Steinhoff, Karolinska Institutet. Sudden Infant Death Syndrome and death scene investigation. Huvudhandledare: Eric Herlenius, Karolinska Institutet. Biträdande handledare: Petra Råsten Almquist, 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. Agebjörn J, Gillberg C, Eberhard J, Billstedt E, Nyrenius J. Association between autism and PTSD among adult psychiatric outpatients. J Autism Dev Disord. 2024 Jun 25.
2. Eberhard D, Gillberg C, Billstedt E. Cognitive functioning in adult psychiatric patients with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. Brain Behav. 2024;14(7):e3626.
3. Marinopoulou M, Åsberg Johnels J, Bornehag CG, Unenge Hallerbäck M, Billstedt E. Do Wechsler intelligence scales predict academic

- achievement in children with ADHD or autism? A systematic review and meta-analysis. *Appl Neuropsychol Child*. 2024 Jun 8:1-15.
4. Schachinger-Lorentzon U, Carlsson E, Billstedt E, Gillberg C, Miniscalco C. Developmental language disorder: similarities and differences between 6-year-old mono- and multilingual children. *Logoped Phoniatr Vocol*. 2024 Apr 16:1-11.
 5. Johnson M, Johnels JÅ, Östlund S, Jakobsson K, Högstedt J, Larsson PJ, Gillberg C, Billstedt E. Long-term medication for ADHD (LMA) trial: 2-year prospective observational study in children and adolescents. Core symptoms, daily functioning, and comorbidity outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Jan 27.
 6. Gillberg C, Larsson Y, Billstedt E. Extreme or pathological demand avoidance: prioritising research to understand the prevalence and cause. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;S2352-4642(24)00057-9.

PhD student in the project

Lena Wallin

Huvudman

Niklas Darin
niklas.darin@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
AnnMari och Per Ahlqvists
stiftelse
Svenska folkfonden
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningssfond
Linnea och Josef Carlsson
stiftelse
Stiftelsen Sällsyntafonden

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.
 - 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.
3. Nordisk multicenterstudie av vitsubstanssjukdomar hos barn för att beskriva förekomst, genotyp-fenotypkorrelationer, naturalförlopp och hitta nya sjukdomsorsaker.
4. Att leva med Speilmeyer-Vogts sjukdom (CLN3) i Skandinavien: Fenotypiskt spektrum och psykosocial inverkan av sjukdomen.
5. Post H1N1 Influensavaccinationsutlöst narkolepsi. Kartläggning av samsjuklighet och långtidseffekter.

6. Kongenital myopati. Beskrivning av förekomst, genotyp- fenotypkorrelationer, naturalförlopp och behandlingseffekt av salbutamol
7. Livskvalitetstudier kopplade till övriga projekt för att med strukturerade intervjuer med patienter, föräldrar och syskon i fokusgrupper samt med specifika validerade formulär kartlägga omvårdnad och behandling i sjukdomarnas olika faser i samarbete med patienten och dess familj med fokus på hälsorelaterad 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.
- Living with CLN3 in Scandinavia: The phenotypic spectrum and psychosocial impact of CLN3 disease
- 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. Jennions E, Olsson-Engman M, Visuttijai K, Wiksell Å, Fluriach Dominguez N, Kollberg G, Oldfors A, Hedberg-Oldfors C. A novel homozygous pathogenic missense variant in COX6B1: Further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A*. 2024 Oct;194(10):e63783.
2. Mansikkala T, Kangas SM, Miinalainen I, Angervaniva P, Darin N, et al. Soft X-ray spectromicroscopy of human fibroblasts with impaired sialin function. *RSC Adv*. 2024 Sep 10;14(39):28797-28806.
3. Hikmat O, Naess K, Engvall M, ..., Darin N, et al. Status epilepticus in POLG disease: a large multinational study. *J Neurol*. 2024 Aug;271(8):5156-5164.
4. Savvidou A, Sofou K, Eklund EA, Aronsson J, Darin N. Manifestations of X-linked pyruvate dehydrogenase complex deficiency in female PDHA1 carriers. *Eur J Neurol*. 2024 Jul;31(7):e16283.
5. Westerlund E, Marelsson SE, Darin N, et al. Correlation of mitochondrial respiration in platelets, peripheral blood mononuclear cells and muscle fibers. *Heliyon*. 2024 Feb 23;10(5):e26745.

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

1. Emil Westerlund. The role of blood respirometry in the diagnosis of mitochondrial diseases. Lunds Universitet.
2. Maria Frid - Living with CLN3 in Scandinavia: The phenotypic spectrum and psychosocial impact of CLN3 disease.
3. Myra Veronica Nett – Towards precision medicine for rare genetic diseases. Molecular Mechanisms of Neurodevelopmental Disease.

Huvudman

Christopher Gillberg
christopher.gillberg@gnc.gu.se

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

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

Summary

This is a further continuation and extension of the cutting-edge longitudinal Gothenburg Autism Project 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 2023 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.

1. Agebjörn J, Gillberg C, Eberhard J, Billstedt E, Nyrenius J. Association Between Autism and PTSD Among Adult Psychiatric Outpatients. *J Autism Dev Disord*. 2024 Jun 25.
2. Carlsson E, Nygren G, Gillberg C, Linnsand P. "The package has been opened"- parents' perspective and social validity of an Early Start Denver Model intervention for young children with autism. *Front Child Adolesc Psychiatry*. 2024 Dec 4;3:1509828.
3. Davidson C, Islam S, Venturini E, Lowit A, Gillberg C, Minnis H. Social competencies of children with disinhibited social engagement disorder: A systematic review. *JCPP Adv*. 2024; 4, e12226.
4. Dobrescu SR, Dinkler L, Gillberg C, Gillberg C, Råstam M, Wentz E. Mental and physical health in children of women with a history of anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2024;33,3481-93.
5. Eberhard D, Gillberg C, Billstedt E. Cognitive functioning in adult psychiatric patients with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Behav*. 2024;14(7), e3626.
6. Gillberg C, Larsson Y, Billstedt E. Extreme or pathological demand avoidance: prioritising research to understand the prevalence and cause. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024; 8(7), 471-473.
7. Gillberg C, Larsson Y, Billstedt E. Pathological demand avoidance: further research is required - Authors' reply. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(10), e14.
8. Goldberg P, Dobrescu SR, Gillberg C, Gillberg C, ..., Wentz E. Do premorbid weight parameters predict BMI 30 years after adolescent-onset anorexia nervosa? *Eat Behav*. 2024;55,101928.
9. Häger LA, et al. Is Visual Prediction Impaired in Adolescents with Autism spectrum Disorder? Event-Related Potentials in a Cued Visual GO/NOGO Task. *Clin EEG Neurosci*. 2024;55, 406-416.
10. Johnson M, Johnels J, Östlund S, Jakobsson K, Högstedt J, Larsson PJ, Gillberg C, Billstedt E. Long-term medication for ADHD (LMA) trial: 2-year prospective observational study in children and adolescents. Core symptoms, daily functioning, and comorbidity outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024;274, 879-890.
11. Kitazoe N, Mimoto S, Fukunaga I, Hamaguchi M, Hatakenaka Y, Gillberg C. The ESSENCE-Q: Can specialist supervision improve scoring agreement across specialist and public health nurses/nursery teachers? *Acta Paediatr*. 2024;113, 267-275.
12. Landgren V, Hedman E, Lindblad I, Gillberg C, Fernell E. Adult psychiatric and psychosocial outcomes of children with mild intellectual disability: a register follow-up of a population-based cohort. *J Intellect Disabil Res*. 2024;68, 34-44.
13. Landgren V., Lindblad I., Nylander L, Gillberg C, Fernell E. Inability to start or complete upper secondary school strongly predicts unemployment and psychosocial and psychiatric adversities - A register-based follow-up study from southwestern Sweden. *Acta Paediatr*, 2024;113, 2231-2239.
14. Landgren V, Svensson L, Törnåge CJ, Theodosios M, Gillberg C, Johnson M, Knez R, Landgren M. Neurodevelopmental problems, general health and academic achievements in a school-based cohort of 11-year-old Swedish children. *Acta Paediatr*, 2024;113, 506-516.
15. Lang J, Wylie G, et al. Towards system redesign: An exploratory analysis of neurodivergent traits in a childhood population referred for autism assessment. *Plos one* 2024;19, e0296077.
16. Lindblad I, Landgren V, Gillberg C, Fernell E. Children born to parents with mild intellectual disability: Register-based follow-up of psychiatric and neurodevelopmental diagnoses and out-of-home placements. *Acta Paediatr* 2024;113, 1637-1643.
17. Linnsand, P., Nygren, G., Hermansson, J., Gillberg, C., & Carlsson, E. Intervention in autism based on Early Start Denver Model in a multiethnic immigrant setting-experiences of preschool staff involved in its implementation. *Front Child Adolesc Psychiatry*, 2024;3,1341729.
18. Miniscalco C, Reinholdson AC, Gillberg C, Johnels J. Speech sound error patterns may signal language disorder in Swedish preschool children with autism. *Int J Lang Commun Disord*, 2024;59, 2516-27.
19. Sarovic D, Schneiderman J, Lundström S, Riaz B, Orekhova E, Khan S, Gillberg C. Differential late-stage face processing in autism: a magnetoencephalographic study of fusiform gyrus activation. *BMC Psychiatry* 2024;24,900.
20. Yasumitsu-Lovell K, Thompson L, Fernell E, ..., Gillberg C. Validity of the ESSENCE-Q neurodevelopmental screening tool in Japan. *Dev Med Child Neurol*. 2024;66, 1611-1621.
21. Yasumitsu-Lovell K, Thompson L, Fernell E, ... , Gillberg C. Vitamin D deficiency associated with

neurodevelopmental problems in 2-year-old Japanese boys. *Acta Paediatr*, 2024;113, 119-126.

Pågående doktorandprojekt

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

Huvudman

Margret Buchholz
margret.buchholz@
vgregion.se

Medarbetare

Sofia Wallin
Sandra Derbring

Finansiärer

Promobilia
Norrbacka-
Eugeniastiftelsen

Styr datorn med hjärnan – kommunikation med hjälp av Brain Computer Interface (BCI)

Summary in English

Communication is a prerequisite for human interaction and self-determination. Individuals with conditions where voluntary motor function is highly limited have difficulty using assistive devices. This project evaluates and develops technology and methodology for controlling a computer with the brain via Brain Computer Interface (BCI) using a cap with electrodes that register electrical signals in the brain (EEG) and convert them into inputs in a computer program. In the preliminary study, together with co-researchers, we have demonstrated that the technology works for written communication for individuals with severe physical disabilities. Clinical studies are now being planned to evaluate the technology, with the goal of making it an assistive tool for individuals who currently have no other means of independent communication.

Bakgrund

Personer med begränsningar i kommunikationsförmågan behöver kommunikationshjälpmedel som kan förskrivas av arbetsterapeuter och logoped. För personer som kan använda sin ögonmotorik är ögonstyrning ett välfungerande alternativ. Personer med mera omfattande motoriska funktionsnedsättningar, tex med diagnosen locked-in syndrom (LiS) som innebär fullständig förlamning av frivilliga muskler (orsakat av tex ALS, hjärnstamsstroke eller höga ryggmärgsskador) kan inte använda de alternativa styrsätt för kommunikation som finns tillgängliga i Sverige idag och de riskerar ett liv i isolering.

Brain-Computer-Interface (BCI) kan möjliggöra kommunikation vid dessa tillstånd. BCI-tekniken i projektet består av headset som läser av hjärnans EEG-signaler som är kopplat till en dator med programvara som analyserar och omvandlar viljemässiga signaler till val/kommandon på ett tangentbord. På detta sätt kan man skriva och kommunicera utan någon motorisk aktivitet.

Frågeställning

Förstudien syftade till att prova BCI under svenska förhållanden och utvärdera om det är en metod som skulle kunna möjliggöra kommunikation för personer med omfattande motoriska funktionsnedsättningar. Då mycket är okänt kring hur tekniken och olika metoder för användning lämpar sig för målgruppen avsåg förstudien att undersöka detta tillsammans med en grupp medforskare som har omfattande motoriska funktionsnedsättningar och egen erfarenhet av digital teknik för kommunikation i skrift.

- Kan personer med omfattande motoriska funktionsnedsättningar använda BCI-tekniken för text- eller bildbaserad kommunikation?
- Hur upplever personer med omfattande motoriska funktionsnedsättningar användningen av BCI för textbaserad kommunikation?
- Kan BCI fungera som kommunikationshjälpmedel i vardagslivet för personer med omfattande motoriska funktionsnedsättningar?

Mål

Projektets övergripande mål är att identifiera, utveckla och utvärdera teknik och metodik för en målgrupp, som idag inte kan kommunicera självständigt, för att möjliggöra ökat självbestämmande och delaktighet i vardagslivet.

Målet med förstudien har varit att klargöra om BCI-teknik kan utgöra ett möjligt kommunikationshjälpmedel för personer med locked-in-syndrom eller motsvarande motorisk funktionsnedsättning. Om så är fallet har ytterligare mål varit att klargöra vilka områden i fråga om teknik och metodik som behöver vidareutvecklas för att tekniken ska kunna fungera som ett kommunikationshjälpmedel i personers vardagsliv, utanför en testmiljö.

Resultat

Under våren 2024 inleddes projektet med inköp av BCI-utrustning samt rekrytering av medforskare och referensgrupp.

BCI-utrustningen som projektet valt att starta med består av Unicorn Hybrid Black (en hätta med EEG-elektroder och trådlös sändare till dator) och programmet Unicorn Speller för att skriva med hjälp av ett skärmtangentbord från företaget Gtec i Österrike <https://www.gtec.at/>

Medforskargruppen har bestått av fem personer med olika typer av omfattande motoriska funktionsnedsättningar, erfarenhet av och intresse för utveckling av hjälpmedelsteknik. Medforskarna har genomfört individuella besök med testning av tekniken vid fem tillfällen (med visst individuellt bortfall). Medforskarna har testat teknik och träningsmetodik med stor framgång samt har testat gränserna för tekniken för olika svårigheter och preferenser.

Projektet har haft samarbetsträffar med Senslab, en innovationsverksamhet under Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Centrum för Digital Hälsa. Projektets referensgrupp har bestått av ett trettiotal representanter från brukarorganisationer, hjälpmedelsverksamheter, hjälpmedelsföretag samt kliniska specialister i fältet och gruppen har en nationell spridning. Gruppen har träffats digitalt vid tre tillfällen under hösten 2024 och avser att följa med projektet framledes. Parallellt med och utifrån resultaten från medförskartestningarna har projektets personal från Dart arbetat med fördjupning av kunskap om tekniken, vi har utvecklat ett svenskt tangentbord i systemet, och arbetat fram en svensk ordprediktion utifrån svensk språkkorpus/vokabulär. Under hela projektåret har projektet haft regelbundna kontakt med leverantören Gtec, som bistått med expertråd och engagerat tagit emot önskemål om teknikutveckling från projektgruppen. Under vintern genomfördes fokusgrupper för att samla in tankar och åsikter om BCI som framtida kommunikationshjälpmedel med projektets medforskare och referensgruppsmedlemmar.

Sammanfattad information till allmänheten finns på projektets hemsida (formell grundinformation och bloggsida med mera lättillgänglig information som också sprids i sociala medier).

- Hemsida: <https://www.vgregion.se/ov/dart/dart/forskning/projekt/styra-med-hjarnan/>

- Bloggsida med lättillgänglig information: <https://styrmedbci.blogspot.com/>

Förstudien har uppnått sitt mål att klargöra om BCI-teknik kan utgöra ett möjligt kommunikationshjälpmedel för personer med locked-in-syndrom eller motsvarande motorisk funktionsnedsättning och vi kan tydligt säga att så är fallet. Arbetet under det här året har också tydliggjort vilka områden i fråga om teknik och metodik som behöver vidareutvecklas för att tekniken ska kunna fungera som ett kommunikationshjälpmedel i personers vardagsliv, utanför en testmiljö.

Slutsatser

Under förstudien har det framkommit att personer med omfattande fysisk funktionsnedsättning kan använda BCI för att kommunicera via skrift efter en kort introduktion vid ett tillfälle. Projektet har identifierat utvecklingsområden såsom utformning av hårdvaran i fråga om passform, bekvämlighet och funktionalitet samt av programvaran i fråga om utformning av tangentbord, textinmatningsfunktioner och inställningsmöjligheter. I kontakt med leverantören utvecklas tekniken för att öka funktionaliteten för personer med funktionsnedsättning. Projektet har utformat metodik och detaljerat protokoll för introduktion och testning i kommande kliniska studier. Genomförandet av kliniska studier är avgörande för att kunna rekommendera BCI som en evidensbaserad teknik för kommunikation i målgruppens vardag. Projektet ser vikten av ett separat delprojekt för innovation kring BCI med fokus på utveckling av teknik, kontakter med aktuella leverantörer samt kontakter med beslutsfattare och sakkunniga avseende regulatoriska processer så som hantering av medicinteknisk produkt etcetera.

Nyttiggörande

Personer med locked-in syndrom har stora begränsningar i självständighet och delaktighet. De är ofta helt beroende av en kompetent omgivning dygnet runt för att kunna möjliggöra någon typ självbestämmande. För personer med funktionsnedsättningar som inbegriper ögonmotoriken eller synen är det mycket svårt att hitta något sätt att styra ett kommunikationshjälpmedel idag, då inte heller ögonstyrd dator fungerar. Trots att BCI-tekniken utvecklats under en längre tid och verkar lovande för att kommunicera och att styra något viljemässigt för personer med omfattande motoriska funktionsnedsättningar, finns bara ett fåtal studier som involverar deltagare med funktionsnedsättning, då studierna tenderar att ha personer utan funktionsnedsättning som deltagare. BCI är inte tillgängligt som hjälpmedel i Sverige och personer med omfattande motoriska svårigheter står utan fungerande kommunikation. För att BCI i framtiden skulle kunna vara ett tillgängligt hjälpmedel i Sverige behöver tekniken utvärderas tillsammans med målgruppen. Metodik för utprovning och introduktion behöver utarbetas samt anpassas för användning på svenska. Projektet har kommit en bra bit och har utarbetat metodik för utprovning och introduktion med presumtiva användare, vi har identifierat på vilka sätt gränssnittet behöver förändras och vi har förberett för en kommande klinisk studie för att skapa mera kunskap och evidens i fältet. Detta lägger grunden för att möjliggöra BCI som ett hjälpmedel för dem som behöver det.

Fortsatt arbete i projektet

För att uppnå projektets övergripande mål att identifiera, utveckla och utvärdera teknik och metodik för en målgrupp, som idag inte kan kommunicera självständigt, för att möjliggöra ökat självbestämmande och delaktighet i vardagslivet, krävs fortsatt forskning. Projektet planerar efterföljande kliniska studier med personer i målgruppen som avser att undersöka 1) Hur effektivt personer med omfattande motoriska funktionsnedsättningar kan använda BCI-tekniken för text- eller bildbaserad kommunikation 2) Hur personerna upplever användningen av BCI för text- eller bildbaserad kommunikation samt 3) Hur BCI kan fungera som kommunikationshjälpmedel i vardagslivet? För att genomföra detta planeras tre multipla fallstudier med både kvantitativa och kvalitativa data. Det fortsatta projektet är uppdelat tre faser, där respektive fas genomförs under ett års tid. Faserna 1-2 fokuserar båda på deltagares användning av BCI, avseende såväl kommunikativ användbarhet (prestanda) som egna upplevelser. Deltagarna i fas 2 har mer omfattande motoriska funktionsnedsättningar än deltagarna i fas 1. Fas 3 fokuserar på införande av tekniken som hjälpmedel i vardagsmiljö och involverar deltagarna i fas 2. Projektet har kontaktats av Innovationsfonden i Västra Götaland och planerar att utveckla en innovationsdel med teknikutveckling och samverkan med hjälpmedelsaktörer som ett komplement till forskningsprojektet för att uppnå projektets övergripande mål om ett välfungerande hjälpmedel i vardagen för målgruppen.

Huvudman

Åsa Fyrberg Fridlitzius
asa.fyrberg@vgregion.se

Medarbetare

Olga Calcagnile
Gunilla Magnusson
Adela Carrasco Fernandez

Finansiärer

Stiftelsen Petter
Silfverskiölds Minnesfond

Konvergensinsufficiens (KI) efter pediatrik förvärvad hjärnskada - en intervention för bedömning och behandling av nedsatt syn- och läsförmåga.

Bakgrund

Förvärvad hjärnskada (Acquired Brain Injury, ABI) är en vanlig orsak till långvarig funktionsnedsättning hos barn och ungdomar. Tillståndet delas in i två huvudgrupper relaterade till orsaken till skadan: traumatiska hjärnskador (TBI) efter till exempel sport-, trafikolyckor eller annat yttre våld mot huvudet och icke-traumatiska hjärnskador som till exempel stroke, infektioner eller tumörer. Trots denna stora variation av orsaker till ABI är symtomen och funktionsnedsättningarna likartade och kräver samma medicinska bedömning och rehabiliteringsinsatser.

Synproblem är vanliga hos barn och ungdomar med ABI och konvergensinsufficiens (KI) har identifierats som ett av de mest ihållande symptomen. KI innebär en oförmåga att se med full skärpa på nära håll på grund av begränsat samarbete mellan höger och vänster öga att rikta blicken. Ögonen tittar utåt istället för inåt vid läsning eller detaljarbete på nära håll. KI är en mycket vanlig synnedsättning och har en förekomst på ca 8 % bland normalbefolkningen. Det är välbelagt att patienter som har fått en traumatisk hjärnskada har en ökad förekomst av KI. KI läker inte ut spontant utan ortoptist behandling.

Inga studier har hittills undersökt förekomst av KI efter andra former av förvärvade skador än de traumatiska. I vår kliniska praxis ser vi dock att även patienter med icke-traumatiska hjärnskador har en hög förekomst av synnedsättningar relaterade till KI.

KI kan begränsa bland annat läsinlärningen hos barn och ungdomar. Läsinlärning är en känslig process som kan påverkas i olika skeden beroende på ålder vid skadan. Förseningar i läsutvecklingen kan förväntas som en konsekvens av KI. I många fall av ABI ses dessutom en påverkan av hjärnans kognitiva funktioner, exempelvis minne, koncentration och uppmärksamhet. Sammantaget kan dessa funktionsnedsättningar begränsa den visuella processen i läsningen och läsförståelse hos barn och ungdomar med ABI. Barn och ungdomar med symtomatisk KI lider av betydligt fler symptom när de läser och utför visuellt närarbete, till exempel dimsyn, huvudvärk, dubbelseende, nedsatt koncentration, problem med att komma ihåg vad som lästs jämfört med barn och ungdomar som har normal syn. Flera studier har dock visat att behandling med synterapi kan förbättra tillståndet.

Vårt forskningsprojekt

Projektet är uppdelat i tre faser:

1. Deltagare till studien selekteras bland de barn och ungdomar som remitteras till Drottning Silvias barnsjukhus specialistmottagning för

- utredning efter ABI. Insamling av diagnostiska data sker med fokus på kognitiva data och läsfunktion. Därefter remiss till ögonmottagning barn.
2. Synbedömning och synbehandling vid konstaterad KI erbjuds deltagarna på ögonmottagning barn.
 3. Uppföljning av kognitiva data och läsfunktion planeras för deltagarna efter intervention på till Drottning Silvias barnsjukhus specialistmottagning.

Förväntade resultat

Projektet förväntas bidra med ny kunskap kring sambandet mellan ABI och KI. Resultatet förväntas också kunna bidra med effektiva behandlingsmetoder för deltagare som på grund av KI har lässvårigheter och associerade svårigheter med syn vid visuellt arbete på nära håll.

Projektet förväntas kunna leda till en högre grad av medvetenhet hos deltagare, familjer med ett barn med ABI och hos medicinsk personal av ett behandlingsbart tillstånd (KI) som, om det kvarstår obehandlat, har en negativ inverkan på synförmåga i vardagen, läsförmågan och den akademiska utvecklingen för många barn och ungdomar med ABI.

Huvudman

Tove Hallböök
tove.hallbook@vgregion.se

Medarbetare

Kristina Malmgren
Bertil Rydenhag
Daniel Nilsson
Ingrid Olsson
Colin Reilly
Björn Bjurulf
Oscar Hahne
Maria Parasyri
Sanna Westerberg
Rianne Goselink
Ann-Louise Esserlind

Finansiärer

ALF
NHV
Föreningen
Margarethahemmet

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 epilepsimediciner. 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 i stället 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 observations studier med väl definierad baseline och strukturella longitudinella uppföljningar med gemensamma och validerade skalor, enkäter och undersökningar.

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

Populationsbaserat kartlägga ett nytt epilepsisyndrom i Sverige, Dravets syndrom; Förekomst, psykosociala aspekter och livskvalitet (QoL). I ett nordiskt samarbetsprojekt utvärdera, även på lång sikt, utfall av: epilepsikirurgisk operation av barn < 4år, operation med hemisfärotomi, callosotomi och operation med diskonnektion av hypothalamushamartom.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Do all individuals with Dravet syndrome have intellectual disability? *Epilepsia*. 2024;65(6):1801-1802.
2. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2024;66(11):1457-1465.
3. Goselink RJ, Eklund A, Olsson I, Hallböök T, Malmgren K, Reilly C. Transitioning from paediatric to adult care in epilepsy: A qualitative study of adolescent experiences. *Seizure*. 2024;119:92-97
4. Bjurulf B, Reilly C, Hallböök T. Caregiver reported behavior, sleep and quality of life in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Epilepsy Behav*. 2024;150:109560.
5. Soto Jansson J, Bjurulf B, Dellenmark Blom M, Hallböök T, Reilly C. Diagnosis, epilepsy treatment and supports for neurodevelopment in children with Dravet Syndrome: Caregiver reported experiences and needs. *Epilepsy Behav*. 2024;151:109603.
6. Soto Jansson J, Bjurulf B, Dellenmark Blom M, Hallböök T, Reilly C. Caregiver perceptions of the impact of Dravet syndrome on the family, current supports and hopes and fears for the future: A qualitative study. *Epilepsy Behav*. 2024;156:109790.
7. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Parent-Reported mental health in nearest age siblings of children with Dravet Syndrome in Sweden. *Seizure*. 2024;123:113-115.
8. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Health-related quality of life, depression, anxiety, and sleep in mothers and fathers of children with Dravet syndrome in Sweden. *Epilepsy Behav*. 2024;161:110102.

Disputerade

Björn Bjurulf. Psychosocial Aspects of Dravet Syndrome in Sweden. 8 februari 2024.

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
Norrbäck-
Eugeniasstiftelsen
Stiftelsen Sunnerdahls
Handikappfond
Föreningen
Margarethahemmet
Stiftelsen Petter
Silfverskiölds Minnesfond
ALF
Vetenskapsrådet

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. Vi ser en nedåtgående trend i förekomst av CP framför allt hos 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, i förhållande till fynd på magnetkameraundersökning i de olika undergrupperna av CP följs, liksom förändringar över tid i CP-panoramat. Alla barn med CP födda i Sverige och boende i Västra Götaland, Halland och Jönköpings län ingår i studien. Studier i samarbete med Gillbergcentrum av 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, analyseras bland annat 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 till exempel Postneonatal cerebral pares, förekomst, bakgrund och funktionsnedsättningar studeras, och analyseras enligt ny etiologisk klassifikation.

Överlevnad, dödsorsaker och bakgrundsfaktorer associerade med överlevnad och död studeras i årskullarna 1959–1998. I studien Att leva som vuxen med cerebral pares i Västsverige studeras hälsa, delaktighet, livskvalitet och social integration hos överlevande vuxna med CP ur Västsvenska CP-panoramastudien, inklusive jämförelser med befolkningen. Deltagare födda 1959–1978 är fokus för ett avhandlingsprojekt, och de yngre, födda 1979–1998 för ett postdoc-projekt.

Övriga projekt

- Epidemiologiska studier i det europeiska nätverket Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) av dyskinetisk och ataxisk CP inkluderar klinik, genetik och neuroradiologi.
- SCPEs klassifikation av MR-fynd vid CP ligger till grund för europeiska studier av funktionsprofiler vid olika typer av hjärnskador, där association med genetisk bakgrund är i fokus. Vidare har en klassifikation även för neonatal MR utvecklats.
- 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).
- Riskfaktorer för cerebral pares samt diagnostik av CP studeras med hjälp av ett flertal metoder, inklusive AI och Directed Acyclic Graphs.

Summary

The CP Register of Western Sweden has monitored prevalence and origin of CP, as well as associated impairments, since 1954. The birth-year cohorts 2011-2014 have been published, and data collection and analysis 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 adult survivors with CP born 1959-1998 are ongoing. Collaborations with European registers in the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe include prevalence studies, MRI studies, ataxia 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 using Directed Acyclic Graphs, and Machine Learning. The thesis "Health conditions, functioning and social outcomes in adults with cerebral palsy" was defended March 15th 2024 by Ulrica Jonsson.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Himmelmann K. Risk factors for cerebral palsy: Caution with data, and data interpretation. *Dev Med Child Neurol.* 2024;66(8):969-970. Invited commentary.
2. Muehlan H, Alvarelhao J, Arnaud C, Cytera C, Fauconnier J, Himmelmann K, et al. Satisfaction with health care services in young people with cerebral palsy in the transition period: results from a European multicenter study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1306504.
3. Yuan J, Cui M, Liang Q, Zhu D, Liu J, Hu J, Ma S, Li D, Wang J, Wang X, Ma D, Himmelmann K, Wang X, Xu Y, Zhu C. Cerebral Palsy Heterogeneity: Clinical Characteristics and Diagnostic Significance from a Large-Sample Analysis. *Neuroepidemiology.* 2024;58(6):470-480.
4. Fehlings D, Agnew B, Gimeno H, Harvey A, Himmelmann K, et al. Pharmacological and neurosurgical management of cerebral palsy and dystonia: Clinical practice guideline update. *Dev Med Child Neurol.* 2024;66(9):1133-1147.
5. Perret C, Ehlinger V, Shourick J, Alvarelhão JJM, Himmelmann K, et al. How does the environmental inadequacy mediate the effect of functional limitations on participation restrictions in young adults with cerebral palsy? *Disabil Health J.* 2024;101736.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

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. Anna-Klara Nohlin Sandsjö. Huvudkontroll hos barn och ungdomar med cerebral pares. Huvudhandledare, Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU.

Postdoc

Ellen Backman, specialistlogoped, fil.dr. Mina möjligheter att leva det liv jag önskar. En undersökning av övergången till vuxenliv för personer med cerebral pares i Västsverige.

Disputerade

Ulrica Jonsson. Health conditions, functioning and social outcomes in adults with cerebral palsy.

Huvudman

Colin Reilly
colin.reilly@vgregion.se

Medarbetare

Tove Hallböök
Björn Bjurulf
Ann-Louise Esserlind
Maria Frid
Michaela Dellenmark-Blom
Klara Anderson
Niklas Darin
Antri Savvidou
Kristina Malmgren
Anna Eklund
Sanna Westerberg
Ingrid Olsson
Rianne Goselink
Julia Rezanova
Kalliopi Sofou
Maria Parasyri
Johanna Knoop

Finansiärer

Linnéa och Josef Carlssons stiftelse
Föreningen
Margarethahemmet
Jerringfonden
ALF
Epilepsifonden

Psykologiska och sociala svårigheter kopplad till neurologiska sjukdomar

Sammanfattning

Våra forskningsprojekt syftar till att kartlägga inlärningssvårigheter och beteendesvårigheter 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. Biverkningar av antiepileptiska läkemedel, inklusive undvikande och restriktivt ätande hos barn med epilepsi

I Sverige lever omkring 10 000 barn med epilepsi, och den vanligaste behandlingen är antiepileptiska läkemedel. Denna forskning syftar till att undersöka samband mellan biverkningar av dessa läkemedel och utvecklingen av ARFID (Avoidant Restrictive Food Intake Disorder) hos barn med epilepsi. ARFID är en allvarlig ätstörning som innebär en extremt begränsad kost och risk för undernäring, vilket kan vara särskilt relevant för barn som behandlas med antiepileptiska läkemedel.

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

Adolescensen är en viktig period i livet där ungdomar med epilepsi ställs inför extra utmaningar på grund av ökad risk för socialt stigma, isolering och psykisk ohälsa. Under denna kritiska period sker en övergång från barn- till vuxenvården. Övergången till vuxenvården leder oftast till en försämring för ungdomar med epilepsi som påverkar deras framtid negativt. Projektets mål är att förbättra vården för ungdomar med epilepsi.

3. Att leva med juvenil neuronal ceroidlipofusinos (JNC) i Skandinavien – Psykosociala aspekter av JNC i Skandinavien

Vår studie är en populationsbaserad tvärsnittsstudie av svenska, norska och danska patienter med JNC. Vi syftar till att beskriva medicinska och psykosociala aspekter av sjukdomen. Data ska insamlas från validerade frågeformulär, en studie specifik enkät och medicinska undersökningar med patienter och kompletteras med journaldata. Vårdnadshavare ska fylla i frågeformulär om deras barns beteende och livskvalitet.

4. Att leva med TSC i Västsverige

Vår avsikt i detta projekt är att identifiera alla patienter med TSC i Västsverige (Halland och Västra Götalandsregionen) genom att kontakta neurologer och epilepsisjuksköterskor inom Västra Götalandsregionen och Region Halland. Data ska samlas in från frågeformulär och djupintervjuer med vårdnadshavare och kompletteras med journaldata. Alla barn ska

genomgå en omfattande neuropsykologisk testning och föräldrarna erbjuds att fylla i frågeformulär rörande barnets beteende och sömn.

5. Risken för förtida död vid Dravets syndrom - vad tror vårdnadshavare och vilken information får de?

Dravets syndrom (DS) är en ovanlig genetisk sjukdom som beskrevs första gången 1978. De första symtomen är svårbehandlade, ofta feberutlösta epileptiska anfall som börjar under första levnadsåret. Risken för förtida död är hög framför allt under barndomen och är för det mesta epilepsirelaterad. Plötslig epilepsirelaterad död (känd som Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)) är den vanligaste orsak till död hos barn och vuxna med refraktär epilepsi och hos patienter med DS. Syftet med denna studie är att bättre förstå vårdnadshavares åsikter och praxis angående prematur död och DS. Ett sekundärt syfte är att undersöka neurologers syn på vilken information som ska erbjudas om risken för förtida död vid DS till vårdgivare.

Summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Autism and attention-deficit/hyperactivity disorder in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2024.
2. Goselink RJ, Eklund A, Olsson I, Hallböök T, Malmgren K, Reilly C. Transitioning from paediatric to adult care in epilepsy: A qualitative study of adolescent experiences. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2024;119:92-7.
3. Bjurulf B, Reilly C, Hallböök T. Caregiver reported behavior, sleep and quality of life in children with Dravet syndrome: A population-based study. *Epilepsy Behav.* 2024;150:109560.
4. Jansson JS, Bjurulf B, et al. Diagnosis, epilepsy treatment and supports for neurodevelopment in children with Dravet Syndrome: Caregiver reported experiences and needs. *Epilepsy Behav.* 2024;151:109603.
5. Bennett SD, Cross JH, Chowdhury K, et al. Clinical effectiveness of the psychological therapy Mental Health Intervention for Children with Epilepsy in addition to usual care compared with assessment-enhanced usual care alone: a multicentre, randomised controlled clinical trial in the UK. *Lancet.* 2024;403(10433):1254-66.
6. Idowu J, Pearson N, Meades C, Cross JH, et al. Accelerometer and Survey Assessed Physical Activity in Children With Epilepsy: A Case-Controlled Study. *Pediatr Exerc Sci.* 2024;1(aop):1-9.
7. Jansson JS, Bjurulf B, Blom MD, Hallböök T, Reilly C. Caregiver perceptions of the impact of Dravet syndrome on the family, current supports and hopes and fears for the future: A qualitative study. *Epilepsy Behav.* 2024;156:109790.
8. Valente KD, Reilly C, et al. Consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of anxiety and depression in children and adolescents with epilepsy: A report from the Psychiatric Pediatric Issues Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2024;65(11):3155-3185.
9. Idowu J, Meades C, Cross JH, Muggeridge A, et al. Mental health in secondary school-aged children with epilepsy and their primary caregivers: A case control study. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2024;120:150-6.
10. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Health-related quality of life, depression, anxiety, and sleep in mothers and fathers of children with Dravet syndrome in Sweden. *Epilepsy Behav.* 2024;161.
11. Reilly C, Bjurulf B, Hallböök T. Parent-Reported mental health in nearest age siblings of children with Dravet Syndrome in Sweden. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2024;123:113-5.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Anna Eklund. Healthcare Transitions for Young People with Epilepsy. Göteborgs Universitet.
2. Maria Frid. Living with CLN3 in Scandinavia: The phenotypic spectrum and psychosocial impact of CLN3 disease. Göteborgs Universitet.

Biträdande handledare

1. Anna Larsson Early onset epilepsy in Stockholm region. Child development and impact on the family. Karolinska Institutet. Huvudhandledare Ronny Wickström
2. Sara Persson. Health-related quality of life, mental health and behavior difficulties in children with rare and complex pediatric surgical conditions. Göteborgs Universitet. Huvudhandledare Michaela Dellenmark-Blom

Huvudman

Kalliopi Sofou
kalliopi.sofou@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Muskelfonden
AnnMari och Per Ahlqvist
Stiftelse
Insamlingsstiftelsen för
muskeldystrofiforskning
Stiftelsen Bo-Göran
Bremerts Minne
Stiftelsen Sällsyntafonden
Linnéa och Josef Carlsson
Stiftelse

Neuromuskulära sjukdomar – Naturalförlopp, behandlingssvar och livskvalitetstudier

Aktuell forskning består av de följande tre forskningsprojekt:

- (a) Att leva med Duchenne muskeldystrofi i Sverige (DMD-LIV)
- (b) Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudie (Muskel-LIV)
- (c) Långtidsuppföljning, behandlingssvar och livskvalitet vid Spinal Muskelatrofi (SMA-LIV)

Bakgrund

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 och svåraste form av muskeldystrofier. Utan behandling leder DMD till förlust av gångförmågan vid tidig tonåren och en förväntad livslängd upp till den senare delen av tonåren. Det finns flera sjukdomsassocierade faktorer som kan påverka sjukdomsförlopp, sjukdomsburda och livskvalitet vid muskeldystrofier, som t.ex. fatigue, smärta, skelettdeformiteter, extramuskulära manifestationer, operativa åtgärd med efterföljande komplikationer med mera. Ökad kunskap inom diagnostik och behandling av dessa sjukdomar har bidragit till ökad överlevnad genom åren. Det finns begränsade studier avseende hur specifika, sjukdomsassocierade faktorer påverkar sjukdomsförlopp och patienternas livskvalitet över tid, särskilt bland de nya överlevare och de äldre patienter.

Spinal muskelatrofi (SMA) är en grupp autosomt recessiva neuromuskulära sjukdomar orsakade av brist på survival of motor neuron (SMN)-protein, som i sin tur leder till nedbrytning av de motoriska nervcellerna i hjärnstammen och ryggmärgens framhorn. Sjukdomsförlopp och livslängd beror framför allt på graden av muskelsvaghet, nedsatt andningsfunktion och benhälsa. Sedan 2017 har nya, sjukdomsinriktade behandlingar successivt introducerats i vården av patienter med SMA. Det finns data kring naturalförlopp inom kliniska läkemedelsstudier, men effekten av behandling över längre tid är mindre väl beskriven vad gäller motorisk funktion, patientrapporterade utfallsmått och effekt av olika interventioner.

Studiesyfte

(a) Att leva med Duchenne muskeldystrofi i Sverige (DMD-LIV)

Att studera livslängd och dödsorsak hos patienter med DMD i Sverige genom en retrospektiv delstudie. Att studera hälsostatus och andningsvård hos män med DMD genom en prospektiv nationell tvärsnittsstudie samt hur sjukdomsassocierade faktorer påverkar sjukdomsburda och patienternas livskvalitet.

(b) Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudie (Muskel-LIV)

Att studera muskeldystrofiers naturalförlopp och progress över tid och hur olika sjukdomsassocierade faktorer påverkar sjukdomsburda och livskvalitet på kort- och långsikt.

(c) Långtidsuppföljning, behandlingssvar och livskvalitet vid Spinal Muskelatrofi (SMA-LIV)

Att beskriva långtidsuppföljning och prognostiska faktorer för behandlingsrespons i den svenska gruppen av barn- och unga vuxna som får, eller fått, medicinsk behandling för SMA. Vidare att beskriva patientrapporterade utfallsmått under behandling och upplevelsen av denna behandling.

Projekt (a) och (b) genomförs i multidisciplinärt samarbete med andra yrkeskategorier (fysioterapeut, arbetsterapeut, sjuksköterska), med Vuxenneurologen på Neuromuskulärt Centrum, SU samt med Patologen och Klinisk Genetik på SU. Projekt (c) kommer att genomföras på nationell basis i samarbete med de neuromuskulära teamen på Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm och Skånes Universitetssjukhuset.

Summary

Neuromuscular diseases – Natural history, treatment response and quality of life studies

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. Spinal muscular atrophy (SMA) is a motor neuron disease with varying degree of muscle weakness. Untreated patients with the most severe form, SMA type 1, die early due to infantile-onset progressive skeletal, bulbar, and respiratory muscle weakness. The improvement of standards of care and the development of disease-modifying treatments have altered the course of neuromuscular diseases. 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 and quality of life. In SMA, the overall aim is to describe long-term follow-up data and identify prognostic factors for treatment response as well as patient reported outcomes regarding disease-modifying treatments.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Wahlgren L, Kroksmark AK, Lindblad A, Tulinius M, Sofou K. Respiratory comorbidities and treatments in Duchenne muscular dystrophy: impact on life expectancy and causes of death. *J Neurol*. 2024;271(7):4300.
2. Gillenstrand J, Broberg M, et al. Concordance between parental and self-rated and performance-based measures of executive functioning in boys with Duchenne muscular dystrophy: the role of parental life satisfaction and carrier versus non-carrier status. *Child Neuropsychol*. 2024 Dec 2:1-20.
3. Savvidou A, Sofou K, Eklund EA, Aronsson J, Darin N. Manifestations of X-linked pyruvate dehydrogenase complex deficiency in female PDHA1 carriers. *Eur J Neurol*. 2024 Jul;31(7):e16283.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Lisa Wahlgren - Att leva med Duchennes muskeldystrofi i Sverige (DMD-LIV). Biträdande handledare: Már Tulinius, Anna-Karin Kroksmark
2. Sara Nordström - Muskeldystrofier: Naturalförlopp och livskvalitetstudie (Muskel-LIV). Biträdande handledare: Christopher Lindberg, Már Tulinius
3. Lars Alberg - Långtidsuppföljning, behandlingssvar och livskvalitet vid Spinal Muskelatrofi (SMA-LIV). Biträdande handledare: Thomas Sejersen, Erik Eklund, Niklas Darin

Biträdande handledare

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

Huvudman

Gunilla Thunberg
Gunilla.thunberg@vgregion.se

Medarbetare

Ellen Backman
Carmela Miniscalco
Margret Buchholz
Sandra Östberg
Josefin Hansson

Finansiärer

Linnea och Josef Carlssons
Stiftelse
FoU Västra Götaland

KomIgång online - Utveckling, implementering och användning av en digital själmanövrerad intervention för föräldrar till små barn med kommunikativa svårigheter

Bakgrund

Kommunikationssvårigheter är vanligt hos barn med neurologiska och intellektuella funktionsnedsättningar och har stark negativ inverkan på delaktighet. Insatsen AKKtiv KomIgång syftar till att ge föräldrar kunskap om kommunikationsutveckling och stödjande strategier som främjar samspel och språkanvändning hos barn med funktionsnedsättning. KomIgång ges som en gruppintervention där föräldrar träffas en gång i veckan under 6-8 veckor under ledning av utbildade KomIgång-vägledare. Forskning och utvärdering har visat positiva effekter på både föräldrars och barns kommunikation och samspel.

Med syfte att möta ett ökande behov av insatser där barn och föräldrar hamnar i långa köer till både utredning och behandling har AKKtiv KomIgång online utvecklats och tillgängliggjorts via 1177 Vårdguiden. Innehållet utgår från samma evidensbaserade grund som KomIgång men utförs helt på egen hand av föräldrarna genom att ta del av animerade filmer, videor, texter, lyssna på poddinspelningar med experter och föräldrar och få se exempel på material. Det digitala stödprogrammet är tänkt att komplettera aktuellt utbud av tidiga insatser för föräldrar som har barn med kommunikativa funktionsnedsättningar och den aktuella studien kommer att ge värdefull information om användbarhet och hur den digitala resursen kan utnyttjas på bästa sätt.

Föreliggande projekt har syftet att undersöka föräldrars uppfattning om digital intervention i allmänhet och KomIgång Online i synnerhet. I två pågående studier undersöks också utmaningar med implementering och användning som tycks föreligga, dels för sjuksköterskor att känna sig kapabla att rekommendera och öppna resursen, del för föräldrar att komma igång på egen hand med användning. I en mindre interventionsstudie undersöks också sjuksköterskors och föräldrars uppfattning om att starta upp KomIgång online i grupp på BVC. I projektet används en mixad design med insamling av såväl kvantitativ och kvalitativ data. Dels används digitala enkäter som fylls i av föräldrar före och efter insats samt också ett utvärderingsprotokoll efter insatsen. I huvudsak används dock intervjudata från föräldrar, logoped och sjuksköterskor som analyserats med Tematisk reflexiv analys (Braun & Clarke, 2006, 2020). Enkäterna har analyserats deskriptivt utifrån demografisk information gällande föräldrar och barn.

Syftet med studien var dels att undersöka föräldrars uppfattning av KomIgång online, dels att utvärdera genomförbarheten i själva forskningen som förberedelse inför eventuella kommande utfallsstudier. Av de svarande

var 76 procent mammor, 19 procent pappor och 5 procent hade en annan relation till barnet. Medelåldern hos de svarande var 35.81 år och de var föräldrar till en pojke i 76 procent av fallen och till en flicka i 24 procent av fallen. Barnens medelålder var 42.29 månader. I 62 procent av fallen hade barnen en konstaterad diagnos och i 38 procent av fallen hade barnet ännu inte någon fastställd diagnos som kunde förklara kommunikationssvårigheterna. online.

Föräldrarna uppgav att de tyckte KomIgång online hade ett relevant innehåll som gav nya insikter, samt ökad kunskap både för nu och framtiden. För en del var det repetition och mer som en bekräftelse på strategier de redan använde. Även om föräldrarna inte hade haft tillgång till KomIgång online så länge berättade flera att de hade förändrat sitt eget sätt att kommunicera med barnet. Några berättade att de hade börjat kommunicera mer på barnets villkor, ofta genom lek, och försökt skapa situationer för kommunikation som barnet själv tyckte om. Föräldrarna hade även börjat uppmärksamma barnets reaktioner mer och slutat pressa barnet till att tala. Detta hade ökat kommunikationen, minskat utbrott hos barnet samt skapat ett lugnare samspel mellan barnet och föräldern.

Merparten ansåg att det var en fördel att insatsen var online. Den kunde användas var och när som helst i egen takt. Specifika fördelar som nämndes var att föräldrarna inte gick miste om www.akktiv.se

Det finns idag ett stort behov och utbud av digitala resurser inom hälso- och sjukvården. Det är angeläget att få mer kunskap om både möjligheter och begränsningar så att den digitala tekniken utnyttjas på bästa sätt. När det gäller KomIgång online så verkar alla delar ha använts, men av olika personer. Vi tolkar det som något positivt och som verkar möta olika lärstilar och upplevda behov hos föräldrar. Vi ställer oss frågan om KomIgång online verkligen är för alla. Familjer med mer komplex problematik verkar inte orka eller ha förutsättningar att ta till sig en digital insats på egen hand, utan behöver troligen stöd från vårdpersonal för att på bästa sätt kunna stötta barnets kommunikationsutveckling. Vi avvaktar med spänning resultat i de pågående studierna med detta fokus.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Backman, E., Miniscalco, C., & Thunberg, G. (2024). Introducing a self-managed early communication resource for parents –A mixed methods feasibility study of the Swedish “ComAlong online.” *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/17483107.2024.2398606>

Huvudman

Mats Brännström
mats.brannstrom@obgyn.gu.se

Medarbetare

Pernilla Dahm-Kähler
Klaus Groth
Mats Hellström
Johan Mölne
Randa Akouri
Niclas Kvarnström
Mats Hellström
Hans Bokström
Jana Ekberg
Stina Järholm
Sara Bandstein
Lucía de Miguel Gómez
Jana Ekberg
Johanna Wiik
Verena Bröcker
Jonas Hermansson
Ebba Wibeck

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond
Jane & Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga
ändamål
Vetenskapsrådet

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. Bandstein S, De Miguel-Gómez L, Sehic E, ..., Brännström M, Hellström M. Uterine repair mechanisms are potentiated by mesenchymal stem cells and decellularized tissue grafts through elevated Vegf, Cd44, and Itgb1 gene expression. *Bioengineering* 2024;11:1268.
2. Carbonnel M, Villette R, ..., Brännström M, Ayoubi JM, Veillard V. First longitudinal analysis of the immunological mechanism at play in uterus. *Transplant Direct* 2024;10:e1729.
3. Pittman J, Brännström M, et al. A study protocol for live and deceased donor uterus transplantation as a treatment for women with uterine factor infertility. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2024;64:399-406.
4. Sehic E, Miguel-Gomez L, ..., Brännström M, Hellström M. Decellularization and enzymatic preconditioning of bovine uterus for improved recellularization. *Transl Med Comm* 2024;16:9.
5. Sehic E, Miguel-Gomez L, Rabe H, ..., Brännström M, Hellström M. Transplantation of bioengineered tissue patch promotes uterine repair in the sheep. *Biomater Sci* 2024; 12:2136-2148.
6. Järholm S, ..., Brännström M. Long-term health-related quality-of-life and psychosocial outcomes after uterus transplantation: a 5-year follow-up of donors and recipients. *Hum Reprod* 2024;39:374-381.
7. De Miguel-Gómez L, Sehic E, ..., Brännström M, Hellström M. Toward human uterus tissue engineering: Uterine decellularization in a non-human primate species. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024 Dec 6.
8. Brännström M, Bokström H, Hagberg H, Carlsson Y. Maternal and perinatal outcomes of live births after uterus transplantation: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024 Nov 23.
9. Jo M, Brännström M, et al. New insights into the ovulatory process in the human ovary. *Hum Reprod Update* 2024;31:21-47.
10. Brännström M, et al. Uterus Transplantation: The translational evolution of a clinical breakthrough. *Physiol (Bethesda)* 2024;39:373-385.
11. Vallée A, Saridogan E, Petraglia F, ..., Brännström M. Horizons in Endometriosis: Proceedings of the Montreux reproductive summit, 14-15 July 2023. *Facts Views Vis Obgyn* 2024;16:1-32.
12. Stenström-Bohlin K, Brännström M, Dahm-Kähler P. Gynecological cancer during pregnancy-From a gyne-oncological perspective. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024;103:761-766.

Huvudman

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

Medarbetare

Cecilia Malmsten
Laura Miller
Magnus Palmer
Charlotte Palmqvist
Åsa Åkesson
Anna Lindfors
Emilia Alfonzo
Maria Lycke
Katja Stenström-Bohlin
Constantina "Claudia"
Mateoiu
Khalil Helou

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
Stiftelsen Cancera
FoU Västra Götaland

Utveckling och Utvärdering av Gynekologisk Tumörkirurgi

Optimizing Gynecologic Cancer Surgery - A Path to Precision and Personalized Treatment

Forskningsprojektet innefattar studier inom gynekologisk tumörkirurgi med utforskande analyser av potentiella prognostiska faktorer och deras relation till överlevnad, recidiv, kirurgiska komplikationer samt livskvalitet. Vidare ingår utvärdering av fertilitetsbevarande kirurgi med avseende på onkologiska och fertilitetsutfall vid corpus- och cervixcancer, samt utveckling av nya diagnostiska metoder för att identifiera lymfkörtelspridning och biomarkörer vid gynekologisk cancer.

Bakgrund

Gynekologisk cancer omfattar ovarialcancer, corpuscancer, cervixcancer och vulvacancer, vilka tillsammans utgör cirka 10% av all kvinnlig cancer i Sverige. Drygt 3000 kvinnor diagnostiseras årligen. Den primära behandlingen utgörs i huvudsak av kirurgi, med eller utan adjuvant onkologisk behandling såsom kemo- och radioterapi. Behandlingen utvecklas kontinuerligt inom ramen för precisionsmedicin, med en ökad individualisering för att optimera prognos, minimera morbiditet och förbättra livskvalitet.

Ovarialcancer har högst mortalitet bland de gynekologiska cancersjukdomarna, och majoriteten av patienterna diagnostiseras i avancerade stadier där recidiv är vanligt. Den primära behandlingen innefattar kirurgi med målet att uppnå makroskopisk tumörfrihet, i kombination med systemisk kemoterapi och målinriktade behandlingar, såsom angiogenes- och PARP-hämmare. Ovarialcancer är en heterogen sjukdom där individualiserad behandling förespråkas, men specifika strategier för olika histologiska subtyper, stadier och genetiska mutationer är fortfarande under utveckling. Kirurgin utvecklas ständigt, både inom avancerad cytoreduktiv kirurgi, stadieindelade kirurgi vid tidiga stadier samt fertilitetsbevarande ingrepp. Corpuscancer är den vanligaste gynekologiska cancerformen och incidensen ökar, delvis på grund av ökad prevalens av övervikt och en åldrande befolkning. Den primära behandlingen är kirurgisk, men kan vara tekniskt utmanande, särskilt vid samtidig morbid adipositas. Prognosen är generellt god, men vissa patienter inom lågriskgruppen har en ökad risk för recidiv. Identifiering av molekyllära biomarkörer kan bidra till en mer individanpassad adjuvant behandling. Stadieindelade lymfkörtelutrymning utförs för att upptäcka mikroskopisk metastasering, och nya diagnostiska metoder för lymfkörtelutvärdering är under utveckling. Dessutom är livskvalitetsforskning av stor betydelse för kvinnor med lång förväntad överlevnad.

Cervixcancer incidensen har minskat under de senaste decennierna men har stagnerat på senare år. Cirka 25% av patienterna diagnostiseras före 40 års ålder, vilket innebär att fertilitetsbevarande kirurgi kan vara av stor betydelse. Primärbehandlingen utgörs vanligen av radikal kirurgi, vilket kan omöjliggöra framtida reproduktion, men vissa patienter kan vara kandidater för fertilitetsbevarande strategier som behöver vidare utvärdering.

Forskningsprojektet fokuserar bland annat på befolkningskohorter hämtade från det Svenska kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer (SQRC), som har upp till 100% täckning gentemot det nationella cancerregistret. Idag innehåller SQRC över 51 000 fall av gynekologisk cancer, däribland över 19 000 fall av ovarialcancer, 22 500 corpuscancer och 7000 fall av cervixcancer. Registret inkluderar uppgifter om tumörkaraktäristika, molekyllära biomarkörer samt detaljer om kirurgisk och onkologisk behandling samt återfall och överlevnad. Genom att analysera stora kohorter och komplettera med relevanta patientkaraktäristika samt validera onkologiska variabler kan nya prognostiska faktorer identifieras. Data sammanförs med andra nationella register, såsom patient- och läkemedelsregistret samt det medicinska födelseregistret, för att undersöka samband mellan sociodemografiska faktorer och onkologiskt utfall. Projektet omfattar även molekyllära biomarköranalyser, exempelvis GMS-560 panelen, som kartlägger över 500 mutationer i tumörvävnad hos patienter med känt onkologiskt utfall. Resultaten kan bidra till utvecklingen av en precisionsmedicinsk gynekologisk cancervård.

Sammantaget syftar forskningsprojektet till att optimera behandlingen av gynekologisk cancer genom identifiering av prognostiska faktorer och patientkaraktäristika, med fokus på överlevnad, morbiditet och livskvalitet.

Forskningssyfte

Forskningsprojektet omfattar flera studier inom gynekologisk cancer med målet att förbättra och utveckla tumörkirurgiska behandlingar för att optimera prognos, minimera morbiditet och förbättra livskvalitet.

- Studera specifika tumörkaraktäristika, inklusive biomarkörer, och deras associationer med överlevnad och recidiv i en populationsbaserad kohort för att identifiera prognostiska faktorer med potential att implementeras i precisionsmedicinska strategier.
- Utveckla och evaluera nya diagnostiska metoder för att upptäcka lymfkörtelspridning.
- Utvärdera livskvalitet före och efter kirurgisk behandling samt undersöka socioekonomiska faktorer som kan påverka patientens behov av stöd och vårdinsatser.

Metoder

- Populationsbaserade kohortstudier av gynekologisk cancer, där statistiska analyser som ”propensity score matching” och logistisk regression används för att identifiera signifikanta riskfaktorer för överlevnad, recidiv och kirurgiska komplikationer.
- Populationsbaserade kohortstudier kring socioekonomi och onkologiskt utfall.
- Prospektiva pilotstudier för att jämföra nya diagnostiska metoder med konventionella tekniker.
- Longitudinella prospektiva livskvalitetsundersökningar i samband med kirurgisk primärbehandling.

Klinisk betydelse

Identifiering av prognostiska faktorer inom gynekologisk cancerkirurgi kan bidra till en mer individualiserad primärbehandling, vilket kan leda till förbättrad överlevnad och minskad morbiditet. Vidare kan förfinad diagnostik av lymfkörtelspridning och optimerade strategier för fertilitetsbevarande kirurgi. Sammantaget kan forskningsprojektet förhoppningsvis bidra till ett mer precist och patientcentrerat omhändertagande.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Dahm-Kähler P, Flöter Rådestad A, et al. Has time to chemotherapy from primary debulking surgery in advanced ovarian cancer an impact on survival? - A population-based nationwide SweGCG study. *Gynecol Oncol* 2024;103(4):761-766.
2. Bohlin KS, Brännström M, Dahm-Kähler P. Gynecological cancer during pregnancy – From a gynecological perspective. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(4):761-766.
3. Johansen G, Lampic C, Flöter Rådestad A, Dahm-Kähler P, Rodriguez-Wallberg K. Health-related quality of life, sexual function, psychological health, reproductive concerns and fertility outcome in young women treated with fertility-sparing surgery for ovarian tumors - A prospective longitudinal multicentre study. *Gynecol Oncol.* 2024;189:101-108.
4. Saed GM, Fletcher NM, Sharma H, Tullberg AS, Ittner E, Parris TZ, Pettersson D, Kovács A, Rönnerman EW, Dahm-Kähler P, et al. Lemur Tyrosine Kinase 3 serves as a predictor of patient outcome and a target for the treatment of ovarian cancer. *Mol Ther Oncol.* 2024;32(3):200864.
5. Karlsson A, Lindahl G, Spetz Holm AC, Bergmark K, Dahm Kähler P, et al. The effect of tinzaparin on biomarkers in FIGO stages III-IV ovarian cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy - the TABANETOC trial: study protocol for a multicenter randomized clinical trial. *Acta Oncol.* 2024;63:581-585.

Huvudhandledare

Cecilia Malmsten; Fertilitetsbevarande kirurgi och behandling vid Gynekologisk Cancer.

Biträdande handledare

1. Elisabeth Werner Rönnerman; Ovarian cancer
2. Magnus Palmer; Preoperative imaging in endometrial cancer
3. Hugo Swenson; Novel prognostic and predictive biomarkers for ovarian cancer treatment decisions
4. Lucas Werner; Novel prognostic and predictive biomarkers for ovarian cancer treatment decisions
5. Maliha Chaudhry; Kirurgisk behandling av benigna och maligna cystor i ovariet; Riskbedömning för och prognos vid peroperativ cystruptur.
6. Chrysanthos Ioannou; Uppsala University; Endometrial cancer- early detection and aspects on premenopausal women
7. 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

Julia Gyhagen
Maria Gyhagen
Helena Hognert
Tagrid Jar-Allah
Jennie Larsudd-Kåverud
Ingela Lindh
Mattias Molin
Ida Nilsson
Jwan Al Mukhtar Othman
Johanna Rydelius
Kajsa Sandberg
Anastasia Silverglow
Adrian Wagg
Helle Wijk
Sigvard Åkervall

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Handlanden Hjalmar
Svenssons Forskningsfond
Svenska Läkaresällskapet

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

Sammanfattning

Urininkontinens (UI) och andra typer av bäckenbottendysfunktion som (prolaps (POP) och fekalinkontinens (FI) utgör ett allvarligt medicinskt och socialt handikapp för den drabbade och förorsakar samhället stora kostnader. Önskade graviditeter och sexuellt överförda infektioner (STI), till exempel 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 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.

Urinläckage är vanligt förekommande bland äldre personer av både kön och är mycket vanligt förekommande bland äldre i behov av hemsjukvården och på äldre boende. Studier pågår att kartlägga kvalitén bland vård av äldre inkontinenta kvinnor inom hemsjukvård och på äldre boende. Data har samlats inom forskargruppen avseende förlossningar i Sverige från 2008 - 2017 hämtat från Medicinska födelseregistret (MFR). Databasen används för att skapa prediktionsmodeller avseende risken att utveckla UI, POP och FI vid en vaginal förlossning. Databasen används också för att skapa prediktionsmodeller avseende risken att få en sfinkterruptur (Obstetric anal

sphincter injury =OASI). OASI är en allvarlig förlossningskomplikation som medför morbiditet både på lång och kort sikt. Syftet med dessa prediktionsmodeller är att identifiera kvinnor antenalt som har ökad risk för UI, POP, FI och en OASI.

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. 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 och i de yngre kohorterna jämfört med de äldre kohorterna. 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 och intrauterina metoder var vanligare efter 29 års ålder. 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. Våra studier visade att kombinerade p-piller inte ökar kroppsvikten på sikt vilket är viktig information att förmedla till kvinnor i samband med preventivmedelsrådgivning.

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 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 evaluated new methods of contraception and abortion and their effects on female reproductive health. Our studies have provided valuable information to clinicians regarding new 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 pelvic floor disorders (PFD = UI, POP & FI) is the inability to identify women "at risk" in order to target prevention programs. We are at present constructing and validating prediction models capable of predicting the development of UI, POP, FI and obstetric anal sphincter injury (OASI) These models are intended to provide the obstetrician, midwife and the pregnant woman herself the possibility of evaluating the future risk of PFD as well as OASI prior to delivery and can be used to initiate preventive strategies and thus reduce future morbidity in PFD and OASI.

Incontinence is common among the elderly and is especially common in elderly women in need of home care or living in residential care. Studies are ongoing to evaluate the quality of incontinence care among elderly women with incontinence living at home or in residential care.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Silverglow A, Wijk H, Milsom I, Wagg A. Continence care quality from the perspective of older adults receiving home care services and residents of long-term care: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2024;14(12):e086693.

2. Sandberg-Kedfors K, Hognert H, Milsom I, Molin M, Lindh I. The value of an extended postnatal program for contraceptive use during the first year postpartum. *Reproductive, Female and Child Health* 2024;3e78;1.
3. Rydelius J, Hognert H, Kopp-Kallner H, Brandell K, Romell J, Zetterström K, Teleman P, Gemzell-Danielsson K. First dose of misoprostol administration at home or in hospital for medical abortion between 12-22 gestational weeks in Sweden (PRIMA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*.2024;404(10455):864-873.
4. Gemzell-Danielsson K, Lindh I, Brynhildsen J, Christensson A, Moberg K, Wernersson E, Johansson S. Home use of mifepristone for medical abortion: a systematic review. *BMJ Sex Reprod Health*. 2024 16:bmjsrh-2024-202302.
5. Hogmark S, Rydelius J, Envall N, Teleman P, Gemzell-Danielsson K, Kopp Kallner H. Placement of an intrauterine device within 48 hours after second-trimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2024 Nov;231(5):530.e1-530.e8. l. 2023 Sep;229(3):351-351.e1.

Pågående doktorandprojekt

1. Jennie Larsudd-Kåverud. The influence of mode of delivery and parity on the short- and long-term health of the mother and child.
2. Johanna Rydelius. Clinical management of second trimester induced abortion from a Swedish and Nordic perspective.
3. Tagrid Jar-Allah. Unintended pregnancy and early medical abortion.
4. Kajsa Sandberg. Contraception and contraceptive use after delivery.

Huvudman

Karin Sundfeldt
karin.sundfeldt@gu.se

Medarbetare

Elin Bernson
Therese Carlsson
Maliha Chaudry
Anna Darelius
Maria Forslund
Carina Iloson
Anna Linder
Maria Lycke
Jacob Malchau-Lauesgaard
Constantina "Claudia" Mateoiu
Ida Nygren Hansson
Amanda Olsson Widjaja
Sara Schumacher
Anders Ståhlberg
Benjamin Ulfenborg
Alexandra Jovanovic
Julia Wängberg

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Sjöbergstiftelsen
Stiftelsen Assar
Gabrielssons Fond
Stiftelsen Cancera
Stiftelsen OvaCure

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. Karlsson V, Stål E, Stoopendahl E, Ivarsson A, Leffler H, Lycke M, Sundqvist M, Sundfeldt K, Christenson K, Bernson E. Elevated Galectin-3 levels in the tumor microenvironment of ovarian cancer – implications of ROS mediated suppression of NK cell antitumor response via tumor-associated neutrophils. *Front Immunol.* Dec 2024;15:1506236.
2. Strandell A, Magarakis L, Sundfeldt K, Pålsson M, Liv P, Idahl A. Salpingectomy versus tubal occlusion in laparoscopic sterilisation (SALSTER): a national register-based randomized non-inferiority trial. *The Lancet Regional Health.* Oct 2024.
3. Saner FAM, Takahashi K, Budden T,....Sundfeldt K, et al. Concurrent Rb1 loss and BRCA-deficiency predicts enhanced immunological response and long-term survival in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *Clin Cancer Res.* Aug 2024;30(16):3481-3498.
4. Mateoiu C, Lokhande L, Diep LH, Knulst M, Carlsson E, Ek s, Sundfeldt K, Gerdtsen A. Spatial tumor immune microenvironment phenotypes in ovarian cancer. *NPJ Precis Oncol.* Jul 2024;8(1):148.
5. Ivansson E, Hedlund Lindberg J, Ståhlberg K, Sundfeldt K, Gyllensten U, Enroth S. Large-scale proteomics reveals precise biomarkers for detection of ovarian cancer in symptomatic women. *Sci Rep.* Jul 2024;14(1):17288.
6. Ilosen C, Praetorius Björk M, Möller A, Sundfeldt K, Bernhardsson S. Awareness of somatization disorder among Swedish physicians at emergency departments: a cross-sectional survey. *BMC Psychiatry.* Mar 2024; 21;24(1):223.
7. Hedlund Lindberg J, Widgren A, Ivansson E, Gustavsson I, Ståhlberg K, Gyllensten U, Sundfeldt K, Bergquist J, Enroth S. Toward ovarian cancer screening with protein biomarkers using dried, self-sampled cervico-vaginal fluid. *iScience,* Jan 2024;27(2):109001.
8. Linder A, Westbom-Fermer S, Mateoiu C, Olsson Widjaja A, Österlund T, Veerla S, Ståhlberg A, Ulfenborg B, Hedenfalk I*, Sundfeldt K*. Genomic alterations in ovarian endometriosis and subsequently diagnosed ovarian carcinoma. *Human Reproduction.* 2024;39(5):1141-1154.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Carina Ilosen. 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 New diagnostic tools for detection of ovarian carcinoma and its pre-malignant lesions. Biträdande handledare: Anna Linder, Anders Ståhlberg, Benjamin Ulfenborg
4. Sara Schumacher. Characterization and detection of precancerous lesions and early-stage cancers in the gynecologic tract. Biträdande handledare: Anna Linder, Benjamin Ulfenborg, Claudia Mateoiu.
5. Maliha Chaudry. Kirurgisk behandling av benigna och maligna cystor i ovariet. Riskbedömning för, och prognos vid peroperativ cystruptur. Biträdande handledare: M Forslund, P Dahm-Kähler, B Ulfenborg.

Bihandledare

1. Anna Darelus. The Fallopian tube - to be or not to be removed. Huvudhandledare: Annika Strandell. Övrig biträdande handledare: Annika Idahl. Planerad disputation maj 2025.
2. Julia Wängberg. Role of surgery in women with advanced endometriosis and infertility. Huvudhandledare: Maria Forslund. Biträdande handledare: Malin Brunes, Karin Sundfeldt.

Huvudman

Lina Bergman
lina.bergman.2@gu.se

Medarbetare

Joakim Ek
Verena Sengpiel
Anna Karin Wikström
Susanne Hesselman
Stephen Tong
Susan Walker
Catherine Cluver
Carlos Escudero
Teelkien van Veen
Owen Herrock
Sanketa Raut
Henrik Imberg
Niclas Carlberg
Ellen Kupka
Valentina Bucher
Therese Friis
Nicole Wallin
Veronika Golubunskaya
Christa Rowher
Karusha Knipe
Erica Wesslen
Emma Norrman
Mårten Alkmark

Finansiärer

European Research
Council
Wallenbert Center
for Molecular and
Translational Medicine
Vetenskapsrådet
Svenska Läkaresällskapet
Svenska Sällskapet för
Medicinsk Forskning
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
- genomföra läkemedelsprövningar vid preeklampsi som syftar till att förlänga graviditeten vid tidigt debuterande sjukdom och minska graden av förtidsbörd hos barnet.

Preeklampsi drabbar 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 botten för preeklampsi är förlossning och kvinnan ofta behöver förlösas före graviditeten har nått fullgången tid. Preeklampsi drabbar inte bara kvinnan och barnet i det akuta skedet utan kvinnor med preeklampsi har även ökade risker för kardiovaskulär sjukdom, epilepsi, njursvikt och demens senare i livet.

Vi saknar utvärderade modeller för att förutsäga vilka kvinnor som kommer drabbas av preeklampsi och vi saknar också objektiva markörer för hotande eller manifest organpåverkan. Därför är preeklampsi idag en resurskrävande sjukdom och innebär för kvinnan ofta mycket tid ineliggande på sjukhus både under graviditet och efter förlossning. Det är oklart vilka mekanismer som ligger bakom den ökade risken för långtidskomplikationer och en större förståelse för organpåverkan vid preeklampsi skulle kunna innebära nya behandlingsmål för att skydda kvinnans organ på kort och lång sikt.

Behandlingen idag består av blodtryckskontroll och i vissa mer allvarliga fall magnesiumbehandling för att undvika kramper (eklampsi).

Vår forskargrupp har projekt inom 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.

Forskningen sammanfattas på www.preeclampsiaresearch.com

Summary

The main focus of our research is to (by a translational approach):

- Understand underlying causes to and possible predictors for maternal organ complications in preeclampsia on short- and long-term 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.
- Treatment trials 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 long-term complications. A greater understanding about the underlying pathophysiology of acute organ complications could contribute to new targets for treatment and possibly prevention of long-term organ injuries. Current treatment consists of blood pressure control and in more serious cases magnesium sulphate to prevent seizures (eclampsia).

Our research group works with projects in five main areas; 1) International databases and biobanks for biomarkers, clinical features and physiological tests in order to gain a greater understanding for underlying pathophysiological mechanisms and identification of predictors/diagnostic tests for organ injury in preeclampsia. 2) Animal models and in vitro studies in order to evaluate the effects of various treatments and for the investigation of the cerebral circulation and blood-brain barrier integrity. 3) Prediction models for preeclampsia in the first trimester. 4) Epidemiological studies to gain a better understanding of the longterm complications after preeclampsia and in addition, effects of various treatments during and after pregnancy. 5) Randomized controlled trials evaluating the effect of medications to halt progression of established disease and avoid development of preeclampsia in high risk women. The research activities are reported at www.preeclampsia-research.com

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Andersson M, Karlsson O, Bergman P, Thörn S-E, Oras J, Bergman L, Romlin B. Platelet aggregation and thromboelastometry monitoring in women with preeclampsia: A prospective observational study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. Epubl. 2024 Nov 21.
2. Palm K, Cluver C, Langenegger E, Tong S, Walker S, Imberg H, Hastie R, Bergman L. Circulating concentrations of pro-inflammatory cytokines in preeclampsia with varying disease severity. *Pregnancy Hypertension*. Accepted 2nd November 2024
3. Bergman L, Hannsberger D, Schell S, et al. Cerebral infarcts, edema, hypoperfusion and vasospasm in preeclampsia and eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2024, Oct 30:S0002-9378(24)01106-2.
4. Bucher V, Roddy Mitchell A, Gydmundsson P, Atkinson J, Wallin N, Asp J, Sennström M, Hildén K, Edvinsson C, Ek J, Hastie R, Cluver C, Bergman L. Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes associated with pre-eclampsia and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *eClinical Medicine* 2024;76:102861
5. Östling H, Lodefalk M, Bergman L, Zaigham M, Andersson O, Carlsson Y, Veje M, Wikström AK, Domellöf M, Sengpiel V, Backman H, Kruse R. Inflammatory and cardiovascular markers in placenta following SARS-CoV-1 infection during pregnancy: a Swedish prospective cohort study. *Placenta*. 2024;158:78-88.
6. Gordon, H, Salim N, Tong S, Walker S, De Silva M, Cluver C, Mehdipour P, Hiscock R, Sutherland L, Doust A, Bergman L, et al. Metformin use and preeclampsia risk in women with diabetes: a two-country

cohort analysis. BMC Medicine 2024, 22:418

7. Cluver CA, Bergman L, et al. Does metformin prolong pregnancy in preterm pre-eclampsia? A study protocol for a South African, hospital-based double-blind, randomised, placebo-controlled trial. BMJ Open. 2024; 14(6): e082880.
8. Kupka E, Roberts J, Mahdy Z, Escudero C, Bergman L, De Oliveira L. Aspirin for preeclampsia prevention in low- and middle income countries: mind the gaps. AJOG Global Reports 2024; 4(2): 100352.
9. Callbo PN, Junus K, Gabrysch K, Bergman L, Poromaa IS, Lager S, Wikström AK. Novel Associations Between Mid-Pregnancy Cardiovascular Biomarkers and Preeclampsia: An Explorative Nested Case-Control Study. Reproductive Sciences 2024; 31(5): 1391-1400.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Niclas Carlberg, Dynamic cerebral autoregulation and endothelial dysfunction in preeclampsia (bihandledare Sven Egron Thörn och Tor Damén). Disputation 11 december 2025
2. Therese Friis, Preeclampsia and the Brain, The Blood-Brain Barrier and Neurological Consequences (bihandledare Anna Karin Wikström, Carlos Escudero och Catherine Cluver). Disputation 25 April, Uppsala Universitet
4. Ellen Kupka, Aspirin in preeclampsia and preterm birth (bihandledare Susanne Hesselman och Roxanne Hastie).
5. Valentina Bucher, Preeclampsia and the brain – clinical and pre-clinical studies of cerebral complications in preeclampsia (bihandledare Joakim Ek och Catherine Cluver)
6. Nicole Wallin, Hypertension, Neurocognitive function and risk of Cerebrovascular incidents following Preeclampsia (bihandledare Anna Stigsdottir Neely och Susanne Hesselman)
7. Karusha Knipe, Cerebral autoregulation in preeclampsia (bihandledare Catherine Cluver), Stellenbosch Universitet
8. Erica Wesslén, Prediction and prevention of severe features and preterm birth in preeclampsia (bihandledare Pia Gudmundsson, Emma Norrman och Henrik Imberg)

Bihandledare

1. Malin Andersson, Organ failure in preeclampsia (huvudhandledare Jonatan Oras).
2. Paliz Nordlöf Callbo, Preeclampsia and the cardiovascular system - prediction and long-term outcome (huvudhandledare Anna Karin Wikström)
3. Joline Asp, Maternal outcomes and placental alterations after alcohol and drug exposure during pregnancy. (huvudhandledare Susanne Hesselman).
4. Lisa Berglin, SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcome, immune response and birth experience (huvudhandledare Verena Sengpiel).

Huvudman

Ylva Carlsson
ylva.carlsson.2@obgyn.gu.se

Medarbetare

Henrik Hagberg
Eridan Rocha Ferreira
Verena Sengpiel
Teresia Svanvik
Sofia Sjöström
Linus Jönsson
Lina Bergman
Emma Norrman
Karolina Lindén
Anna Wessberg
Helen Elden
Rim Bergren
Hanna Toorell
Andrea Jonsdotter
Jakob Bäckstrand
Maria Revelj
Sarah Tornberg
Radha Korsoski
Heléne Sangskär

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Frimurare
Barnhusdirektionen
Göteborgs Läkaresällskap
Linnea och Josef
Carlssons Stiftelse
Stiftelsen Handlanden
Hjalmar Svenssons
forskningsfond
Stiftelsen Mary von
Sydows, född Wijk,
donationsfond
Stiftelsen Sigurd och Elsa
Goljes Minne
Stiftelsen Wilhelm och
Martina Lundgrens
Vetenskapsfond
Svenska Läkaresällskapet

Förbättra mortalitet och morbiditet för mödrar och barn vid högriskgraviditeter

Fosterövervakning och hjärnskyddande behandling

Forskningen inleddes med den internationella Laktatstudien, en multicenterstudie som fastställde gränsvärden för skalpblodprov vid förlossningsövervakning. Arbetet fortsatte i SweMAG-projektet, där jag leder en styrgrupp som implementerat magnesiumsulfat som hjärnskyddande behandling vid för tidig förlossning i Sverige. Vi genomför nu nationella uppföljningar för att utvärdera behandlingens effekt, särskilt avseende cerebral pares och död, samt planerar en större studie för att jämföra utfall före och efter implementeringen.

Pågående forskning undersöker även strategier för att förebygga hjärnskador vid syrebrist under förlossning och utveckling av nya fosterövervakningsmetoder. Feber under förlossning ökar risken för syrebrist, och CTG har låg specificitet. Laktat och pH är otillräckliga som komplement, varför nya biomarkörer behövs för att identifiera när intervention krävs under förlossningen samt vilka barn som behöver kylbehandling efter födseln.

Förbättrade graviditetsutfall för mor och barn

Flera kliniska studier pågår för att förbättra graviditetsutfall och optimera vården för både mor och barn. Genom nationella och internationella samarbeten undersöks nya metoder för prediktion, övervakning och behandling vid graviditet och förlossning.

- **IMPACT:** Utvecklar en svensk prediktionsmodell för preeklampsi, baserad på data från över 13 000 patienter, för att möjliggöra tidig behandling hos högriskpatienter. Ytterligare prediktionsmodeller kommer att utvecklas, exempelvis med fokus på placenta accreta.
- **PICRINO:** Jämför det svenska partogrammet med WHO:s Labour Care Guide (LCG) genom en stepped wedge-design, där 24 kliniker successivt implementerar WHO:s modell för att utvärdera effekter på förlossningsutfall. Ett delprojekt fokuserar på förlossningsrädsla.
- **OPTION:** Undersöker säkerhet och effekt av att påbörja en igångsättning i hemmet jämfört med sjukhus. Studien omfattar 90 % av Sveriges förlossningskliniker, med målet att randomisera 8 890 kvinnor.
- **TURRIFIC:** En internationell randomiserad kontrollerad studie (RCT) som jämför Ursodeoxycholic acid (UDCA) och Rifampicin vid svår intrahepatisk cholestas under graviditet (ICP). Studien leds från Australien och inkluderar forskningscentra i England, Finland och Sverige (Sahlgrenska är nationell PI).

Förbättrade graviditetsutfall för mor och barn – fokus på fostermedicin
Under graviditeten är ultraljud en central teknik för att övervaka fostrets utveckling och identifiera komplikationer som kan påverka både mor

och barn. Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som har Nordens största förlossningsklinik, erbjuder unika möjligheter att bedriva forskning inom fostermedicin.

Vår forskning fokuserar på:

- Föreliggande och invasiv placenta
- Detektion av hjärtfel och andra missbildningar
- Fosterdiagnostik av kromosomala avvikelser

Vi fortsätter att utveckla och förbättra metoder för tidig diagnostik och fosterövervakning, med målet att optimera vården, minska komplikationer under graviditet och förlossning samt förbättra långtidsutfallet för barnen.

Summary

The overall aim is to improve outcomes for both mothers and babies in high-risk pregnancies by studying ways to prevent or mitigate risks during pregnancy, specifically to reduce obstetric complications and neonatal morbidity.

The United Nations' 3rd Sustainable Development Goal underscores the pressing necessity of reducing maternal and newborn mortality rates, with the World Health Organization (WHO) indicating that 83% of such deaths could be prevented through quality care. Maternal mortality is underestimated, even in Sweden, and pregnancy- and childbirth-related complications must be further reduced.

Complications for newborns, such as cerebral palsy (CP) caused by preterm birth, can have lifelong consequences for the child and impose significant costs on society. This highlights the urgent need for a broad, multifaceted approach to improving perinatal care.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Östling H, Lodefalk M, Bergman L, Zaigham M, Andersson O, Carlsson Y, et al. Inflammatory and cardiovascular markers in placenta following SARS-CoV-2 infection during pregnancy: a Swedish prospective cohort study. *Placenta*. 2024;158:78-88.
2. Ryberg J, Carlsson Y, Svensson M, Thunström E, Svanvik T. Risk of uterine rupture in multiparous women after induction of labor with prostaglandin: a national population-based cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;165(1):328-334.
3. Toorell H, Carlsson Y, Hallberg B, et al. Neuro-specific and immuno-inflammatory biomarkers in umbilical cord blood in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology*. 2024;121(1):25-33.
4. Brännström M, Bokström H, Hagberg H, Carlsson Y. Obstetric and neonatal outcomes of live births after uterus transplantation: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024 Nov 23.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Heléne Sangskär. Outpatient induction of labor – safety, outcome and experience. Biträdande handledare Verena Sengpiel, Helen Elden.
2. Radha Korsoski. Can the use of a next generation partograph based on WHO's latest intrapartum care recommendation improve maternal and neonatal outcome? Biträdande handledare Anna Wessberg.
3. Rim Berggren. Improving methods to identify fetuses at risk of perinatal brain injury. Biträdande handledare Henrik Hagberg.

Bihandledare

1. Maria Revelj. Venous thromboembolism in obstetric patients, with special focus on COVID-19 related Thromboembolism. Huvudhandledare: Verena Sengpiel.
2. Hanna Toorell. Development of novel biomarkers for brain injury and infections in birth asphyxia. Planerad halvtidskontroll 2024. Huvudhandledare: Henrik Hagberg.
3. Jakob Bäckstrand. Postnatalt utfall efter antenatal hydronefros; samt långtidsuppföljning av

behandlingsalternativ vid höggradig spädbarnsreflux. Huvudhandledare: Sofia Sjöström.

4. Johanna Rydberg. Induction of labor and the risk for maternal and neonatal adverse outcome.
Huvudhandledare: Teresia Svanvik

Huvudman

Henrik Hagberg
henrik.hagberg@obgyn.gu.se

Medarbetare

Mårten Alkmark
Ylva Carlsson
Andrea Jonsdotter
Anna-Lena Leverin
Syam Nair
Eridan Rocha Ferreira
Mats Sandberg
Pernilla Svedin
Karin Sävman
Hanna Toorell
Xiaoyang Wang
Ulla-Britt Wennerholm
Gaurav Verma
Tove Wikström
Changlian Zhu

Finansiärer

ALF
EU-Horizon 2020
Vetenskapsrådet
Medical Research Council
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 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 inflammasom-aktivering 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 till exempel Exendin-4) och mesenkymala stamceller har potential för klinisk implementering. Bakterier inducerar inflammation i fostret som involverar hjärnan och där orsakar skada eller ökar hjärnans känslighet för skada (s.k. "sensitisering") på kort och lång sikt. Mekanismerna för sensitisering undersöks experimentellt och vår hypotes är att en subpopulation av T-celler (gamma-delta T celler) är av betydelse. I parallella kliniska studier undersöks det inflammatoriska transkriptomet och proteomet i blodet hos förtidigt födda 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 immunoinflammatoriska 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 activation of the inflammasome complex 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) and mesenchymal stem cells 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 (so called “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 (gamma-delta 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. Rocha-Ferreira E, Nair S, Herrock O, Andersson EA, Ek CJ, Mallard C, Hagberg H. A Neonatal Rodent Model of Retroorbital Vein Injection. *J Vis Exp*. 2024; Feb 23;(204).
2. Wikström T, Kim SH, Leverin AL, ..., Hagberg H. Association between miRNAs in serum at 10-14 gestational weeks and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103:2013-23.
3. Poupon-Bejuit L, Geard A, Millicheap N, Rocha-Ferreira E, Hagberg H, Thornton C, Rahim AA. Diabetes drugs activate neuroprotective pathways in models of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *EMBO Mol Med*. 2024;16:1284-1309.
4. Ek CJ, Alkmark M, Baburamani AA, ..., Hagberg H, Mallard C. Novel biomarkers of preterm brain injury from blood transcriptome in sheep model of intrauterine asphyxia. *Pediatr Res*. 2024;96(7):1707-1717.
5. Toorell H, Carlsson Y, ..., Hagberg H. Neuro-specific and immuno-inflammatory biomarkers in umbilical cord blood in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology*. 2024;121:25-33.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Hanna Toorell: “Development of novel biomarkers for brain injury and fetal sepsis in birth asphyxia”.

Bihandledare: Ylva Carlsson.

Bihandledare

1. Andrea Jonsdotter: Disputerad april 2024 med titeln “Role of phagoptosis in perinatal brain injury.”
Huvudhandledare: Ylva Carlsson.
2. Rim Berggren: Novel biomarkers of asphyxia and infection. Huvudhandledare: Ylva Carlsson.

Huvudman

Margareta Hellgren
margareta.hellgren@
vgregion.se

Medarbetare

Adalbjörg Björgvinsdóttir
Niclas Carlberg
Gunvor Ekman-Odeberg
Annika Esscher
Katarina Glise Sandblad
Mattias Gunnelius
Anna Hagman
Anders Jeppsson
Katarina Jood
Ove Karlsson
Pelle Lindqvist
Lisa Paren
Jacob Philipsson
Rema Ramakrishna
Maria Revelj
Verena Sengpiel
Maria-Teresia Svanvik
Eli Westerlund

Finansiärer

FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Triolab AB
Dilafor

Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas

Sammanfattning

Förändringar i hemostasen förekommer vid många obstetriska komplikationer, framför allt vid blödningar och tromboemboliska komplikationer men också vid preeklampsi. Vi studerar förekomst av och diagnostik av hemostasrubbning vid blödning, diagnostik och behandling av tromboemboliska komplikationer, hemostasrubbningar vid habituell abort och vid preeklampsi. Maternell svår morbiditet och mortalitet studeras epidemiologiskt.

Dessutom studerar vi lågmolekylärt heparins farmakokinetik vid svår fetma i samband med graviditet.

Nytt läkemedel tafoxiparin studeras avseende påverkan på förlossningsförlopp.

I. 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. Resultatet visar att anti-FXa inte kan ersättas av tromboelastografi (TEG). Korrelationen mellan de två metoderna är måttlig eller låg. Analyser slutförda.

II. Uppföljningar behandling av tromboembolisk komplikationer under graviditet

Obstetriskt och neonatalt utfall studeras i relation till normal graviditet utan antikoagulantibehandling. Delarbete i avhandling. Insamlande av data pågår. Doktorandprojekt Maria Revelj.

III. 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. Datainsamling är slutförd och analyser pågår.

IV. Tafoxiparins påverkan på förlossningsförlopp

Heparinderivat utan antikoagulantiaeffekt. Nytt läkemedel med möjlighet att underlätta induktion av förlossning. Studien visar positiva resultat på förlossningstid. Publicerad i Am J Obstet Gynaecol.

Ytterligare studier pågår vid specifik användning vid induktion.

V. Incidence and time trends of pregnancy-related-first-time venous thromboembolism: A 33 years Swedish Birth Registry study

Register-studie avseende venös tromboembolism (VTE) vid graviditet 1987-2019. Data inhämtade och analyser utförda. Tendens till minskad förekomst av djup ventrombos med ökande förekomst av lungemboli. Total förekomst av VTE stabil troligen på grund av mer tromboprofylax med

låg-molekylärt heparin.

Studien inskickad för publicering. Doktorandprojekt Jacob Philipsson.

VI. Maternell morbiditet och mortalitet i nordiska länder

Registerstudie av svår morbiditet och mortalitet inkluderande akut hjärtstopp under graviditet i de Nordiska länderna. Doktorandprojekt Lisa Paren.

Vetenskaplig rapport

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

1. Maria Revelj. Uppföljning av behandling av tromboemboliska komplikationer under graviditet 2000-2018. Huvudhandledare Verena Sengpiel.
2. Jacob Philipsson. Incidence and time trends of pregnancy-related-first-time venous thromboembolism: A 33 years Swedish Birth Registry study. Huvudhandledare Katarina Glise Sandblom Lisa Paren, Maternell morbiditet och mortalitet i nordiska länder. Huvudhandledare Theresia Svanberg

Huvudman

Bo Jacobsson

bo.jacobsson@obgyn.gu.se

Medarbetare

Nina Abersek

Gustaf Biasoletto

Teresa Cobo

Linda Englund-Ögge

Felix Evers

Maria Hallingström

Bin Han

Stefan Johansson

Julius Juodakis

Marian Kacerovský

Jana Matulová

Ivana Musilova

Pol Solé Navais

Staffan Nilsson

Pål Njølstad

Mahsa Nordqvist

Patricia Nyeboe

Verena Sengpiel

Hedvig Sundelin

Panagiotis Tsiartas

Marc Vaudel

Karin Ytterberg

Fikret Zahirovic

Finansiärer

ALF

Forte

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 födsbörd 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 graviditetstidslängd 3) epidemiologiska studier för att bättre förstå spontan förtidsbörd.

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

Studierna i projekt 1 och 2 kommer att utföras som ett multinationellt samarbete med patienter från både Europa och USA. Maternellt blod, fostervatten och vaginal/cervikalsekret kommer att analyseras i avseende proteomics och genomics (analyserna är namngivna på engelska nedan). Gener kommer att analyseras i olika modeller med så kallad genome wide

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

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

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 massspectrophotometry, 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. Helgeland Ø, Vaudel M, Sole-Navais P, Flatley C, ..., Jacobsson B, Njølstad PR, Johansson S. Author Correction: Characterization of the genetic architecture of infant and early childhood body mass index. Published Erratum. *Nat Metab.* 2024;6(2):378.
2. Ayres-de-Campos D, Simon A, Modi N, Tudose M, ..., Jacobsson B. EUROPEAN ASSOCIATION OF PERINATAL MEDICINE (EAPM) EUROPEAN MIDWIVES ASSOCIATION (EMA) *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;294:76-78.
3. Torell A, Stockfelt M, Blennow K, Zetterberg H, ..., Jacobsson B, Rudin A, Lundell AC. Low CD4 + T cell count is related to specific anti-nuclear antibodies, IFN α protein positivity and disease activity in systemic lupus erythematosus pregnancy. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):65.
4. Benedetto C, Borella F, Divakar H, ..., Jacobsson B; FIGO Committee on Well Woman Healthcare, FIGO Committee on the Impact of Pregnancy on Long-Term Health. FIGO Preconception Checklist: Preconception care for mother and baby. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024r;165(1):1-8.
5. Jaitner A, Vaudel M, Tsaneva-Atanasova K, Njølstad PR, Jacobsson B, et al. Smoking during pregnancy and its effect on placental weight: a Mendelian randomization study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):238.
6. Ayres-de-Campos D, Louwen F, Vivilaki V, ..., Jacobsson B. European Association of Perinatal Medicine (EAPM), European Board and College of Obstetricians and Gynaecologists (EBCOG), European Midwives Association (EMA). Joint position statement: Substandard and disrespectful care in labour - because words matter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;296:205-207.
7. Aberšek N, Tsiartas P, Soucek O, Andrys C, Musilova I, Jacobsson B, Kacerovsky M. Characterizing of intra-amniotic inflammatory changes associated with chronic inflammation in the placenta marked by elevated amniotic fluid interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;296:292-298.
8. Kacerovsky M, Hornychova H, Jaiman S, Pavlikova L, Holeckova M, Jacobsson B, et al. Angiogenic imbalance in pregnancies with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(6):1120-1131.
9. Stockfelt M, Torell A, ..., Zetterberg H, Jacobsson B, Lundell AC, Rudin A. Plasma interferon-alpha protein levels during pregnancy are associated with lower birth weight in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2024 Jun 14:keae332.
10. Musilova I, ..., Jacobsson B, Kacerovsky M. The latency interval in preterm prelabor rupture of membranes correlates with the sFlt-1/PIGF ratio. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(1):e26-e30.
11. Westergaard D, ..., Ullum H; FinnGen; Danish Blood Donor Study Genomic Consortium; Estonian Biobank Research Team; Nordic Collaboration for Womens and Reproductive Health; Magnus P, Andreassen OA, ..., Jacobsson B, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies five loci associated with postpartum hemorrhage. *Nat Genet.* 2024;56(8):1597-1603.
12. Solé-Navais P*, Juodakis J*, Ytterberg K, ..., Jacobsson B. Genome-wide analyses of neonatal jaundice reveal a marked departure from adult bilirubin metabolism. *Nat Commun.* 2024;15(1):7550.
13. Anumba D, ..., Jacobsson B; FIGO Committee for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on optimizing models of care for the prevention and mitigation of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;166(3):1006-1013.
14. Wikström T, Kim SH, Leverin AL, Wennerholm UB, Jacobsson B, et al. Association between miRNAs in serum at 10-14 gestational weeks and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(10):2013-2023.
15. Khalil A, Bellesia G, Norton ME, Jacobsson B, et al. The Role of cfDNA Biomarkers and Patient Data in the Early Prediction of Preeclampsia: Artificial Intelligence Model. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(5): 554.e1-554.e18.
16. Libra A, Bolehovska R, Kukla R, Musilova I, Menon R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Characterization

- of Amniotic Fluid Ureaplasma Species from Pregnancies Complicated by Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Reprod Sci.* 2024;31(11):3440-3451.
17. Matulova J, Musilova I, Kukla R, ..., Jacobsson B, Kacerovsky M. History of cervical excisional treatment is associated with changes in the cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2425761.
 18. Cobo T, Burgos-Artizzu XP, Ferrero S, ..., Jacobsson B, Palacio M. External validation of a non-invasive vaginal tool to assess the risk of intra-amniotic inflammation in pregnant women with preterm labor and intact membranes. *J Perinat Med.* 2024; Nov 25.
 19. Koch M, Nayiga H, Yates A, Kasliwal A, Dunkley-Bent J, Jacobsson B, Khadka S, Sridhar A. FIGO and ICM joint statement on contraception: 2024. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;167(3):972-975.
 20. Flatley C, Kristjansson D, ..., Jacobsson B. Endometriosis-Related Genetic Factors and Their Role in Preterm Birth: A Two-Sample Mendelian Randomisation Study. *BJOG.* Dec 5. 2024.
 21. Kacerovsky M, ..., Jacobsson B, Musilova I. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio and interleukin-6 for the presence of placental lesions in spontaneous preterm labor with intact membranes with delivery within seven days. *Fetal Diagn Ther.* 2024;51(6):539-549.
 22. Dahlstrand Rudin A, Torell A, Popovic J, Stockfelt M, Jacobsson B, et al. Pregnancy is associated with a simultaneous but independent increase in circulating CD177pos and immature low-density granulocytes. *J Leukoc Biol.* 2024;qiae255.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Patricia Nyeboe. 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.
5. Felix Evers. The gestational duration of a human pregnancy: the natural course and the impact of obstetrical interventions.
6. Hedvig Sundelin. Unravelling the Geographical Variations in Preterm Birth: A Multifaceted Investigation of Health, Environmental, and Socioeconomic Factors.

Bihandledare

1. Anna Thorell, Behavioral and motor outcome of children born before 34 weeks of gestation.
2. Mahsa Nordqvist, Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
3. Jana Matulová. within a PhD study programme of Gynaecology and Obstetrics at the Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

Huvudman

Verena Sengpiel
verena.sengpiel@obgyn.gu.se

Medarbetare

Johanna Wiik
Linnéa Lindroos
Maria Revelj
Lisa Berglin
Camilla Buskhe Pauli
Mahsa Nordqvist
Linda Englund-Ögge
Lina Bergman
Ylva Carlsson
Karolina Lindén
Bo Jacobsson
Anders Elfvin
Ulla-Britt Wennerholm
Malin Veje
Elin Naurin
Helen Elden
Helena Backman
Ola Andersson
Tove Wallström
Karin Källén

Finansiärer

ALF
Jane och Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga
ändamål
Forte
Formas
FoU Västra Götaland
Pandemifonden
Stiftelsen Sigurd och Elsa
Goljes Minne
Stiftelsen Mary von
Sydows, född Wijk,
donationsfond
Stiftelsen Erik & Lily
Philipsons minnesfond
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 8891 kvinnor randomiseras. För mer information: www.optionstudien.se

2) COPE – Covid-19 under graviditet och i tidig barndom

I ett nationellt projekt vill vi studera hur SARS-CoV-2 påverkar graviditetsutfall samt kvinnans, barnets och partners hälsa. Vi har byggt upp en databas med koppling till en biobank och följer upp barnens hälsa samt hur föräldrar upplever förlossningen, föräldraskapet, sjukvården och samhället under Coronapandemin. COPE-studien är en nationell multicenterstudie som har inkluderat både friska och sjuka kvinnor, deras barn och partners. Kvinnor och deras barn har lämnat biologiska prover under graviditeten och vid förlossningen. COVID-19-gruppen har följts med provtagning även på BB-mottagning och 2 månader efter förlossningen. Proverna analyseras bland annat avseende förekomst av virus och antikroppar. 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 partners påverkas i sin upplevelse av att vara gravid och föda barn under pandemin. Data kopplas till svenska hälso- och kvalitetsregister. För mer information: www.copestudien.se

3) COPE Staff Utvärdering av den psykosociala arbetsmiljön och upplevelse av att arbeta med eller nära gravida, födande och nyfödda under Covid-19 pandemin

COPE Staff är ett nationellt multicenterprojekt som baserat på upprepade mätningar med validerade skattningsinstrument, enkätfrågor och intervjuar ämnar att 1) kartlägga den psykosociala arbetsmiljön för personal inom förlossnings-, nyföddhets- och infektionsvården samt 2) att skapa kunskap som kan användas under pandemier genom att ta tillvara på de lärdomar och erfarenheter som bildats i organisationerna. För mer information: www.snaks.se/cope-staff

4) GOTS – Gothenburg triage system

Göteborgs obstetrisk triage system (GOTS) har utvecklats vid kvinnokliniken i Göteborg under ledning av Linnéa Lindroos sedan 2017. Inom ramen för dr Lindroos doktorandprojekt har GOTS testats för reliabilitet och validitet och personal har intervjuats avseende deras upplevelse av att arbeta med obstetrisk triage. Pågående studier undersöker bland annat påverkan på ledtider på akutmottagning samt hur arbetsmiljö av personalen påverkas.

5) SAVE - Sen Avnavling vid behov av VEntilation

Studien undersöker vad som händer om man låter navelsträngen vara intakt i minst 3 minuter under pågående neonatal HLR, jämfört med att som på nuvarande sätt, navlar av innan neonatal HLR påbörjas. I hela landet har över 8000 blivande föräldrar inkluderats. Primära utfallet är antal barn med låg Apgar <7 vid 5 minuters ålder. Rekryteringen är i analysfas. För mer information: www.savestudien.se

6) SUCCECS – SUSTained Cord Circulation at Emergency Cesarean Section

Studien är en nationell multicenter studie med step-wedge design som ska utvärdera Neo HLR med intakt navelsträng i fall av akut kejsarsnitt på barnindikation. Under 2024 har flertal förstudier genomförts och studien är i planeringsfasen. För mer information: www.snaks.se/studier/succes/

7) HPV infektion och graviditetsutfall

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. Baserat på våra svenska hälsoregister kartlägger vi sambandet mellan HPV infektion/cellförändringar och vaccination mot HPV och förtidsbörd/annat graviditetsutfall.

8) CDC4G - Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Sweden

CDC4G studien är en randomiserad nationell multicenter-studie för utvärdering av Socialstyrelsens nya rekommenderade diagnoskriterier för graviditetsdiabetes. Analys av huvudresultat är publicerad, se nedan. Analys av substudier pågår. Under ledning från Göteborg genomförs CDC4G substudier som ska ta reda på hur kvinnan upplever att få diagnosen graviditetsdiabetes. För mer information: www.cdc4g.se

9) PregDem studien

I ett tvärvetenskapligt projekt studeras graviditetens effekter på den politiska uppfattningen. Att bli gravid är omvälvande, men det saknas kunskaper om hur denna livsomställning påverkar föräldrarnas politiska uppfattning och relation till samhället. Projektet genomförs med hjälp av en redan etablerad panel, Medborgarpanelen vid SOM- institutet, som består av 60 000 svenska medborgare. Kvinnor och deras partners har rekryterats 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. För mer information: www.pregdem.se

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Andersson-Hall U, Kristiansson E, Zander M, Wallenius K, Sengpiel V, Holmang A. Glucose tolerance two years after gestational diabetes classified by old Swedish or new WHO diagnostic criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024;216:111831.
2. de Brun M, Magnuson A, Montgomery S, et al. Changing diagnostic criteria for gestational diabetes (CDC4G) in Sweden: A stepped wedge cluster randomised trial. *PLoS Med.* 2024;21(7):e1004420.

3. Goransson M, Lundberg-Rasmussen J, Sengpiel V, Linden K. "If I blink twice everything is OK" - A qualitative study of Swedish midwives' strategies for supporting birthing women while working in full personal protective equipment. *Women Birth*. 2024;37(2):436-42.
4. Gunnesson L, Ragnarsson O, Nilsson M, Sengpiel V, et al. Maternal pheochromocytoma and childbirth in Sweden 1973-2015: a population-based study on short and long-term outcome. *Endocrine*. 2024;84(2):720-726.
5. Hellstrom S, Linden K, Sengpiel V, Elfvin A. Implementing a colostrum-kit reduces the time to first colostrum for neonates admitted to the NICU - a retrospective observational study. *Int Breastfeed J*. 2024;19(1):77.
6. Holmlund S, Linden K, Wessberg A, Sengpiel V, et al. Set aside-A qualitative study of partners' experiences of pregnancy, labour, and postnatal care in Sweden during the COVID-19 pandemic. *PLoS One*. 2024;19(9):e0307208.
7. Lindroos L, Sengpiel V, Elden H. Experiences of implementing and working with obstetric emergency triage: A qualitative study among Swedish midwives, auxiliary nurses, and obstetricians. *Sex Reprod Healthc*. 2024;40:100958.
8. Matulova J, Musilova I, Kukla R, et al. History of cervical excisional treatment is associated with changes in the cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2425761.
9. Olander P, Berglin L, Naurin E, et al. The impact of exclusion due to COVID-19 restrictions on partners' satisfaction with Swedish hospital postnatal ward care: A multi-methods approach. *Birth*. 2024;51(3):612.
10. Ostling H, Lodefalk M, Bergman L, Zaigham M, Andersson O, Carlsson Y, et al. Inflammatory and cardiovascular markers in placenta following SARS-CoV-2 infection during pregnancy: A Swedish prospective cohort study. *Placenta*. 2024;158:78-88.
11. Lindroos L, Sengpiel V, Elden H. A new mindset in Swedish obstetric emergency care – a qualitative study exploring midwives', auxiliary nurses' and obstetricians. *Sex Reprod Healthc*. 2024;40:100958.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

1. Mahsa Nordqvist. Probiotic intake and effect on the immune system, pregnancy and child outcomes.
2. Lisa Berglin. SARS-CoV-2 and its effect on pregnancy outcomes, immune response and birth experience
3. Camilla Buskhe Pauli. Partners experience of induction of labour and childbirth with extra focus on outpatient induction.
4. 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. Disputation 2024-06-14.
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. Emelie Stotzer. Arbetsmiljö inom kvinnosjukvården – samband mellan de organisatoriska förutsättningarna, arbetsförhållanden, patientsäkerhet och hälsa hos medarbetare och chefer.
6. 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 Wesström
Göran Wennergren
Mikael Svensson
Nils-Gunnar Pehrsson
Mattias Molin
Karin Källén
Mikael Norman
Charlotte Elvander
Teresia Svanvik
John Allotey

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

I en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie har vi tidigare jämfört induktion av förlossning i graviditetsvecka 41+0 (41 veckor+0 dagar) med exspektans (Swedish postterm induction study SWEPIs, Wennerholm et al., BMJ 2019). Vi fann en signifikant högre perinatal dödlighet med den rutin för igångsättning vid överburenhet som då rekommenderades i Sverige dvs vid 42 veckor jämfört med att sätta igång förlossningen vid 41 veckor. Andelen kejsarsnittsförlossningar, stora blödningar eller stora bristningar hos mamman skiljde sig inte mellan grupperna. Kvinnans upplevelse av förlossningen påverkades inte negativt. Vi fann också att igångsättning vid 41 veckor var kostnadseffektivt. Vår slutsats var att gravida kvinnor som når 41 veckor bör kunna erbjudas igångsättning av förlossningen. Efter publikationen av SWEPIs och ytterligare analyser har man inom Nationellt programområde (NPO) för kvinnosjukdomar och förlossning utarbetat nya riktlinjer för handläggning i graviditetsvecka 41. 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.

I en populationsbaserad registerstudie har vi nu undersökt hur perinatal mortalitet och morbiditet förändrats i Sverige sedan 2020 då flertalet förlossningskliniker i landet ändrade sina rutiner för igångsättning och kontroller av gravida (Källén et al., PloS Med 2025).

Registerdata från Graviditetsregistret, Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister och Statistikmyndigheten SCB har analyserats med avseende på utfall för förlossningar efter graviditetsvecka 41+0 för åren 2017 till 2023. I studien inkluderades drygt 150 000 kvinnor med lågriskgraviditet efter $\geq 41+0$ veckor, enkelbörd, huvudbudning och utan tidigare sectio. När perioderna 2017–2019 (period 1) och 2020–2023 (till och med september 2023, period 2) jämfördes visade resultatet en nästan halvering av andelen dödfödda eller barn som dör inom fyra veckor. Under andra perioden dog 74 barn (0,9/1 000) och under första perioden dog 124 barn (1,7/1 000) i samband med förlossning $\geq 41+0$ veckor (justerad relativ risk (RR) 0.52 (95% konfidensintervall 0.38-0.69, $p < 0.001$). Perioderna omfattade ungefär lika många av dessa förlossningar.

Studien visade också att ett sammansatt mått av perinatal mortalitet och morbiditet var lägre i den senare gruppen, efter 2020 (50.5/1000 jämfört med 53.9/1000, justerad RR 0.92, 95% CI 0.88-0.96, $p < 0.001$). Samtidigt sågs en viss ökning av andelen akuta kejsarsnitt under andra perioden (11.9% under period 2 och 10.5% under period 1, justerad RR 1.07; 95% CI 1.04-1.10, $p < 0.001$), men kejsarsnittsfrekvensen steg minst lika mycket i

vecka 39-40. Exakt vilka insatser som lett till den förbättrade överlevnaden för barnen går inte att fastställa med den aktuella studien. Det är alltså oklart om det främst beror på rutinmässig igångsättning vid 41 graviditetsveckor eller om det räcker med intensifierad övervakning där man väljer ut de kvinnor som bör rekommenderas igångsättning. Men resultaten visar en tydlig nedgång för både död och svår sjuklighet hos det nyfödda barnet och en ökning av antalet igångsättningar och akuta kejsarsnitt. Med cirka 22 000 kvinnor per år i Sverige som fortfarande är gravida vid 41 veckor så har man kunnat förhindra 18 dödsfall per år hos barnen. Skillnaden i dödlighet mellan perioderna före och efter 2020 var stor men det är samtidigt viktigt att betona att den absoluta risken för en enskild kvinna att barnet dör var mycket liten, oavsett om igångsättningen skedde efter 41 eller 42 veckor.

Vidare planerar vi nu att delta med SWEPIS data i ett internationellt samarbete. Publicerade randomiserade studier som studerat igångsättning av förlossning i fullgången tid kommer att inkluderas i en meta-analys med individdata (IPD-meta-analys). Syftet är att analysera optimal tidpunkt i graviditeten för induktion för fullgångna graviditeter (efter 37 fullgångna veckor) för att uppnå bästa maternella och neonatala utfall. Betydelse av parametrar såsom kvinnans ålder, paritet, BMI för val av tidpunkt för igångsättning kommer att studeras.

Summary in English

After the publication of Swedish Postterm Induction study (SWEPIS, 2019) new Swedish national guidelines for management of late term pregnancies were published. These included that all pregnant women whose pregnancies last 41 weeks should be informed about the advantages and disadvantages of induction of labour, and those who then want to be induced should be offered this option.

We have now compared two time periods 2017-2019 vs 2020-2023 (until September 2023 incl.) using register data from the Swedish Pregnancy Register, the Swedish Neonatal Quality Register, and Statistics Sweden. The study was published in PLOS Medicine in January 2025. We included more than 150 000 women who were at least one week overdue and had low-risk pregnancies in the sense that they were healthy, were expecting a baby in an occipito-anterior (head first) position and had not previously had a caesarean section. The results showed a 47% decrease in the proportion of stillbirths or infants dying within four weeks. In the first period, 124 infants (1.7 per 1 000) and in the second period 74 infants (0.9 per 1 000) died in utero or during labor after 41 gestational weeks or more (adjusted RR 0.52, 95% CI 0.38-0.69, $p<0.001$). The periods covered approximately the same number of these births. The study also showed that a composite measure of mortality and severe morbidity in the neonatal period was lower in the latter group, after 2020 (adjusted RR 0.92, 95% CI 0.88-0.96, $p<0.001$). At the same time, there was a slight increase in the rate of emergency caesarean sections, but the rate of caesarean sections increased even more in gestational week 39-40. We were unable to determine exactly which interventions led to the improved survival of the children. It is therefore unclear whether this is mainly due to routine induction after 41 gestational weeks or whether intensive monitoring is sufficient to select women who should be recommended for induction.

We plan to participate with SWEPIS data in an international collaboration on timing of induction of labour in full term singleton pregnancies (37 completed gestational weeks or more). Data will be used for an Individual Participant Data (IPD) meta-analysis of randomised trials on induction of labour to determine the optimal timing of induction to achieve improved maternal and perinatal outcomes, and whether this timing is different in specific groups of women. We will examine whether the women's age, ethnicity, parity, socioeconomic status, and BMI are factors that may modify the effect of different labour induction timing strategies.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Sargisian N, Petzold M, Furenäs E, Gissler M, ..., Wennerholm UB. Congenital heart defects in children born after assisted reproductive technology: a CoNARTaS study. *Eur Heart J.* 2024;45(45):4840–58.
2. Wikström T, Kim SH, Leverin AL, Wennerholm UB, et al. Association between miRNAs in serum at 10-14 gestational weeks and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(10):2013.

3. de Brun M, Magnuson A, ..., Wennerholm UB, et al. Changing diagnostic criteria for gestational diabetes (CDC4G) in Sweden: A stepped wedge cluster randomised trial. PLoS Med. 2024;21(7):e1004420.
4. Kyhl F, Spangmose AL, Gissler M, Rönö K, Westvik-Johari K, Henningsen AA, Bergh C, Wennerholm UB, et al. The risk of Type 1 diabetes in children born after ART: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. Hum Reprod Open. 2024;2024(2):hoae021.

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

Nona Sargisian. Long-term outcome in ART children. Huvudhandledare Max Petzold.

Huvudman

Hanna Hebelka
hanna.hebelka@vgregion.se

Medarbetare

Charlotte de Lange
Kerstin Lagerstrand
Håkan Boström
Robert Saalman
William Bennet
Nils Ekwall
Ulrika Härenstam
Anders Lindblad
Marcus Svedberg
Lovisa Sjögren
Jenny Kindblom
P-A Svensson
Ivan Cetinic
Karl Bohlin

Finansiering

ALF
Stiftelsen
Barnhusdirektionen i
Frimurarsamhället i
Göteborg
Vetenskapsrådet
Jerringfonden
Åke Wibergs Stiftelse
Per Skårmans Stiftelse

Novel imaging-based biomarkers for improved and non-invasive liver diagnostics in children

Sammanfattning på svenska

Pediatrik kronisk leversjukdom, ledande till fibros och cirros, ökar och utgör ett betydande hälsoproblem. Ökningen drivs särskilt av övervikt och metaboliskt associerad steatotisk leversjukdom, med 10% prevalens globalt och upp till 35% hos obesa barn. Tidig diagnos och behandling är viktigt för att minska morbiditeten men kräver detaljkaraktärisering av levern, för vilket biopsier är gold standard. Biopsier är dock invasiva och kräver anestesi hos barn varför behovet av bättre diagnostik är stort. Nya ultraljudsbaserade levermarkörer; Shear wave dispersion (SWD), Shear wave elastography (SWE) och Attenuation Imaging (ATI) verkar lovande för att estimerar inflammation, fibros respektive steatos utan biopsi. Markörerna behöver dock valideras, i synnerhet på barn där studier är mycket sällsynta. Såväl normalvärden som cutoff-värden för grad av sjukdom behöver fastställas liksom samband med kliniska utfallsmått.

Syftet är att förbättra diagnostik och behandlingsmonitorering hos leversjuka barn genom att validera de bildbaserade markörerna SWE, SWD och ATI för diagnosticering och fenotypning av leversjukdom (fibros/inflammation/steatos) utan biopsi, samt fastställa hur markörerna är relaterade till kliniska utfallsmått och behandlingseffekt över tid.

Projektet inkluderar 2 större prospektiva projekt, där varje projekt innefattar ett flertal studier:

1. Hos 500 leversjuka barn (0-18år) och 150 kontroller utförs ultraljud med SWE, SWD och ATI, följt av biopsi. Markörerna jämförs med histologi, serologi, ålder och typ av sjukdom. Vidare utvärderas markörerna i specifika barn kohorter (cystisk fibros, levertransplanterade, obesitas, tarmsvikt), där nya behandlingar prövas. Kohorterna undersöks med SWE/SWD/ATI före behandling och monitoreras efter behandling i upp till 5 år, där markörerna jämförs longitudinellt och med kliniska utfallsmått.
2. På ca 300 obesa barn (9-14år) utförs ultraljud med SWE, SWD och ATI vid inklusion och årligen i 4 år. Markörerna jämförs longitudinellt och med kliniska utfallsmått såsom tex vikt, BMI, leverprover, fysisk aktivitet, skärmvanor.

Summary

The goal is to implement multiple image-based biomarkers (SWE, SWD and ATI) for liver involvement 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 inflammation and steatosis in children and to evaluate if SWE, SWD and ATI can be used to phenotype disease (fibrosis/ inflammation/steatosis) noninvasively.

The project includes 2 larger studies, each involving several sub-studies.

Prospectively, over 5 years, children with liver disease where biopsy is indicated are consecutively included (500 children/150 controls). With image-based biomarkers (SWE, SWD and ATI) the stiffness, viscosity and attenuation of the liver is measured (reflecting fibrosis/inflammation/steatosis), followed by a biopsy. The biomarkers 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. Further, longitudinal studies on specific cohorts (Cystic Fibrosis, Liver transplants, Intestinal Failure Associated Liver Disease, Obesity) are performed to evaluate if, and how, the markers can be used for improved surveillance of disease and treatment effect.

Prospectively 300 children with obesity (9-15 year old) are included and monitored once a year with the image-based biomarkers. The markers are compared with serology tests, BMI and other clinical markers to determine if the image-based liver markers can improve detection, and surveillance of disease, compared to conventional ultrasound/clinical measures, in overweight and obese children.

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. Jacobsen RB, Hebelka H, et al. Ultra-high-frequency ultrasound (48-70 MHz) is a promising tool for improved gastrointestinal diagnostics in infants. *Acta Paediatr.* 2024;113(10):2304-11.
2. Torén L, Lagerstrand K, Waldenberg C, Brisby H, Hebelka H. Different Load-Induced Alterations in Intervertebral Discs Between Low Back Pain Patients and Controls: A T2-map Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2024;49(15):E239-E248.
3. Hutchins J, Lagerstrand K, Hebelka H, Palmér E, Brisby H. Evaluation of Cervical Vertebral Motion and Foraminal Changes During the Spurling Test Using Zero Echo Time Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography-Based Micromotion Analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2024;49(14):E221-E228.
4. Johansson J, Lagerstrand K, Björkman-Burtscher IM, Laesser M, Hebelka H, Maier SE. Normal Brain and Brain Tumor ADC: Changes Resulting From Variation of Diffusion Time and/or Echo Time in Pulsed-Gradient Spin Echo Diffusion Imaging. *Invest Radiol.* 2024;59(10):727-736.
5. Herrmann J, Ording-Müller LS, Franchi-A ..., Hebelka H, et al. Correction to: European Society of Pediatric Radiology survey of perioperative imaging in pediatric liver transplantation: (1) pre transplant evaluation. *Pediatr Radiol.* 2024;54(2):373-374.
6. Herrmann J, Petit P, Franchi-Abella S, ..., Hebelka H, et al. European Society of Pediatric Radiology survey of perioperative imaging in pediatric liver transplantation: (2) intraoperative imaging. *Pediatr Radiol.* 2024;54(2):269-275.
7. Dammann E, Ording-Müller LS, ..., Hebelka H, et al. European Society of Pediatric Radiology survey of perioperative imaging in pediatric liver transplantation: (3) postoperative imaging. *Pediatr Radiol.* 2024;54(2):276-284.

Pågående doktorandprojekt

1. Ivan Cetinic. Elastografi för detaljerad vävnadskarakteristik av lever på pediatrik population.
2. Karl Bohlin. Bildbaserade biomarkörer för leverpåverkan hos barn med Obesitas och Cystisk Fibros

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
Mats Synnergren
Caroline Berntsson
Åse A. Johnsson

Finansiering

ALF
Göteborgs Läkaresällskap
Frimurare
Barnhusdirektionen
Hjärtebarnsfonden

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 projekt ska barn med hjärklaffsjukdom 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. Lagerstrand K, Nyström A, Svensson PA, De Lange C and Dangardt F. Accurate quantification of pulmonary perfusion ratio in children with congenital heart disease using partial volume corrected 4D flow cardiac magnetic resonance. *Front Pediatr.* 2024;12:1339679.
2. C. de Lange, Rodriguez CM, Martinez-Rios C, Lam CZ. Urgent and emergent pediatric cardiovascular imaging. *Pediatr Radiol* 2024, Jul 5.
3. Rasooli R, Holmstrom H, Giljarhus KET, Jolma IW, Vinningland JL, de Lange C, Brun H, Hiorth A. In vitro hemodynamic performance of a blood pump for self-powered venous assist in univentricular hearts. *Sci Rep* 2024;14(1):6941.
4. Sarovic D, Cetinic I, de Lange C, Boström H, Ekvall N, Lagerstrand K, Hebelka H. Normative values for liver ultrasound shear wave elastography, shear wave dispersion and attenuation imaging in a pediatric cohort during free breathing. *Journal of Pediatrics, Perineonatology and Child health* 2024;(8):53-61.

Pågående doktortandprojekt

Huvudhandledare

Anna Nyström. Artificial intelligence in new cardiac MR markers for congenital heart disease-Improving the assessment, monitoring and prediction in children

- ALF** (15, 27, 31, 33, 37, 43, 47, 51, 55, 59, 61, 67, 71, 83, 89, 91, 95, 101, 105, 109, 111, 113, 115, 117, 131, 133, 135, 139, 143, 145, 149, 153, 155, 159, 163, 167, 171, 175, 179, 181)
- AnnMari och Per Ahlqvist Stiftelse** (139, 115, 117)
- Barncancerfonden** (27, 31, 33, 37, 41, 51, 47, 89, 95, 111, 81)
- Bertil och Berit Adströms Forskningsstiftelse** (81)
- Cancerfonden** (153, 145)
- Diabetesfonden** (95)
- Dilafor** (165)
- Drottning Silvas barn- & ungdomssjukhus forskningsfond** (19, 83, 67)
- Elin & Carl Linders Fond** (61)
- Epilepsifonden** (135)
- EU-Horizon 2020** (163)
- European Research Council** (155)
- Formas** (171)
- Forte** (43, 167, 171)
- FoU Västra Götaland** (15, 19, 27, 31, 43, 59, 75, 81, 83, 89, 91, 95, 109, 113, 133, 141, 145, 149, 153, 155, 159, 165, 171, 175)
- FoU Region Halland** (81)
- Frimurare Barnhusdirektionen** (37, 41, 51, 71, 75, 81, 83, 89, 159, 179, 181)
- Futurum** (75)
- Föreningen Margarethahemmet** (131, 133, 135)
- Göteborgs Läkaresällskap** (15, 23, 37, 41, 51, 75, 81, 83, 89, 95, 149, 153, 159, 163, 165, 181)
- Health Technology Assessment (HTA)** (175)
- Hjärnfonden** (163)
- Hjärt-Lungfonden** (43, 51, 55, 59, 113)
- Hjärtebarnsfonden** (43, 47, 51, 59, 79, 181)
- HKH Kronprinsessan Lovisas förening för barnsjukvård** (67)
- Högskolan Väst South Africa - Sweden University Forum** (79)
- Inga-Britt och Arne Lundbergs forskningsstiftelse** (75, 89, 83)
- Innovationsfonden VGR** (99)
- Insamlingsstiftelsen för muskeldystrofiforskning** (139)
- Jane & Dan Olssons Stiftelse för Vetenskapliga ändamål** (59, 143, 155, 171)
- Jerringfonden** (61, 67, 135, 179)
- John och Brit Wennerströms stiftelse** (81)
- Juntendo University School of Medicine** (163)
- Kraftstaden** (79)
- Kristina Stenborgs Stiftelse** (61)
- Kurt och Ingrid Dahréns Stiftelse** (115)
- Lilla Barnets Fond** (19, 163)
- Linnéa & Josef Carlssons Stiftelse** (61, 133, 135, 139, 141, 117, 159)
- Marianne & Marcus Wallenbergs Stiftelse** (89)
- Mary Béves Stiftelse för Barncancerforskning** (33)
- Mats Kleberg's Stiftelse** (59)
- Medical Research Council** (163)
- Muskelfonden** (139)
- Märtha och Gustaf Ågrens Stiftelse** (109)
- National Institutes of Health (NIH)** (167)
- NHV** (131)
- Norges Forskningsråd** (167)
- Norrbacka Eugeniastiftelsen** (61, 125, 133)
- Odd Fellow** (51)
- Pandemifonden** (171)
- Per Skärmans Stiftelse** (179)
- Petter Silfverskiölds minnesfond** (75)
- PIOs forskningsfond** (89)
- Promobilia** (125)
- RBU:s forskningsstiftelse** (61)
- Reumatikerförbundet** (89)
- Sahlgrenska Academy International Starting Grant** (37)
- Sjöbergstiftelsen** (153)
- Stiftelsen Assar Gabrielssons Fond** (31, 37, 153)
- Stiftelsen Astma- & Allergiförbundets Forskningsfond** (113)
- Stiftelsen Axel Tielmans Minnesfond** (67)

- Stiftelsen Bo-Göran Bremerts**
 Minne (139)
Stiftelsen Cancera (145, 153)
Stiftelsen Drottning Silvias
 barn- och ungdomssjukhus
 forskningsfond (15, 23, 59, 67, 81,
 89 111, 117)
Stiftelsen Emelle Fond (51)
Stiftelsen Erik & Lily Philipsons
 minnesfond (171)
Stiftelsen Frimurare Barnhuset i
 Stockholm (101)
Stiftelsen för njursjuka (81)
Stiftelse för Vetenskapliga
 ändamål (59)
Stiftelsen Gunvor och Ivan
 Svenssons stiftelse till minne av
 deras son Ivan (31)
Stiftelsen Handlanden Hjalmar
 Svenssons forskningsfond (143,
 149, 159, 175)
Stiftelsen Mary von Sydows, född
 Wijk, donationsfond (111, 159,
 163, 171, 175)
Stiftelsen OvaCure (153)
Stiftelsen Petter Silfverskiölds
 Minnesfond (67, 129, 133)
Stiftelsen Professor Lars-Erik
 Gelins Minnesfond (59, 81)
Stiftelsen Samariten (19, 51, 101)
Stiftelsen Sigurd och Elsa Goljes
 Minne (159, 163, 171)
Stiftelsen Sunnerdahls
 Handikappfond (133)
Stiftelsen Sällsyntafonden (117, 139)
Stiftelsen Wilhelm och Martina
 Lundgrens Vetenskapsfond (61,
 71, 159, 163)
Svenska diabetesstiftelsen (47, 95)
Svenska folkfonden (117)
Svenska Läkaresällskapet (19, 31,
 47, 105, 149, 155, 159)
Svenska Sällskapet för Medicinsk
 Forskning (31, 105, 89, 155)
Sällskapet Barnavård (101)
Triolab AB (165)
Vera och Hans Albrechtsons
 Stiftelse (75)
Vetenskapsrådet (19, 37, 43, 89, 101,
 105, 133, 143, 155, 163, 167, 171, 179)
Vinnova (95)
Wallenberg Centre for Molecular
 and Translational Medicine (31,
 155)
- Åhlén stiftelsen** (163)
Åke Wibergs Stiftelse (179)

Medarbetare

A. Johnsson, Åse (181)
Abel, Frida (41)
Abersek, Nina (167)
Abrahamsson, Jonas (33)
Abrahamsson, Katarina (27)
Abrahamsson, Kate (67, 71)
Acuna Mora, Mariela (43)
Adolfsson, Peter (95)
Ahlerup, Maria (15)
Akouri, Randa (143)
Al Mukhtar Othman, Jwan (149)
Alberg, Lars (139)
Albertsson Wikland, Kerstin (19)
Alfonzo, Emilia (145)
Alkmark, Mårten (155, 163)
Allotey, John (175)
Allvin, Kerstin (75)
Alm, Bernt (113)
Almqvist-Tangen, Gerd (83)
Anderson, Klara (135)
Andersson, Malin (23)
Andersson, Marie (61)
Andersson, Ola (171)
Andersson-Gäre, Boel (91)
Andreasson, Lotta (61)
Ankarberg-Lindgren, Carina (83)
Arvidsson, Daniel (59)
Askjung, Berit (133)
Atkinson, Mark (95)
Backman, Ellen (141)
Backman, Helena (171)
Bandstein, Sara (143)
Bay, Annika (79)
Bay Nord, Anders (95, 23, 47, 55, 111, 171)
Bemark, Mats (27, 33)
Bennet, William (179)
Bensing, Sophie (101)
Berg, Stefan (91)
Berg, Tove (37)
Bergdahl, Ebba (47, 95)
Bergh, Christina (175)
Berghammer, Malin (99)
Berglin, Lisa (171)
Bergman, Gunnar (55)
Bergman, Lina (23, 159, 171)
Bergren, Rim (159)
Bernson, Elin (153)
Berntsson, Caroline (181)
Berntsson, Lillemor (91)
Bhat, Misha (55)
Biasoletto, Gustaf (167)
Bjurulf, Björn (131, 135)
Björgvinsdottir, Adalbjörg (165)
Björk, Anna (83)
Björkman, Kristoffer (117)
Block, Linda (15)
Blomqvist, Jonathan (117)
Blomstrand, Malin (41)
Bohlin, Karl (179)
Bokström, Hans (143)
Boström, Håkan (179)
Boustedt, Katarina (83)
Brandström, Per (47, 71)
Bratina, Natasa (95)
Brink, Eva (79)
Brismar Wendel, Sophia (175)
Brorsson, Anna-Lena (43)
Bräutigam, Matilda (61, 67)
Bröcker, Verena (143)
Bucher, Valentina (155)
Buchholz, Margret (141)
Bullinger, Monika (67)
Buratti, Sandra (59)
Burström, Åsa (43, 79)
Buskhe Pauli, Camilla (171)
Bäckstrand, Jakob (71, 159)
Börjesson, Mats (37, 47, 59)
Calcagnile, Olga (129)
Calliari, L.Eduardo (95)
Cardona-Hernandez, Roque (95)
Carén, Helena (41)
Carlberg, Niclas (155, 165)
Carlsson, Annelie (95)
Carlsson, Lotta (99)
Carlsson, Therese (153)
Carlsson, Ylva (71, 163, 171)
Carrasco Fernandez, Adela (129)
Cetinic, Ivan (179)
Chaudry, Maliha (153)
Cluver, Catherine (155)
Cobo, Teresa (167)
Dahlberg, Anja (133)
Dahlgren, Jovanna (75)
Dahlstrand Rudin, Agnes (31)
Dahm-Kähler, Pernilla (143)
Dalén, Magnus (59)
Dalin, Martin (33)
Dangardt, Frida (19, 23, 51, 59, 81, 95, 181)
Darelius, Anna (153)
Darin, Niklas (135, 139)
de Lange, Charlotte (23, 47, 179)
de Miguel Gómez, Lucía (143)
Dellborg, Mikael (15)
Dellenmark-Blom, Maria (83)
Dellenmark-Blom, Michaela (71, 61, 135)

Medarbetare

Derbring, Sandra (125)
Dingemann, Carmen (67)
Dingemann, Jens (67)
Donné, Isabella (37, 41)
E Chaplin, John (67)
Ek, Joakim (155)
Ek, Torben (27, 33)
Ekberg, Jana (143, 143)
Ekdahl, Helena (71)
Ekelund, Maria (91)
Eklund, Anna (135)
Ekman-Joelsson, Britt-Marie (33, 47, 59, 181)
Ekman-Odeberg, Gunvor (165)
Ekström Bergström, Anette (79)
Ekwall, Nils (179)
Ekwall, Olov (51, 91)
Elden, Helen (159, 171, 175)
Elvander, Charlotte (175)
Englund-Ögge, Linda (167, 171)
Engstrand Lilja, Helene (67)
Escudero, Carlos (155)
Espelund, Malin (43)
Esscher, Annika (165)
Esserlind, Ann-Louise (131, 135)
Evers, Felix (167)
F Svensson, Jan (67)
Fadl, Helena (175)
Fadl, Shalan (59)
Fast, Karin (83)
Fernell, Elisabeth (115)
Fernlund, Eva (55)
Ferreira, Daniel (101)
Flisberg, Anders (19)
Fogelstrand, Linda (27)
Folatre, Jose (23)
Fors, Hans (75, 83)
Forsander, Gun (47, 111)
Forslund, Maria (75, 153)
Fovaeus, Hannah (15)
Freyr Gudnason, Janus (59)
Fricke, Katrin (55)
Frid, Maria (117, 135)
Friis, Therese (155)
Friman, Vanda (91)
Frostdahl, Hanna (31)
Frändberg, Sofia (33)
Furenäs, Eva (79)
Gatzinsky, Vladimir (43, 61, 67)
Gatzinsky, Cathrine (71)
Gillberg, Carina (115)
Gillberg, Christopher (115, 133)
Glise Sandblad, Katarina (165)
Goksör, Emma (43, 113)
Golubunskaya, Veronika (155)
Goselink, Rianne (131, 135)
Groth, Klaus (143)
Grönlund, Marita (83)
Gudlaugsdottir, Katrin (61)
Gunnarsdottir, Sunna (37)
Gunnelius, Mattias (165)
Gustafsson, Elin (37)
Gustafsson, Erik (23)
Gustafsson, Staffan (47)
Gustavsson, Staffan (181)
Gyhagen, Julia (149)
Gyhagen, Maria (149)
Gyllencreutz Castelheim, Albert (23)
Gyllensten, Hanna (43)
Gyllensvärd, Johan (19)
Gårdstedt Berghog, Jenni (75)
Hagberg, Henrik (175)
Hagman, Anna (165)
Hahne, Oscar (131)
Hajir, Mohamad (79)
Hallböök, Tove (117, 135)
Hallingström, Maria (167)
Han, Bin (167)
Hannah Quitmann, Julia (67)
Hannelius, Ulf (95)
Hanseus, Katarina (59)
Hansson, Josefin (141)
Hansson, Sverker (81)
Hanås, Ragnar (95)
Hebelka, Hanna (19, 47, 83, 181)
Hellman, Lisa (51)
Hellström, Ann (19)
Hellström, Mats (143, 143)
Helou, Khalil (145)
Hennings, Viktoria (89)
Hentz, Elisabet (19)
Herlitz, Johan (15)
Hermanssö, Jonas (143)
Herrock, Owen (155)
Hesse, Camilla (23)
Hesselman, Susanne (155)
Hirvikoski, Tatja (101)
Hjelmgren, Ola (51)
Hjärpe, Anders (23)
Hognert, Helena (149)
Holgersson, Jan (33)
Holmdahl, Gundela (71)
Holmen, Johan (15)
Holmgren, Anton (75, 111)
Holmqvist, Eva (133)
Hällström, Mikaela (43)
Härenstam, Ulrika (179)
Högstedt, Jenny (43)

Medarbetare

Ibrahim, Ragda (31)
Iloson, Carina (153)
Imberg, Henrik (155)
Ivarsson, Liz (41)
Jacobsson, Bo (19, 171)
Jangsten, Elisabeth (79)
Jar-Allah, Tagrid (149)
Jarfelt, Marianne (37)
Jenholt Nolbris, Margaretha (79)
Jennions, Elizabeth (117)
Jeppsson, Anders (23, 165)
Jepsen, Caroline (33)
Jobe, William (79)
Johansson, Niklas (109)
Johansson, Stefan (167)
Johansson Gudjonsdottir, Margret (19)
Jonsdotter, Andrea (159, 163)
Jonsson, Sara (55)
Jonsson, Ulrica (61, 133)
Jood, Katarina (165)
Josefsson, Magdalena (75)
Josefsson, Mats (27)
Jouannic, Jean-Marie (61)
Jovanovic, Alexandra (153)
Juodakis, Julius (167)
Järholm, Kajsa (83)
Järholm, Stina (143)
Jönsson, Linus (61, 67, 71, 159)
Kacerovský, Marian (167)
Kalay, Nazli (111)
Kallryd, Gustaf (59)
Karin Wikström, Anna (155)
Karlsson, Anna (91)
Karlsson, Christin (31)
Karlsson, Göran (95)
Karlsson, Leif (101)
Karlsson, Lene (27)
Karlsson, Ove (165)
Kassa, Ann-Marie (67)
Kawan, Lars (23, 27)
Kazamia, Kalliopi (55)
Khashan, Robert (31)
Kindblom, Jenny (47, 179)
Knipe, Karusha (155)
Knoop, Johanna (135)
Korsgren, Olle (95)
Korsoski, Radha (159)
Krishnan, Usha (67)
Kristijansson, Julius (19)
Kroksmark, Anna-Karin (139)
Kupka, Ellen (155)
Kvaran, Rúnar (15, 23)
Kvarnström, Niclas (143)
Kvernebo-Sunnergren, Kjersti (75, 83)
Källén, Karin (171, 175)
Källström, Jonatan (27)
Kämpe, Olle (101)
Käppi, Timo (109)
Ladfors, Lars (175)
Lagerstrand, Kerstin (47, 81, 179, 181)
Lange, Karin (95)
Langenskiöld, Cecilia (27, 33)
Lannemyr, Lukas (23)
Lannering, Katarina (51, 55)
Larsson, Mårten (19)
Larsudd-Kåverud, Jennie (149)
Lawrence, Sarah.E. (95)
Lehto, Lena (111)
Lennartsson, Freda (113)
Lennerling, Annette (43)
Leó Lemarquis, Andri (89)
Lernmark, Åke (95)
Leverin, Anna-Lena (163)
Li, Jiangyuan (89)
Liden, Hans (23, 15)
Lind, Alexandra (83)
Lind, Britt Marie (99)
Lindberg, Christopher (139)
Lindblad, Anders (179)
Lindén, Karolina (159, 171)
Lindén, Magnus (81)
Linder, Anna (153)
Lindfors, Anna (145)
Lindgren, Susanne (89)
Lindh, Ingela (149)
Lindqvist, Pelle (165)
Lindroos, Linnéa (171)
Lingman-Framme, Jenny (89, 91)
Linnér, Tina (71)
Liuba, Petru (55, 59)
Ljung Sass, Diana (33)
Lovmar, Lovisa (83)
Ludvigsson, Johnny (95)
Lund, Jessica (111)
Lundberg, Vanja (89)
Lundeberg, Carl (101)
Lundqvist, Christina (89)
Ly, Helena (75, 83)
Lycke, Maria (145, 153)
Lyckå, Auste (111)
Löfgren, Pia (71)
M Ure, Benno (67)
Magnusson, Gunilla (129)
Magnusson, Per (95, 111)
Malchau-Lauesgaard, Jacob (153)
Malmgren, Kristina (131, 135)

Medarbetare

Malmodin, Daniel (95)
Malmquist, Marianne (109)
Malmsten, Cecilia (145)
Mandalenakis, Zacharias (15)
Manhem, Stina (51, 59)
March, Christine.A. (95)
Mateoiu, Constantina“Claudia” (145, 153)
Matulová, Jana (167)
Melin, Karin (43)
Mellander, Mats (19)
Mellgren, Karin (27, 51, 99)
Mellström, Elisabeth (31)
Michael, Eva (117)
Miller, Laura (145)
Miniscalco, Carmela (141)
Moberg, Tor (91)
Molin, Mattias (149, 175)
Moons, Philip (43)
Mosiello, Giovanni (61)
Musilova, Ivana (167)
Muz, Nataliia (83)
Myrberg, Erik (111)
Mårtensson, Ulrika (99)
Möllborg, Per (113)
Mölne, Johan (143)
Nair, Syam (163)
Naurin, Elin (171)
Nijman, Rien (61)
Nikolajsen, Tom (33)
Nilsson, Anders (19)
Nilsson, Daniel (131)
Nilsson, Ida (149)
Nilsson, Staffan (83, 167)
Nilsson, Stefan (99)
Njølstad, Pål (167)
Nohlin-Sandsjö, Anna-Klara (133)
Nordenström, Anna (101)
Nordenström, Josefin (71)
Nordenström, Kajsa (19)
Nordqvist, Mahsa (167, 171)
Nordström, Sara (139)
Norjavaara, Ensio (75)
Norman, Mikael (175)
Norrman, Emma (155, 159)
Novak, Daniel (95, 111)
Nyeboe, Patricia (167)
Nygren, Anders (43)
Nygren Hansson, Ida (153)
Nyström, Anna (47, 181)
Nyström-Eek, Meta (133)
Odermarsky, Mishal (51, 59)
Ogle, Graham (95)
Ojala, Tiina (15)
Olausson, Sepideh (43)
Olaya Contreras, Patricia (99)
Olbers, Torsten (83)
Olén, Roger (61)
Olofsson, Cecilia (59)
Olsson, David (101)
Olsson, Ingrid (131, 135)
Olsson Bontell, Thomas (41)
Olsson Widjaja, Amanda (153)
Omling, Erik (67)
Onerup, Aron (33, 41)
Oras, Jonatan (23)
Óskarsdóttir, Sólveig (91)
Padilla, Nelly (101)
Palmer, Magnus (145)
Palmqvist, Charlotte (145)
Palmqvist, Lars (27)
Papadopoulou, Domniki (101)
Parasyri, Maria (131, 135)
Paren, Lisa (165)
Patriksson, Katarina (99)
Pehrsson, Nils-Gunnar (175)
Pernbro, Fredrik (15, 23)
Persson, Johanna (15)
Pettersson, Rolf (113)
Philipsson, Jacob (165)
Prytz, Mattias (71)
Pujol-Calderón, Fani (31)
Pundzuite-Lyckå, Auste (95)
Påhlman, Magnus (133)
Raaijmakers, Renske (55)
Radmayr, Christian (61)
Raducovic, Vladimir (23)
Rahmqvist, Ida (31)
Rallou Tsolaki, Maria (133)
Ramakrishna, Rema (165)
Raut, Sanketa (155)
Rawshani, Araz (15)
Reilly, Colin (117, 131)
Reims, Annika (101)
Reisch, Nicole (101)
Remneberg Carlbom, Pia (23)
Revelj, Maria (159, 165, 171)
Rezanova, Julia (135)
Ricksten, Sven-Erik (15, 23)
Robinson, Yohan (15)
Rocha Ferreira, Eridan (159, 163)
Romlin, Birgitta (15)
Roos, Helena (43)
Roosen, Sylvia (61)
Rosenblad, Therese (81)
Rostamzadeh, Niki (31)
Roswall, Josefine (83)
Rowher, Christa (155)

Medarbetare

Rubensson, Agneta (133)
Ryberg, Carmen (59)
Ryberg, Henrik (75)
Rydborg, Annika (55)
Rydelius, Johanna (149)
Rydenhag, Bertil (131)
Rydenman, Karin (91)
Saalman, Robert (83, 179)
Saarijärvi, Markus (43)
Saltvedt, Sissel (175)
Sánchez Galán, Alba (67)
Sandberg, Kajsa (149)
Sandberg, Mats (163)
Sandstedt, Maria (47, 59, 59)
Sandström, Göran (23)
Sangskär, Heléne (159)
Savvidou, Antri (117, 135)
Schepke, Elizabeth (37, 41)
Schröder-Håkansson, Anna (27)
Schubert, Elke (91)
Schumacher, Sara (153)
Seidal, Gabriella (83)
Sengpiel, Verena (19, 155, 159, 165, 167, 175)
Sillén, Ulla (71)
Silverglow, Anastasia (149)
Simrén, Yvonne (71, 181)
Sitnikov, Rouslan (101)
Sjöborg-Alpman, Maria (51)
Sjögren, Lovisa (83, 179)
Sjöström, Sofia (61, 159)
Skagervik, Andreas (15, 23)
Skallsjö, Gabriel (23)
Skog, Oskar (95)
Skogastierna, Carin (19, 111)
Skogby, Sandra (43)
Skovdahl, Pia (59)
Skyvell-Nilsson, Maria (79)
Slater, Graham (67)
Soboli, Anastasia (27)
Sofou, Kalliopi (117, 135)
Solé Navais, Pol (167)
Soyer, Tutku (67)
Sparud Lundin, Carina (43)
Stenmarker, Margaretha (27)
Stenström-Bohlin, Katja (145)
Stephansson, Olof (175)
Stibrant Sunnerhagen, Katharina (133)
Strandqvist, Anna (101)
Ström, Sara (101)
Strömberg Celind, Frida (113)
Strömvall Larsson, Eva (59)
Studahl, Marie (19)
Ståhlberg, Anders (153)
Sundberg, Frida (47, 95)
Sundelin, Hedvig (167)
Sunnegårdh, Jan (47, 51, 181)
Suvilehto, Juulia (83)
Svanborg, Catharina (81)
Svanvik, Maria-Teresia (165)
Svanvik, Teresia (159, 175)
Svedberg, Marcus (179)
Svedin, Pernilla (163)
Svedlund, Anna (19)
Svenne, Linne (23)
Svennerholm, Kristina (23)
Svenninghed, Ulrika (61, 67, 71)
Svensson, Mikael (175)
Svensson, P-A (179)
Swolin Eide, Diana (19, 95, 99)
Synnergren, Mats (15, 23, 47, 51, 59, 181)
Szakacs, Attila (117)
Szentpetery, Agnes (91)
Szymanski, Konrad (61)
Sällfors Holmqvist, Anna (37)
Sävman, Karin (163)
Taube, Fabian (15)
Teixeira, Pedro (95)
Telemo, Esbjörn (89)
Thordarson, Thordur (19)
Thorlacius, Elin (15, 23)
Thörn, Karolina (89)
Tisell, Magnus (41)
Todorova, Daniela (55)
Tong, Stephen (155)
Toorell, Hanna (159, 163)
Tornberg, Sarah (159)
Tran-Lundmark, Karin (51)
Tsiartas, Panagiotis (167)
Tulinius, Már (117, 139)
Törnblom, Hans (83)
Ulfenborg, Benjamin (153)
Vallström, Mikaela (43)
van Dijk, Anneke (33)
van Veen, Teelkien (155)
van't Westeinde, Annelies (101)
Vasileiadou, Styliana (113)
Vaudel, Marc (167)
Veje, Malin (171)
Verma, Gaurav (163)
Vikberg Martinez, Eva (61)
Vistnes, Maria (15)
VuMinh Arnell, Magdalena (61)
W. Goss, Peter (95)
Wagg, Adrian (149)

Medarbetare

Wahlgren, Lisa (139)
Walker, Susan (155)
Wallensteen, Lena (101)
Wallin, Lena (115)
Wallin, Nicole (155)
Wallin, Sofia (125)
Wallström, Tove (171)
Wang, Xiaoyang (163)
Weismann, Constance (55)
Wekell, Per (91)
Wennergren, Göran (113, 175)
Wennerholm, Ulla-Britt (163, 171)
Wennerström, Martin (43)
Wentz, Elisabet (83)
Wersäll, Johan (95)
Wessberg, Anna (159)
Wesslen, Erica (155)
Wesström, Jan (175)
Westerberg, Sanna (131, 135)
Westerlund, Eli (165)
Westerlund, Emil (117)
Westphal, Susanne (47)
Wibeck, Ebba (143)
Wide, Peter (61)
Wigert, Helena (99)
Wiik, Johanna (143, 171)
Wijk, Helle (99, 149)
Wikman, Agneta (23)
Wikström, Anna-Karin (175)
Wikström, Tove (163)
Wisen, Ellinor (23)
Witt, Stefanie (67)
Wählander, Håkan (15, 23, 43, 47, 51, 59, 181)
Wängberg, Julia (153)
Ytterberg, Karin (167)
Zahirovic, Fikret (167)
Zendejas-Mummert, Benjamin (67)
Zetterström, Rolf (101)
Zhu, Changlian (163)
Zuhlke, Liesl (43)
Åberg, Nils (113)
Åkervall, Sigvard (149)
Åkesson, Sanna (89)
Åkesson, Åsa (145)
Öhman, Annika (47, 55)
Örnö Ax, Sofie (61, 67)
Östberg, Sandra (141)
Österbrand, Martin (75)
Östman Smith, Ingegerd (55, 47)
Överberg, Elin (23)

Medlemmar i NoSPeR (Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology), (91)

