

Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2018

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



GÖTEBORGS UNIVERSITET



VÄSTRA
GÖTALANDSREGIONEN
SAHLGRENKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

Omslagsbild: Akvarell av Eva Gronowitz

Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2018

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

Obstetrik och gynekologi samt Drottning Silvia's Barn- och ungdoms- sjukhus bildar tillsammans Område 1 inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Sektionen för kvinnors och barns hälsa ingår i Institutionen för kliniska vetenskaper vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet. Sedan drygt ett decennium redovisar Område 1 och sektionen för kvinnors och barns hälsa årligen gemensamt aktuell forskning i en särskild katalog eller forskningsboksut som i denna årgång omfattar publikationer utgivna under 2018.

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

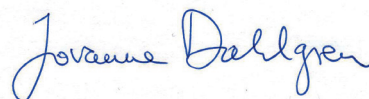
Som framgår av redovisningen bedrivs klinisk forskning av skiftande slag med hög klass. Området bedriver stora internationella och nationella prövningar för att utvärdera nya behandlingar av alltifrån folksjukdomar till ovanliga diagnoser. På barnsidan har vi ett särskilt kliniskt prövningscenter som bistår med infrastruktur för prövningar. Vi har flera nationella kvalitetsregister som leds av våra medarbetare och bistår vid öppna jämförelser. Området fortsätter ha utmaningar vad gäller resursutnyttjande, vilket sätter på prov både vård och kvalitetssäkring. Bemanningssvårigheter, ökande födselotal, nationella prioriteringsarbetet och så kallade omställningen, omflyttning av öppenvården närmare hemmet, snabbare hemgång och mer egenvård - allt detta utmanar gamla hjulspår. Detta kräver i än högre grad samverkan mellan sjukvård och akademi. Här har vi möjlighet till nytänkande, att med skärpa omdana vårdprocesser och likväl öka patientsäkerhet samt patientnöjdhet. Vetenskapligt grundad kunskap behöver komma till patientnytta och på ett mer målmedvetet sätt integreras i vårdvardagen för att bidra till framtagande av evidensbaserade vårdprocesser.

Kvinnosjukvård & Drottning
Silvias barn och ungdomssjukhus



Ian Milsom
Områdeschef

Sektionen för kvinnors
och barns hälsa



Jovanna Dahlgren
Avdelningschef Pediatrik

I samarbete med professor emeritus Paul Uvebrant.

Klinisk forskning 2018, Innehåll

Licentiat, disputerade och nya docenter, lektorer, och professorer 2018

Licentiat 2018	13
Disputerade 2018	13
Nyutnämnda docenter 2018	14
Nya adjungerade lektorer 2018	14
Nyutnämnda professorer 2018	14

Barncancercentrum

Jonas Abrahamsson

I. Utveckling av metoder för att förbättra diagnostik och cytostatika- terapi samt reducera biverkningar vid akut barnleukemi	15
II. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat efter stamcellstransplantation hos barn	17

Martin Dalin

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer	19
-----------------------------------------------------	----

Birgitta Lannering

I. HIT-SIOP PNET 4 – en europeisk randomiserad multicenterstudie av hyperfraktionerad vs konventionell strålbehandling för medulloblastom hos barn	21
II. The role of epigenetics in the diagnosis and monitoring of treatment response in pediatric brain tumors	21

Karin Mellgren

Nya behandlingsmetoder vid Non Hodgkinlymfom och stamcellstransplantation hos barn och ungdomar med syfte att förbättra överlevnad och minska behandlingsrelaterade sena biverkningar	23
I. Utveckling av nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkinlymfom	23
II. Immunförsvarets betydelse för förekomst av posttransplantationslymfom efter hjärttransplantation	24
III. Studier av immunologisk rekonstitution efter stamcellstransplantation och efter behandling av cancer hos barn.	24
IV. Studier av olika organsystem efter allogen stamcellstransplantation och behandling för cancer	25

Medicin barn

Kerstin Albertsson-Wikland

Varför är tillväxt hos barn en markör för hälsa och sjukdom?	
Matematiska modeller för analys av tillväxtmönster, bakomliggande hormonella regleringsmekanismer och seneffekter	27
Why is growth in children a marker of health & morbidity?	
Mathematic modelling for analysis of growth patterns, underlying hormonal mechanisms, and late consequences	28

Stefan Berg

Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland	31
-------------------------------------------------	----

<i>Jovanna Dahlgren</i>	
I. Mekanismer bakom barnfetma: Effekt av tidiga kostvanor, tarmflora och ärftlighet för aptitreglering och energiomsättning	33
II. Behandling av barnfetma	34
III. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn	34
<i>Olov Ekwall</i>	
Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling	37
<i>Anders Fasth</i>	
Barns immunologiska sjukdomar med särskilt fokus på autoinflammation, primära immundefekter och thymusfunktion vid 22q11-deletionssyndromet	39
Immunological disorders among children focusing on autoinflammatory disorders, primary immunodeficiencies and thymus function in the 22q11 deletion syndrome	40
<i>Gun Forsander</i>	
I. Bättre Diabetes Diagnos (BDD)	43
II. Cellförlust vid diabetesdebut, Cell-Diab	43
III. AIDIT	44
IV. Diabetes Ketoacidosis, DKA	44
V. Tvärsnittsstudie av unga vuxna kvinnor med Typ 1-diabetes avseende kroppssammansättning och bentäthet	44
VI. CHIC-D, Studie på kärhälsa hos barn med Typ1-diabetes	44
VII. NMR as a method to evaluate the quality of insulin analogues- concentration, variation and content of adding products	45
<i>Sverker Hansson</i>	
Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen	47
<i>Bill Hesselmar</i>	
Allergi och astma hos barn: Livsstilsfaktorer som skyddar mot allergi och astmafenotyper hos förskolebarn	49
<i>Anders Lindblad</i>	
N2-utsköljning vid uppföljning av cystisk fibros - genomförbarhet och nytta av förfinad lungfunktionsmätning	53
<i>Staffan Mårild</i>	
I. Lippco (tidigare "FARTVIND" – Patofysiologi och behandling av barnfetma, ett samarbetsprojekt i Västra Götaland)	55
II. Idefics och I- Family	55
Studien finansieras huvudsakligen via EU-medel sam EPI-life teens	55
III Göstha studien	56
IV barns födelsevikt i förhållande till olika mödrfaktor	56
<i>Robert Saalman</i>	
1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade barn	59
2. Eosinofil esofagit och andra eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn	59
3. Studier av sjukdomsbild relaterad till immunologiska och mikrobiella mekanismer vid inflammatorisk tarmsjukdom	59

<i>Diana Swolin-Eide</i>	
Studier av tillväxt och skelettutveckling under barndomen	61
I. Kronisk njurinsufficiens och benhälsa hos barn och ungdomar	61
II. Studie av benmassan och FTO-genen hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling	61
III. Effekter av ketogen kost på tillväxt och bentäthet	62
VI. Longitudinell uppföljning av barn som är prematurfödda med NEC avseende tillväxt, rakit, frakturer och bentäthet	62
VII. Nya internationella guidelines för hur barn ska mätas med DXA	62
 <i>Göran Wennergren</i>	
Astma och allergi hos Västra Götalands barn, friskfaktorer och riskfaktorer	65
I. Astma och allergi hos Västra Götalands Barn	65
II. Långtidsförlopp efter astmabesvär som liten	65
III. Plötslig spädbarnsdöd, SIDS	66
IV. Samarbeten	66
Asthma and allergy in children of Western Sweden, protective factors and risk factors	66
I. Children of Western Sweden	66
II. Long-term outcome following early severe wheezing	66
III. Sudden infant death syndrome, SIDS	66
IV. Network	66
 Barnhjärtcentrum	
<i>Håkan Berggren</i>	
I. Congenital heart surgery	69
II. Cerebral oxygenation	69
 <i>Malin Berghammer</i>	
APPROACH-IS: Värdering av patientrapporterade utfallsmått hos vuxna med medfödda hjärtfel	71
Personcentrerad vård för vuxna med medfödda hjärtfel	71
 <i>Ewa-Lena Bratt</i>	
1. Utvärdering av ett strukturerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd vid övergången till vuxenlivet - STEPSTONES (Swedish transition effect Project Supporting Teenagers with Chronic medical conditions)	73
2. Adole7C (AdolesCents reCeiving Continuous Care for Childhood- onset Chronic Conditions). Prevalens av och prediktorer för utebliven uppföljning av patienter med långvariga sjukdomstillstånd. Konsekvenser för morbiditet, mortalitet och vårdkonsumtion.	73
3. Prenatal screening för hjärtfel – psykosociala konsekvenser	74
 <i>Jens Böhmer</i>	
BIODRAFT – A new biomarker for the non-invasive diagnosis of rejection after heart transplantation	77
 <i>Mats Mellander</i>	
1. Sen upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda. En nationell populationsbaserad studie 2014-2018	79
2. Tidigare upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda genom mätning av perifert perfusionsindex	79
3. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenosis.	

En prospektiv, icke rando- miserad, kontrollerad, europeisk multicenter studie	79
4. Hypoplastisk vänsterkammarsyndrom. Epidemiologi och behandlingsresultat i Sverige 1990-2010	80
5. Resultat av varierande indkationer för kirurgisk ductuslutning hos extremt underburna barn. En jämförelse mellan två universitetssjukhus i Sverige	80
6. Riskfaktorer för nekrotiserande enterokolit hos barn med ductusberoende hjärtfel	80
<i>Birgitta Romlin</i>	
Mätning av koagulation och trombocyt funktion under barnhjärtkirurgi	83
<i>Jan Sunnegårdh</i>	
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	85
II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation	86
III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar	86
<i>Håkan Wåhländer</i>	
I. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel	89
II. Natriuretiska peptider och hjärtminutvolymmätning för värdering av hemodynamisk påverkan efter hjärtkirurgi med hjärt-lungmaskin på barn	90
III. Hjärttransplantation på barn – En långtidsuppföljning	90
<i>Ingegerd Östman-Smith</i>	
Improvee detection and treatment of heart disease in childhood	91
I. Early diagnosis of life-threatening congenital heart disease	91
II. Heart muscle disorders	92
Neonatal	
<i>Kristina Bry</i>	
Role of neonatal pulmonary inflammation, of microbiota, and of the fucosyltransferase-2 (FUT-2) gene in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia	97
<i>Anders Elfvin</i>	
Neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis – from early inflammation and dysbiosis to intestinal failure and osteopenia	99
<i>Maria Hafström</i>	
Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)	103
Epilepsy in children in Sør-Trøndelag- prevalence, type, and comorbidities - a prospective population-based study	104
<i>Karin Sävman</i>	
Inflammatorisk aktivering – en gemensam faktor bakom för tidig födsel och neurologisk funktionsstörning hos barnet? Uppföljningsstudie vid sju års ålder	105
<i>Birger Trollfors</i>	
Invasiva infektioner hos nyfödda med speciell hänsyn till Grupp B streptokocker	107

Akutsjukvård och barnkirurgi

Kate Abrahamsson

I. Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbråck	109
II. Kliniska studier av esofagusatresi	110
II. A. Lung- och matstrupsfunktion hos barn och vuxna opererade för esofagusatresi – riskfaktorer, prognos och standardisering av uppföljning	110
II. B. Livskvalitet, och coping hos barn och ungdomar födda med esofagusatresi	111
II. C. Vävnadsnybildning in vivo i matstrupe hos växande gris, en möjlig väg att förbättra behandlingen för barn födda med long-gap esofagusatresi	111
III. Gastroschisis	112

Michaela Dellenmark Blom

Hälsorelaterad livskvalitet och psykosocial hälsa vid gastro-intestinala och uro-genitala barnkirurgiska tillstånd – svenska och internationella studier ur barn och familjeperspektiv	113
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Gundela Holmdahl

Långtidsuppföljningar av barn med hypospadi och andra genitala missbildningar/DSD	117
Long-term follow-up of children with genital malformations/DSD	117

Sofia Sjöström

Projektbeskrivningar vesicouretral reflux	119
I. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn	119
II. Långtidsuppföljning av spädbarnsrefluxstudien	120
III. Genetiska studier vid familjär höggradig vesicouretral reflux	120
Projektbeskrivning pojkar födda med uratralvalvel	120
IV. Kliniska studier av pojkar med uretravalvel; vilken betydelse har blåsdysfunktion och polyuri (stora urinmängder) för fortskridande njurfunktionsnedsättning	121
V. Avföringsvanor och funktionell förstoppning-prevalens och prognos hos friska barn i Göteborgs kommun	121

Neurologi, psykiatri, habilitering

Margret Buchholz

Fjärrkommunikation för personer med kognitiva och kommunikativa funktionsnedsättningar	123
----------------------------------------------------------------------------------------	-----

Niklas Darin

Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar	125
---------------------------------------------------	-----

Ulrika Ferm

Hälsa och välbefinnande hos barn och ungdomar som har en förälder med progredierande neurologisk sjukdom	127
KomHIT Flykting	127

Christopher Gillberg

Autism, autismliknande tillstånd och andra psykiatriska handikapp- tillstånd med debut under första levnadsåret - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos	129
Autism and related ESSENCE disorders with early childhood onset - Epidemiology, genetics, neurobiology, psychosocial adjustment, intervention and outcome	129

<i>Tove Hallböök</i> Svårbehandlad epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall	133
<i>Kate Himmelmann</i> Den västsvenska CP-panoramastudien	135
<i>Hedvig Holm</i> Normer på svenska för flerspråkiga barn i åldrarna 2:6- 3:5 år på den impressiva delen av Reynell Developmental Language Scales III	137
<i>Ole Hultmann</i> Våld i nära relationer	139
<i>Anna-Lena Lagerkvist</i> I. Medfödd skada på plexus brachialis: En prospektiv långtidsuppföljning av läkning och funktionell förmåga II. Styrketräning av andningsmuskler hos barn och ungdomar, som upplever andningssvårigheter i samband med fysisk träning	141 141
<i>Amanda Nyberg</i> Developing and evaluating av maltreatment prevention programme for children with communicative and cognitive disabilities	143
<i>Gunilla Rejnö-Habte Selassie</i> Bedömning av cerebral lokalisation av språkfunktioner hos barn	145
<i>Gunilla Thunberg</i> KomHIT till SkaS – ökad jämlikhet och patientsäkerhet med bilder som stöd i information och kommunikation	147
<i>Mår Tulinius</i> Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar	149
<i>Paul Uvebrant</i> Neurologiska skador och funktionsstörningar hos barn. Epidemiologi, etiologi, konsekvenser och behandling av hydrocefalus, ryggmärgsbräck och perinatal plexus brachialis pares	151
<i>Lina Wirehag Nordh</i> Stöd till barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa	153
Anestesi, operation, IVA	
<i>Albert Castellheim</i> Minskning av akuta och kroniska organskador samt dödlighet i samband med öppen hjärtkirurgi på spädbarn med medfödda hjärtfel	155
Effekten av hANP vid njurskada hos spädbarn efter hjärtkirurgi	156

Gynekologi och reproduktionsmedicin

Christina Bergh

Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet 159

Inger Bryman

Hälsa och livskvalitet vid Turners Syndrom. Långtidsuppföljning av morbiditet, mortalitet, familjebildning och livskvalitet relaterat till genotyp och behandling 161

Mats Brännström

Kvinnans reproduktiva hälsa: translationell och klinisk forskning 163

Female reproductive health; translational and clinical research 163

Pernilla Dahm-Kähler

Mot Excellensbaserad Gynekologisk Cancervård 165

Ian Milsom

Kliniska, epidemiologiska och genetiska studier över faktorer som inverkar på kvinnlig reproduktiv hälsa 167

Clinical, epidemiological and genetic studies of factors influencing female reproductive health 169

Verena Sengpiel

Förtidsbörd och andra inflammationsrelaterade graviditetsutfall 171

Annika Strandell

Kvinnor med upprepade missfall; betydelsen av hämning av trombocyttaggregation 173

”Pregnancy of unknown location” (PUL) – en randomiserad studie för att prediktera högriskgraviditeter 173

Endometriebiopsi vid IVF 173

Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA) 174

SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER) 174

Karin Sundfeldt

Nya metoder för att minska dödligheten i ovarial-cancer; studier på uppkomstmekanismer och biologiska markörer 177

New methods to lower mortality in epithelial ovarian cancer; studies on ovarian tumorbiology and new biological markers for early stage ovarian cancer 177

Obstetrik

Helen Elden

Reproduktiv och perinatal hälsa 181

I. Prediktorer och konsekvenser av långvarig graviditetsrelaterad bäckensmärta: en longitudinell uppföljningsstudie 181

II. Konsekvenser på neonatal mortalitet och morbiditet och hälsoekonomi av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 - en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie 181

III. Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 förlossning i graviditetsvecka 41	182
IV Effekter av nyutvecklade madrass och kudde för nattlig bäckensmärta under graviditeten - en randomiserad kontrollerad cross-over studie	182
V. Graviditet och förlossning som en politisk process studeras i "Vänta barn studien"	182
VI. Post pueral septisk symfysit	182
<i>Henrik Hagberg</i>	
Perinatale hjärnskador	185
Perinatal Brain Injury	185
<i>Margareta Hellgren</i>	
Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas	189
I. Tromboelastografi under graviditet	189
II. Jämförelse pågår om antikoagulantiaeffekt av LMH kan bedömas med TEG lika bra som med anti-F Xa aktivitet	189
III. Tromboemboliska komplikationer under graviditet	189
IV. Uppföljningar trombosprofylax och behandling tromboemboliska komplikationer under graviditet	189
V. Trombocytfunktion vid habituellt abort behandlad med acetylsalicylsyra	189
VI. Tromboemboliska komplikationer vid konstgjord befruktning	189
VII. Förekomst av och diagnostiska metoder vid lungemboli under graviditet	190
VIII. Förekomst av och diagnostiska metoder vid lungemboli under graviditet	190
IX. Farmakokinetik av lågmolekylärt heparin(dalteparin) hos kvinnor med svår fetma och normalvikt, en jämförelse.	190
<i>Bo Jacobsson</i>	
Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika	191
Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics	193
<i>Ulla-Britt Wennerholm</i>	
Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42	195
A Swedish multicentre register based randomised controlled superiority trial to compare induction of labour at 41 completed gestational weeks (GW) versus induction at 42 completed GW (SWEPI Study)	195

Licentiat 2018

Barnmedicin

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

Disputerade 2018

Barnonkologi

Maria Olsson, disputation 18 maj
Adolescent and young adult cancer survivors - body image and sexual health

Barnmedicin

Anton Holmgren, disputation 23 november
Human growth patterns - with focus on pubertal growth and secular changes

Barnkardiologi

Annika Öhman, disputation 8 juni
Left sided obstructive cardiac lesions in the fetus and the neonate

Barnkirurgi

Marie Andersson, disputation 31 maj
Hypospadias surgery - long-term outcome focusing on adolescence

Zsuzsa Ingulf Bartik, disputation 21 september
Genetic studies of hereditary vesicoureteral reflux

Neurologi Psykiatri Rehabilitering

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

Git Lidman, disputation 28 september
Learning for life - How children with unilateral spastic cerebral palsy learn to master bimanual activities

Obstetrik och gynekologi

Helena Holgnert, disputation 31 maj
Contraception and unplanned pregnancies

Åsa Magnusson, disputation 7 juni
Ovarian stimulation for IVF- a balance between efficacy and safety

Jonas Bačelis, disputation 22 november
Genetic factors affecting pregnancy duration in humans

Nyutnämnda docenter 2018

Barnkardiologi

Ewa-Lena Bratt

Neurologi Psykiatri Rehabilitering

Magnus Landgren

Anna-Karin Kroksmark

Gunilla Thunberg

Obstetrik och gynekologi

Mats Hellström

Björn Strander

Nya adjungerad lektorer 2018

Barnmedicin

Diana Swolin-Eide

Neonatologi

Anders Elfvin

Neurologi Psykiatri Rehabilitering

Kate Himmelmann

Obstetrik och gynekologi

Verena Sengpiel

Nyutnämnda professorer 2018

Barnonkologi

Karin Mellgren, Adjungerad professor

Huvudman

Jonas Abrahamsson
vobjab@gmail.com

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Barncancerfonden
FoU Västra Götaland

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immunsystemet påverkas kraftigt av cytostatikabehandling men framför allt för hematologiska maligniteter inverkar sjukdomen. T cells funktion är relativt väl undersökt på barn med cancer under och efter behandlingen. Däremot är funktionen av B cellerna som är nödvändiga för 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.

D) Kvantifiering av cytostatika i enskilda levande leukemiceller

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

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

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

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

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

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

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Højfeldt SG, Wolthers BO, Tulstrup M, Abrahamsson J, et al; Nordic Society of Paediatric Haematology Oncology (NOPHO) group. Genetic predisposition to PEG-asparaginase hypersensitivity in children treated according to NOPHO ALL2008. *Br J Haematol*. Epub 2018 Nov 18.
2. Bager N, Juul-Dam KL, Sandahl JD, Abrahamsson J, et al. Complex and monosomal karyotype are distinct cytogenetic entities with an adverse prognostic impact in paediatric acute myeloid leukaemia. A NOPHO-DBH-AML study. *Br J Haematol*. 2018 Nov;183(4):618-628.
3. Nersting J, Nielsen SN, Grell K, Paerregaard M, Abrahamsson J, Lund B, Jonsson OG, Pruunsild K, Vaitkeviciene G, Kanerva J, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Methotrexate polyglutamate levels and co-distributions in childhood acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. Epub 2018 Oct 15.
4. Delsing Malmberg E, Rehammar A, Pereira MB, Abrahamsson J, et al. Accurate and Sensitive Analysis of Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Using Deep Sequencing of Single Nucleotide Variations. *J Mol Diagn*. Epub 2018 Sep 29.
5. Wilhelmsson M, Glosli H, Ifversen M, Abrahamsson J, Winiarski J, Jahnukainen K, Hasle H; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Long-term health outcomes in survivors of childhood AML treated with allogeneic HSCT: a NOPHO-AML Study. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Sep 21.

6. Wolthers BO, Mogensen PR, Frandsen TL, Abrahamsson J, Behrendtz M, Heyman M, Lohi O, Norén-Nyström U, Ruud E, Schmiegelow K. Insulin-dependent diabetes: A chronic complication to acute pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Epub 2018 Sep 14.
7. Tulstrup M, Grosjean M, Nielsen SN, Grell K, Wolthers BO, Wegener PS, Jonsson OG, Lund B, Harila-Saari A, Abrahamsson J, et al. NT5C2 germline variants alter thiopurine metabolism and are associated with acquired NT5C2 relapse mutations in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2018 Dec;32(12):2527-2535.
8. Noort S, Zimmermann M, Reinhardt D, Cuccuini W, Pigazzi M, Smith J, Ries RE, Alonzo TA, Hirsch B, Tomizawa D, Locatelli F, Gruber TA, Raimondi S, Sonneveld E, Cheuk DK, Dworzak M, Stary J, Abrahamsson J, et al. Prognostic impact of t(16;21)(p11;q22) and t(16;21)(q24;q22) in pediatric AML: a retrospective study by the I-BFM Study Group. *Blood*. 2018 Oct 11;132(15):1584-1592.
9. Klein K, Hasle H, Abrahamsson J, De Moerloose B, Kaspers GJL. Differences in infection prophylaxis measures between paediatric acute myeloid leukaemia study groups within the international Berlin-Frankfurt-Münster (I-BFM) study group. *Br J Haematol*. 2018 Oct;183(1):87-95.
10. Løhmann DJA, Asdahl PH, Abrahamsson J, et al. Associations between neutrophil recovery time, infections and relapse in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Sep;65(9):e27231.
11. Espersen ADL, Noren-Nyström U, Abrahamsson J, et al. Acute myeloid leukemia (AML) with t(7;12)(q36;p13) is associated with infancy and trisomy 19: Data from Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO-AML) and review of the literature. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018 Jul;57(7):359-365. Review.
12. Ali MM, Akhade VS, Kosalai ST, Subhash S, Statello L, Meryet-Figuere M, Abrahamsson J, Mondal T, Kanduri C. PAN-cancer analysis of S-phase enriched lncRNAs identifies oncogenic drivers and biomarkers. *Nat Commun*. 2018 Feb 28;9(1):883.
13. Tulstrup M, Frandsen TL, Abrahamsson J, et al. Individualized 6-mercaptopurine increments in consolidation treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A NOPHO randomized controlled trial. *Eur J Haematol*. 2018 Jan;100(1):53-60.

Pågående doktorandprojekt

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

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

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

Alexandra Walsh: Projekt ID – Kvantifiering av cytostatika i levande friska och maligna celler.

Huvudman

Martin Dalin
martin.dalin@gu.se

Medarbetare

Medarbetare
Elisabeth Mellström
Anders Ståhlberg
Daniel Andersson
Tobias Österlund
Helena Kristiansson
Henrik Fagman
Liselotte Neleborn-Lingefjård

Finansiärer

Wallenberg Centre for
Molecular and Translational
Medicine
Sahlgrenska Academy
Starting Grant
ALF
Svenska Läkaresällskapet
Gunvor och Ivan Svenssons
stiftelse

Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer

Sammanfattning

Trots att behandlingsresultaten inom barncancer har förbättrats påtagligt de senaste decennierna dör fortfarande omkring 20% av de barn som diagnosticerats med cancer i industrialiserade länder. Samtidigt är det vanligt med allvarliga biverkningar och långsiktiga komplikationer efter cytostatika och andra cancerbehandlingar. Att hitta balansen mellan effektiv behandling och acceptabla biverkningar för varje enskild patient är därför en av de största utmaningarna inom barncancer vården.

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

Vi inkluderar barn diagnosticerade med alla typer av cancer vid barncancercentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Vi genomför sekvensering av tumör- och normal-DNA, och analyserar genetiska avvikelser specifikt för varje patient. Vi samlar sedan in blodprover och mäter nivåer av ctDNA inför, under och efter behandling för att utvärdera behandlingssvar, analysera kvarstående tumörbörda, och leta efter tidiga tecken på återfall.

Om metoden visar sig vara framgångsrik kan den användas för att optimera behandlingen för varje enskild patient. Den kan även minska behovet av mer invasiva eller potentiellt skadliga metoder för att mäta behandlingssvar, såsom benmärgsprovtagning vid leukemi eller återkommande CT-undersökningar vid solida tumörer.

Summary

Despite significantly improved treatment outcomes in most pediatric cancers during the last decades, around 20% of children diagnosed with cancer in industrialized countries still die from their disease. At the same time, severe side effects and long-term complications of chemotherapy and other cancer treatments are frequently reported. Thus, finding the balance between effective treatment and acceptable side effects for each patient is one of the greatest challenges of pediatric cancer management.

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

of tumor and normal DNA, and determine the full spectrum of genetic alterations for each patient. We then collect serial blood samples and analyze the amount of ctDNA before, during and after treatment to monitor response, analyze minimal residual disease, and detect early signs of disease relapse.

If this method is proven successful, it may be used to optimize the treatment for each individual patient. It may also reduce the need for more invasive and potentially harmful methods to monitor treatment response, such as bone marrow biopsies in leukemia and repeated CT scans in solid tumors.

Vetenskaplig rapport

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Elisabeth Mellström: Cirkulerande tumör-DNA som biomarkör vid barncancer. Bihandledare: Anders Ståhlberg och Torben Ek.

Biträdande handledare

Ella Äng, Institutionen för medicin, avdelningen för molekylär och klinisk medicin. Huvudhandledare: Martin Bergö.

Emil Ivarsson, Institutionen för medicin, avdelningen för molekylär och klinisk medicin. Defining the importance of CAAX protein prenylation in heart disease and function. Huvudhandledare: Martin Bergö.

Huvudman

Birgitta Lannering
birgitta.lannering@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

Barncancerfonden

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

Sammanfattning

Studien, där BL är internationell PI, har tidigare rekryterat 340 patienter i Europa. Själva behandlingsfrågeställningen är avslutad och publicerad. På det stora patientmaterialet pågår fortsatta studier av tumörvävnad bla avseende epigenetiska metoder för diagnostik. På den kliniska sidan utvärderar vi effekten av neurokirurgi på framtida biverkningar.

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

Sammanfattning

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Goschzik T, Schwalbe EC, Hicks D, Smith A, Zur Muehlen A, Figarella-Branger D, Doz F, Rutkowski S, Lannering B, Pietsch T, Clifford SC. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOP PNET 4 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1602-1616.
2. Adel Fahmideh M, Tettamanti G, Lavebratt C, Talbäck M, Mathiesen T, Lannering B, Johnson KJ, Feychting M. Parental age and risk of genetic syndromes predisposing to nervous system tumors: nested case-control study. *Clin Epidemiol*. 2018 Jun 20;10:729-738.
3. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, Grund KB, Brugieres L, Jones DTW, Pajtler KW, Morrissy AS, Kool M, Sturm D, Chavez L, Ernst A, Brabetz S, Hain M, Zichner T, Segura-Wang M, Weischenfeldt J, Rausch T, Mardin BR, Zhou X, Baciuc C, Lawrenz C, Chan JA, Varlet P, Guerrini-Rousseau L, Fufts DW, Grajkowska W, Hauser P, Jabado N, Ra YS, Zitterbart K, Shringarpure SS, De La Vega FM, Bustamante CD, Ng HK, Perry A, MacDonald TJ, Hernáiz Driever P, Bendel AE, Bowers DC, McCowage G, Chintagumpala MM, Cohn R, Hassall T, Fleischhack G, Eggen T, Wesenberg F,

Feychting M, Lannering B, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):785-798.

4. Hovén E, Lannering B, Gustafsson G, Boman KK. Information needs of survivors and families after childhood CNS tumor treatment: a population-based study. *Acta Oncol.* 2018 May;57(5):649-657.

Disputerade 2018

Maral Adel-Fahmideh, KI. Genes and brain tumors. Biträdande handledare.

Pågående doktorandprojekt

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

Huvudman

Karin Mellgren
karin.mellgren@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Barncancerfonden
Mary Béves Stiftelse för
Barncancerforskning

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

I. Utveckling av nya behandlingsmetoder för barn med Non Hodgkinlymfom

A. BFM B-NHL 2013

Denna studie är en prospektiv, multinationell, multicenterstudie på barn med B-cellslymfom, där de primära frågeställningarna prövar om tillägg av Rituximab i primärbehandling av B-cellslymfom på barn kan ersätta annan cytostatika, om tillägg av Rituximab förbättrar prognosen för barn och även hur immunologisk återhämtning påverkas av behandling med Rituximab. Karin Mellgren är internationell co-PI för studien. B-NHL 2013 öppnades i Sverige i maj 2017 och förväntas rekrytera ungefär 650 patienter, varav 150 från de nordiska länderna. Under 2018 inkluderades sju svenska patienter i studien. Sista patienten inkluderas cirka 5 år efter start av studien och slutlig analys görs 2 år efter avslutad patientrekrytering, dvs. 2023.

Inom ramen för denna studie pågår två doktorandprojekt med doktorander från Drottning Silvias Barn och Ungdomssjukhus:

Studier av livskvalitet, där Anna Schröder Håkansson är registrerad doktorand och gör denna studie som ett delprojekt i sin avhandling och Studier av vaccinationssvar som mått på immunologisk återhämtning där Diana Ljung Sass gör studien som ett delprojekt i sin avhandling.

B. LBL 2018

Detta studie är en prospektiv, multinationell, multicenterstudie på barn med B-cellslymfom, där de primära frågeställningarna testar om den kumulativa incidensen av CNS-återfall minskas genom att behandla med dexametason under induktionsfasen av behandlingen, i stället för med prednisolon som är standardbehandling i dag, samt om intensifierad behandlingen för högriskgruppen, ökar överlevnad hos dessa patienter. Karin Mellgren är Nordisk PI för studien. Studien har godkänts av Läkemedelsverket av alla deltagande EU-länder vid en så kallad Voluntary Harmonized Procedure oktober 2018 och har skickats till Etikprövningsnämnden och Svenska Läkemedelsverket innan jul 2018. Studien beräknas öppna för inklusion av svenska patienter under våren 2019.

C. Studier av mycket ovanliga typer av lymfom hos barn

Perifera T-cellslymfom (PTCL), primära mediastinala B-cellslymfom

och follikulära lymfom är exempel på sällsynta former av NHL hos barn och ungdomar. Dessa studier kräver internationella, multicenterstudier eftersom de är mycket ovanliga på barn. Inom ramen för den europeiska samarbetsgruppen EICNHL har en serie retrospektiva sammanställningar publicerats på dessa ovanliga cancersjukdomar, och en lärobok i ämnet är för närvarande i tryck.

II. Immunförsvarets betydelse för förekomst av posttransplantationslymfom efter hjärttransplantation

Vår grupp i Göteborg har som första grupp publicerat en retrospektiv studie där vi kunnat konstatera en hög frekvens av PTLD hos hjärttransplanterade barn i Göteborg. Av någon anledning förefaller det som att enbart de barn där strukturella hjärtfel utgör den primära transplantationsindikation drabbats av PTLD, och frekvensen är högst hos de barn som utsatt för omfattande hjärtkirurgi under första levnadsveckan. Andra publikationer har senare bekräftat detta fynd.

I ett samarbetsprojekt med hjärtläkare (Britt-Marie Joelsson Ekman) och med professor Olov Ekvall har vi startat studier på hjärttransplanterade barn med syfte att bättre kartlägga hur immunförsvaret påverkas av både komplex hjärtkirurgi tidigt i ålder och av hjärttransplantation.

En tvärsnittsanalys av de barn som hjärttransplanterats i Göteborg under tidsperioden 1989 - 2014 pågår där blodet analyseras för bland annat lymfocytsubset, T-cellsfunktion och cytokinnivå.

Gruppen hjärttransplanterade barn jämförs med en frisk, åldersmatchad kontrollgrupp.

Vi har även påbörjat en prospektiv, longitudinell pilotstudie där de barn som genomgår hjärttransplantation i Göteborg (4-5 barn per år) kommer att följas avseende immunologisk funktion, och tänkbara riskfaktorer för lymfom såsom immunsuppression och exposition för virus. Pilotstudien kan senare utvidgas till en nordisk studie där minst 10 barn/år inkluderas och data insamlas under en längre tid.

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

A. Tidig upptäckt av hotande recidiv samt rejektion av transplanterat

Vi har longitudinellt följt 50 barn som genomgått SCT vid vår klinik med täta analyser av 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. Denna mycket omfattande datamängd håller nu på att analyseras med hjälp av multivariata statistiska modeller i samarbete med en statistiker. En statistisk modell för en sådan sammanställning har utvecklats och en metodbeskrivning är under revision i tidskriften *Biology of Blood and Marrow Transplantation*.

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

Vi har insamlat prover från 35 barn med leukemi och 35 med solida tumörer vid diagnos, uppnådd remission och efter avslutad behandling. Vi har analyserat dessa med kvantifiering av olika B och T cell subset och funktionell karaktärisering av B cellerna pågår. Vi analyserar många olika immunologiska parametrar och då dessa är starkt korrelerade använder vi multivariata statistiska modeller för att identifiera mönster. Detta arbete görs i samarbete med adj prof Jonas Abrahamsson och ingår i ett doktorandprojekt för Cecilia Langenskiöld.

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

Rituximab, en anti IgG1 antikropp som specifikt riktats mot CD20 antigenet på B-lymfocyternas yta används ofta som ett led i behandling av NHL hos vuxna. Dess betydelse för behandling av barn prövas i en stor internationell studie (se IA). Det finns endast begränsad data om vilken påverkan en sådan behandling ger på immunförsvaret hos barn.

Inom ramen för studien B NHL 2013 pågår en omfattande datainsamling för att studera bland annat tid till normalisering av olika lymfocytpopulationer i blod efter behandling med Rituximab. Data för studien analyseras centralt vid två laboratorier; Münster i Tyskland och Göteborg. En första analys av resultaten planeras under 2019.

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

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

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

B. Hemorragisk cystit efter stamcellstransplantation

En retrospektiv analys av patienter i Lund, Köpenhamn och Göteborg som utvecklat hemorragisk cystit efter haploidentisk stamcellstransplantation har genomförts och ett första manuskript inskickat för bedömning.

En prospektiv studie planeras i samarbete med Lund, Köpenhamn och Utrecht, som beräknas inkludera cirka 100 patienter per år.

C. Studie av hjärtmuskelfunktion efter leukemibehandling med hjälp av natriuretisk peptid i samband med arbetsprov

Antracykliner kan ge både akuta och sena biverkningar i form av hjärtmuskelpåverkan. Risken för hjärtmuskelpåverkan ökar med ökande kumulativ dos antracykliner, och subklinisk hjärtmuskelpåverkan har rapporterats i upp till 57 % av antracyklinbehandlade patienter i en meta-analys av ett stort antal studier. Risken för kardiotoxicitet ökar med tiden efter behandling.

Patienter i åldern 15-20 år behandlade för akut lymfatisk leukemi för minst 10 år sedan och som är i sin första remission samt 10 friska kontrollpersoner i samma ålder kommer att undersökas. Studien beräknas starta under 2019.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Mårtensson T, Szakos A, Mellgren K, Toporski J, Arvidson J, Casswall TH, Gustafsson B. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 May;66(5):744-750.
2. Ronceray L, Abla O, Barzilai-Birenboim S, Bomken S, Brugieres L, Chiang A, Jazbec J, Kabickova E, Lazic J, Beishuizen A, Mann G, Mellgren K, Niggli F, Osumi T, Pillon M, Uyttbroeck A, Williams D, Woessmann W, Burkhardt B, and Attarbaschi A on behalf of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Study Group. Children and adolescents with nodal marginal zone lymphoma have an excellent prognosis with a watch-and-wait strategy after complete resection only. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Apr;65(4).
3. Stenmarker E, Mellgren K, Mateus M, Schroder Hakansson A, Stenmarker M. Health-related quality of life, culture and communication: a comparative study in children with cancer in Argentina and Sweden. *J Patient Rep Outcomes.* 2018 Oct 17;2(1):49.

Pågående doktorandprojekt

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

Ulrika Mårtensson. Barn och vårdnadshavares upplevelser av att barnet med cancer och/eller habiliteringsbehov lever med en gastrostomiport.

Caroline Jepsen. Viral and endothelial complications after allogenic stem cell transplantations in children.

Diana Ljung Sass. Effekter på immunförsvaret och svar på revaccination efter cancerbehandling för barn och ungdomar

Huvudman

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

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF

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

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

Sammanfattning

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

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

Vi har utvecklat en unik mortalitetsmodell, baserad på födelseinformation av de ungefär 4 Milj som föddes i Sverige 1973-2010. Med hjälp av dessa har vi belagt, att den ökade dödlighet hos de tidigare GH-behandlade kan förklaras av födelsekaraktistika och inte GH-behandling, som felaktigt postulerats, och föranlett underbehandling av GH i världen. Vi har också visat, att den GH-beroende tillväxten utgör en funktion av ett barns GH-insöndring och dess GH-känslighet i vävnader. Vi har utvecklat matematiska prediktionsmodeller för tillväxtsvar på GH-behandling, ett mått på GH-känslighet hos ett enskilt barn. Detta möjliggör paradigmskifte från dagens viktbaserade fixa GH-dos till individuell känslighetsbaserad behandlingsregim, för att med hög säkerhet uppnå ett fördefinierat behandlingsmål avseende vuxenlängd, normaliserad metabolism, QoL och kognition. Våra tillväxtkurvor, baserade på GrowUp1974Gothenburg-cohorten infördes vid milleniet som kliniskt verktyg inom svensk hälso-/sjukvård. De kommer att uppdateras med nya tillväxtkurvor baserade på friska barn från ej rökande mödrar från GrowUp1990Gothenburg-cohorten, med datoriserat beslutsstöd, då vår innovativa tillväxtmodell, QEPS, möjliggör individuell prediktion med känd precision.

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

Våra förbättrade diagnostiska och terapeutiska redskap/regimer har redan idag avgörande betydelse för prevention, förbättrad diagnostik och behandlingsstrategier.

Bland annat har vi tagit fram:

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

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

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

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

Summary

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

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

and children with different diseases.

We will study the generational growth patterns over 2-3 generations, using our innovative mathematical growth model, QEPS.

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

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

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Holmgren A, Niklasson A, Nierop AFM, Gelander L, Aronson SA, Sjöberg A, Lissner L, Albertsson-Wikland K. Estimating secular growth pattern changes with the QEPS model: the ‘GrowUp Gothenburg’ studies. *Pediatric Research*. 2018; DOI:0.1038/s41390-018-0014-zl.
2. Lundberg E, Andersson B, Kriström B, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Broad variability in pharmacokinetics of GH following rhGH injections in children. *Growth Hormone & IGF Research*. 2018; 40: 61-68.
3. Swolin-Eide D, Andersson B, Hellgren G, Magnusson P, Albertsson-Wikland K. Variation in Bone acquisition during growth hormone treatment can be explained by proteomic biomarkers, bone formation markers, body composition and nutritional factors. *Bone*. 2018;116:144-53.
4. Hitz S, Brann, E, Albertsson-Wikland K, Schillmöller Z, Chaplin JE. Development of the Gothenburg Well-Being in Adolescence Scale: the GrowUp Gothenburg study. *J Well-being Assessment*. 2018.
5. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kristrom B, Halldin M, Gustafsson J, Nilsson NO, Dahlgren J. GH Dose Reduction Maintains Normal Prepubertal Height Velocity After Initial Catch-Up Growth in Short Children. *J Clin Endocrinol Metab*. Epub 2018/10/20.

Disputerade 2018

Anton Holmgren: Human growth patterns- with focus on pubertal growth and secular changes.

Biträdande handledare: docent Aimon Niklasson, professor Lauren Lissner, Med Dr Lars Gelander.

Mentor; docent Stefan Aronson

Biträdande handledare

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

Huvudman

Stefan Berg
stefan.berg@vgregion.se

Medarbetare

Anders Fasth
Vanda Friman
Eric Ronge
Rebecca Rupröder
Per Wekell

Finansiärer

FoU Västra Götaland

Autoinflammatoriska sjukdomar i Västra Götaland

Sammanfattning

Autoinflammatoriska sjukdomar är ett relativt nytt samlingsnamn på en grupp av sjukdomar som alla karaktäriseras av återkommande attacker av generaliserad inflammation (autoinflammation) där ingen infektiös eller autoimmun orsak kan identifieras. Dessa tillstånd har tidigare benämnts periodiska febrar. Vanliga symtom är feber, artralgi/artriter, hudutslag under attacker, kraftig inflammatorisk inflammation och ofta start tidigt i livet. Patienterna är ofta symptomfria mellan attackerna. Autoinflammatoriska sjukdomar kan indelas efter ärftlighet. Familjär Medelhavsfeber (FMF) och Hyper-IgD syndrom (HIDS) är autosomt recessiva sjukdomar. Till de autosomt dominant räknas TNF-receptor associerad periodiskt syndrom (TRAPS), Muckle-Wells syndrom (MWS), Familjär köldurticaria (FCU) och Chronic Infantile Neurological and Cutaneous Articular syndrome (CINCA). Uppskattningsvis finns ingen känd mutation hos 3/4 av patienter med autoinflammatorisk sjukdoma. Av dessa är Periodisk Feber Aftös stomatit, Pharyngit och Adenit (PFAPA) troligen det vanligaste tillståndet.

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

Preliminära resultat

Etthundrafemtio två patienter har undersökts avseende autoinflammatorisk sjukdom. Familjär medelhavsfeber (FMF) var den enskilt största sjukdomen med 68 patienter. Ingen av patienterna med FMF har etniskt ursprung från Sverige. Av de med klinisk diagnos FMF, så har mutationsanalys gjorts på 53. Av dessa var 23 (43%) homozygota för mutation i MEFV genen. Åtta (15%) var heterozygota. Ingen mutation påträffades i 22 fall (42%). Den näst vanligaste sjukdomen var PFAPA med 30 fall. Detta är en rent klinisk diagnos och någon känd mutation finns ej. Av dessa har 10 tonsillek-

tomrats på indikationen PFAPA. Alla har förbättrats och åtta (10%) har blivit helt symptomfria. En familj med CINCA/FCU har identifierats. En familj med MWS/FCU utreds. En familj (fyra personer) med misstänkt TRAPS undersöks. Totalt har mutationsanalys gjorts på 24 patienter med symtom som skulle kunna stämma med HIDS men alla mutationsanalyser har varit negativa. En stor grupp är autoinflammatorisk sjukdom som varken kliniskt eller ”genetiskt” kan klassificerats till en känd sjukdomsgrupp. Fyrtiosju fall av detta har identifierats.

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Edao BM, Hailegebreal G, Berg S, Zewude A, Zeleke Y, Sori T, Almaw G, Whatmore AM, Ameni G, Wood JLN. Brucellosis in the Addis Ababa dairy cattle: the myths and the realities. *BMC Vet Res*. 2018 Dec 14;14(1):396.
2. Bekele S, Derese Y, Hailu E, Mihret A, Dagne K, Yamuah L, Hailu T, Ayele S, Beyene D, Berg S, Aseffa A. Line-probe assay and molecular typing reveal a potential drug resistant clone of *Mycobacterium tuberculosis* in Ethiopia. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2018 Dec 4;4:15.
3. Villarreal-Ramos B, Berg S, Whelan A, Holbert S, Carreras F, Salguero FJ, Khatri BL, Malone K, Rue-Albrecht K, Shaughnessy R, Smyth A, Ameni G, Aseffa A, Sarradin P, Winter N, Vordermeier M, Gordon SV. Experimental infection of cattle with *Mycobacterium tuberculosis* isolates shows the attenuation of the human tubercle bacillus for cattle. *Sci Rep*. 2018 Jan 17;8(1):894.
4. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, Brik R, Dolezalova P, Koné-Paut I, Neven B, Ozen S, Pillet P, Stojanov S, Wouters C, Gattorno M, Hofer M. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Sep 21;16(1):60.
5. Ziegelmann B, Abele E, Hannus S, Beitzinger M, Berg S, Rosenkranz P. Lithium chloride effectively kills the honey bee parasite *Varroa destructor* by a systemic mode of action. *Sci Rep*. 2018 Jan 12;8(1):683. Author correction *Sci Rep*. 2018 Mar 6;8(1):4201.

Huvudman

Jovanna Dahlgren
jovanna.dahlgren@gu.se

Medarbetare

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

Finansiärer

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

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

Sammanfattning

Globalt över världen fortsätter barnfetman att öka till nivåer som påminner om epidemi med framförallt ett ökat insjuknande i typ-2 diabetes. I Sverige har vi under senaste 10 åren lyckats nå en plåtå där ökningen stannat av och kanske till och med färre är överviktiga. Likväl är dagens siffror på 14% övervikt och 4-6% barnfetma alldeles för höga med stora samhälls-ekonomiska konsekvenser. Det är viktigt med tidiga förebyggande insatser så att antalet barn som drabbas minskar, samt att tidigt identifiera vilka individer som har ökad risk för snabb viktuppgång. Flera studier har visat att ju tidigare insatser sätts in desto mer framgångsrika resultat. Dessutom leder fetman i sig till sjukdom redan i barndomen såsom insulinresistens, högt blodtryck och lågt HDL-kolesterol, alla symptom på det sk metabola syndromet, och i förlängningen ökad risk för diabetes typ 2, hjärtkärlsjukdom och för tidig död.

Data från våra två populationsstudier, där vi följt 400 fullgångna barn respektive 100 prematurfödda, visar på att man redan i förpuberteten kan finna flera av symptomen på metabola syndromet. Det är inte bara ungdomar med högst BMI som drabbas av metabola syndromet innan puberteten, utan även individer med ökade midjemått och stark ärftlighet för typ-2 diabetes. Genom att utveckla icke-strålningsaktiv sensitiv röntgenmetod såsom MR-buk, har vi kunnat beräkna visceralt fett på så små barn som fem år gamla. I dessa publicerade studier ser vi att förskolebarn har också tidiga tecken på metabola syndromet såsom låga HDL-kolesterol och höga blodsocker vid oral sockerbelastning. Under 2016 gjorde vi på DSBUS helkropp-MR på ett 80-tal förskolebarn där våra kollegor i Uppsala eftergranskat resultaten. Vi kunde visa att det redan i denna unga åldern fanns ett starkt samband mellan subkutan buk fett och höga insulin nivåer medan visceralt buk fett var mer associerat till höga blodfetter. När brunt fett aktivitet studerades fann man en positiv korrelation till muskelmassa samt till det spännande hormonet osteocalcin (producerat i skelett men med bland annat effekter på insulinkänslighet).

I samarbete med våra Hallandskollegor fortsätter vi studera den tidiga nutritionens betydelse för tillväxt och fetmautveckling respektive metabola syndromet. Vi har under året publicerat data om samband mellan essentiella fettsyror i omega 6 och omega 9 kaskaden och tidig tillväxt. Födelsestorlek korrelerade till nivåer av arakidonsyra och linolensyra i navelsträngen. Särskilt påfallande skillnad fanns det mellan barn som var ammade och de som fick ersättning. De ammade hade en mer fördelaktig omega 3/6 kvot med högre omega 3 fettsyror. Detta korrelerade till signifikant lägre tillväxtfaktorer. Intressant är att ammade barn hade lägre nivåer av leptin och

högre nivåer av adiponektin i serum, samt att detta korrelerade till övervikt och fetma senare under barndomen. Vår hypotes är att nutritionen under första levnadsåret är viktig för epigenetisk modulering av gener associerade med fetma och insulinkänslighet. Vår opublicerade preliminära data talar för att detta medieras via påverkan på bakteriesammansättningar i tarmen, men experimentella studier behövs för att styrka kausalsambandet. Tumregeln är ju annars att det gäller att tidigt i livet göda de goda bakterierna!

II. Behandling av barnfetma

Sammanfattning

Idag börjar effektiva behandlingsformer för att bekämpa barnfetma tas fram, men fortfarande talar mycket för att det krävs en individualiserad strategi där bakomliggande patologi styr vilken behandling som bör ges. Under året har vi publicerat data från vår regionala obesitasmottagning att så mycket som 30% av svårt obesa barn har positiv screening för antingen ADHD eller autism. Att diagnosticera och behandla ADHD med centralstimulantia leder i flertalet fall till samtidig viktning, troligen via ökning av tidigare låga dopaminnivåer i centrala nervsystemet. Å andra sidan, är de ungdomar som inte går ner på centralstimulantia-behandling också en intressant grupp att studera, där vår hypotes är att start av behandling under puberteten eller samtidig behandling med antipsykotika ger sämre viktsvar.

Vidare har vi funnit att en stor andel föräldrar har tydliga symptom på ADHD och det är dessa vi i stor utsträckning bör jobba med för att behandla barnfetman. Då behöver vi skräddarsydda behandlingsprogram som tar hänsyn till den specifika problematiken dessa har med följsamhet till behandling, annars är vi kvar i att många barn misslyckas med sedvanliga BMI-minskningsprogram. Under det gångna året har teamet i samarbete med arbetsterapi och företrädare för Gillbergcentrat för att ta fram mer skräddarsydda utbildningsmaterial. I samarbete med Maria Dellenmark-Blom och innovationskontoret har pedagogiska barnsagor tagits fram som vänder sig till de minsta barnen som brottas med fetma. I samarbete med Elisabeth Wentz fortsätter vi screena för neuropsykiatri men nu på mindre kliniker och mottagningar i regionen. I samarbete med genetiker undersöks hos dessa barn specifika sk fenotyper av obesa barn med stark ärftlighet för fetma, kardiovaskulär sjukdom och neuropsykiatriska funktionshinder.

I de mycket svåra behandlingsresistenta obesitasfallen har vi erbjudit ungdomarna kirurgisk behandling inom Adolescent-Morbide-Obese-Surgery (AMOS) studien under nationell ledning av kirurg Torsten Olbers. Data visar att de dryga 80 ungdomar som opererades för fetma i barnaåren fortsätter behålla viktningstendensen tio år efter operation och jämfört med icke-opererade har de en positiv social situation med partnerförhållande, genomgången skola och många är i arbete. En minoritet av patienterna har delvis ökat i vikt och här studerar bland annat doktorand Anna Björk predikterande variabler inkluderat neuropsykiatri och psykosociala effekterna av kirurgin under ledning av postdoc Kajsa Järvholm. Doktoranderna Anna Björk och Karin Fast studerar vidare effekten av viktning hos ett stort antal barn som behandlats med centralstimulantia och ser om vissa viktgrupper har större och bestående viktning. Vår förhoppning är att man från flera inblandade vårdgivare ser vinsten av att starta behandling med centralstimulantia tidigare under skolåren hos barn med fetma som ha en komorbiditet med neuropsykiatri.

III. Endokrin status och tillväxthormonbehandling hos barn

En majoritet av kända syndrom är associerade med kortvuxenhet utan att barnet är tillväxthormonbristigt, medan man känner till att vissa syndrom har dysreglering i dygnssekretionen av tillväxthormon. I egenskap av nationellt kunskapscentrum för barn med tillväxtrubbningar och förvaltare av det nationella kvalitetsregistret för tillväxthormonbehandling hos barn, har vi solid data från barn behandlade med tillväxthormon. Inom forskargruppen pågår flera studier för att optimera den individuella tillväxthormonbehandlingen, för att varken över- eller underbehandla barn med tillväxthormon. Efter en något hög initial tillväxthormondos för att öka återhämtningstillväxten, har barn vid underhållsfasen av tillväxthormonbehandling randomiserats till halverad dos till pubertetsstart. Som en fortsättning på sitt avhandlingsarbete har Ralph Decker under året publicerat data som visar på effekterna av en sänkt dos i underhållsfasen, under förutsättning att man

initialt behandlat med individualiserad dos baserat på prediktion. Vidare har vi studerat effekterna av tillväxt-hormonbehandling, pubertetsutveckling samt hur dessa påverkar uppnådd slutlängd på basen av genetisk potential hos individer med Turner, Noonan respektive Silver-Russell syndrom. Vi har under året publicerat data från Silver-Russell syndrom, där alla patienterna har en god tillväxtrespons av hormonbehandling fram till pubertet men under puberteten bromsas hastigt tillväxten in med rejält påverkan på slutlängd hos hälften av studerade patienterna. Tack vare validerad masspektrometriteknik in-house, har vi kunnat följa longitudinellt både gonadernas och binjurarnas utveckling samt funktion på ett dussin pojkar med Silver-Russell till slutlängd. Här har vi funnit att könshormonet östradiol tidigt under förpubertet produceras i så höga nivåer att skelettåldern accelererar och slutlängd uppnås tidigt.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Kjellberg E, Roswall J, Bergman S, Strandvik B, Dahlgren J. Serum n-6 and n-9 Fatty Acids Correlate With Serum IGF-1 and Growth Up to 4 Months of Age in Healthy Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:141-6.
2. Berggren S, Roswall J, Alm B, Bergman S, Dahlgren J, Almquist-Tangen G. Parents with overweight children two and five years of age did not perceive them as weighing too much. *Acta Paediatr.* 2018;107:1060-4.
3. Holmberg C, Berg C, Dahlgren J, Lissner L, Chaplin JE. Health literacy in a complex digital media landscape: Pediatric obesity patients' experiences with online weight, food, and health information. *Health Informatics J.* 2018;1460458218759699.
4. Ankarberg-Lindgren C, Dahlgren J, Andersson MX. High-sensitivity quantification of serum androstenedione, testosterone, dihydrotestosterone, estrone and estradiol by gas chromatography-tandem mass spectrometry with sex- and puberty-specific reference intervals. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;183:116-124.
5. Regber S, Dahlgren J, Janson S. Neglected children with severe obesity have a right to health: Is foster home an alternative?-A qualitative study. *Child Abuse Negl.* 2018;83:106-119.
6. Järholm K, Olbers T, Peltonen M, Marcus C, Dahlgren J, Flodmark CE, Henfridsson P, Gronowitz E, Karlsson J. Binge eating and other eating-related problems in adolescents undergoing gastric bypass: results from a Swedish nationwide study (AMOS). *Appetite.* 2018;127:349-355.
7. Dasgupta I, Keane D, Lindley E, Shaheen I, Tyerman K, Schaefer F, Wuhl E, Muller MJ, Bony-Westphal A, Fors H, Dahlgren J, Chamney P, Wabel P, Moissl U. Validating the use of bioimpedance spectroscopy for assessment of fluid status in children. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:1601-1607.
8. Boustedt K, Roswall J, Twetman S, Dahlgren J. Influence of mode of delivery, family and nursing determinants on early childhood caries development: a prospective cohort study. *Acta Odontol Scand.* 2018;76:595-9.
9. Lindholm A, Bergman S, Alm B, Tangen GA, Dahlgren J, Roswall J. Infant body mass index growth patterns predicted overweight at five years, waist-to-height ratio did not add to this predictivity. *Acta Paediatr.* 2018, Sep 7.
10. Lind A, Dahlgren J, Raffa L, Allvin K, Ghazi Mroue D, Andersson Grönlund M. Visual Function and Fundus Morphology in Relation to Growth and Cardiovascular Status in 10-Year-Old Moderate-to-Late Preterm Children. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:121-30.
11. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Marild S, Dahlgren J, Magnusson P, Swolin-Eide D. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin. *Acta Paediatr.* 2018, Aug 2.
12. Kjellberg E, Roswall J, Bergman S, Almquist-Tangen G, Alm B, Dahlgren J. Longitudinal birth cohort study found that a significant proportion of children had abnormal metabolic profiles and insulin resistance at 6 years of age. *Acta Paediatr.* 2018, Oct 17.
13. Decker R, Albertsson-Wikland K, Kriström B, Halldin M, Gustafsson J, Nilsson NO, Dahlgren J. GH dose reduction maintains normal prepubertal height velocity after initial catch up growth in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018, Oct 18.
14. Lindholm A, Roswall J, Alm B, Almquist-Tangen G, Bremander A, Dahlgren J, Staland-Nyman C, Bergman S. Body mass index classification misses to identify children with an elevated waist-to-height

- ratio at 5 years of age. *Pediatr Res.* 2018, Sep 25.
15. Henfridsson P, Laurenius A, Wallengren O, Gronowitz E, Dahlgren J, Flodmark CE, Marcus C, Olbers T, Ellegard L. Five-year changes in dietary intake and body composition in adolescents with severe obesity undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2018, Oct 18. pii: S1550-7289(18)30330-7.
 16. Almquist-Tangen G, Bergman S, Dahlgren J, Lindholm A, Roswall J, Alm B. Consuming milk cereal drinks at one year of age was associated with a twofold risk of being overweight at the age of five. *Acta Paediatr.* 2018; Dec 3.
 17. Kvernebo-Sunnergren K*, Ankarberg-Lindgren C* (*equal first authors), Åkesson K, Andersson MX, Samuelsson L, Lovmar L, Dahlgren J. Hyperestrogenism affects adult height outcome in growth hormone treated boys with Silver-Russell syndrome. *Frontiers in Endocrinology* 2018;9:780.

Disputationer 2018

Andrea Merker: Auxological tools for following growth in extreme short stature and for evaluating growth promoting interventions.

Huvudhandledare Svante Norgren, KI. Bihandledare: Jovanna Dahlgren och Lars Hagenäs.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

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

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

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

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

Maria Dellenmark-Blom: Kognitiva förutsättningar hos barn med fetma – Implikationer för skolgång och behandling. Bihandledare: postdoc Kajsa Järholm, Lunds universitet och GU, och Med Dr Lovisa Sjögren, GU.

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

Bihandledare

Andrew Beamish: Adolescent bariatric surgery. Huvudhandledare Torsten Olbers.

Huvudman

Olov Ekwall
olov.ekwall@gu.se

Medarbetare

Martin Berglund
Stanley Cheuk
Judith Gudmundsdóttir
Andri Leó Lemarquis
Jenny Lingman-Framme
Susanne Lindgren
Vanja Lundberg
Christina Lundqvist
Solveig Óskarsdóttir
Esbjörn Telemo
Karolina Thörn

Finansiärer

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

Kliniska och experimentella studier av central toleransutveckling

Sammanfattning

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

De olika forskningsprojekten som drivs i gruppen har som gemensam nämnare att skapa ny kunskap kring utvecklandet av den immunologiska toleransen som i slutänden kan möjliggöra utvecklandet av nya behandlingsmetoder som påverkar thymus funktion. I de olika projekten studerar vi växelvis toleransutvecklingen i människor, cellsystem och djurmodeller.

Några aktuella projekt

- Thymektomi. Vid operationer av vissa medfödda hjärtfel tas thymus bort i samband med operationen. I en långtidsuppföljning av patienter där thymus opererats bort i nyföddhetsperioden undersöker vi förekomsten av sjukdomar relaterade till immunsystemet samt immunsystemets funktion kliniskt, experimentellt och epidemiologiskt.
- 22q11-deletionssyndromet. Patienter med 22q11-deletionssyndromet har i varierande omfattning liten thymus, låga antal T-lymfocyter, infektionskänslighet och autoimmunitet. Den underliggande thymusdysfunktionen är otillräckligt känd. Genom patientstudier och experimentella studier av thymusvävnad från patienter med 22q11-deletionssyndrom undersöker vi detta.
- Thymusexosomer. Exosomer är små cellbubblor som kan fungera som budbärare mellan olika celler. Vi har isolerat och beskrivit exosomer i human thymusvävnad och går nu vidare med studier av human thymusvävnad, cellodlingar och försöksdjur för att undersöka om dessa exosomer kan användas för att inducera antigenspecifik immunologisk tolerans som möjlig behandling vid autoimmuna sjukdomar.
- Post-translationella förändringar. Vid flera autoimmuna sjukdomar förekommer antikroppar och t-cellsreaktivitet mot proteiner med sk. post-translationella modifieringar. Det mest studerade exemplet är förekomsten av immunreaktivitet mot citrullinerade peptider vid reumatoid artrit. Det är okänt huruvida tolerans mot dessa post-translationella

modifieringar utvecklas i thymus och i det aktuella projektet studerar vi detta i human thymus.

- 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.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Lloyd KA, Wigerblad G, Sahlström P, Garimella MG, Chemin K, Steen J, Titcombe PJ, Zhou D, Ossipova E, Lundqvist C, Ekwall O, Rönnelid J, Mueller DL, Karlsson MCI, Kaplan MJ, Skriner K, Klareskog L, Wermeling F, Malmström V and Grönwall C. Differential ACPA binding to nuclear antigens reveals an PAD4-independent pathway and a distinct subset of autoantibodies. *Frontiers in Immunology*, 2018, Dec 07, doi: 10.3389/fimmu.2018.03033
2. Lundqvist C, Camponeschi A, Visentini M, Telemo E, Ekwall O and Mårtensson IL. Switched CD21-/low B cells with an antigen-presenting phenotype in the infant thymus. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Nov 30. pii: S0091-6749(18)31721-4.
3. Karin E Lundin, Qing Wang; Abdulrahman Hamasy, Per Marits, Mehmet Uzunel, Valtteri Wirta, Ann-Charlotte Wikström, Anders Fasth, Olov Ekwall, Edvard CI Smith. Eleven percent intact PGM3 in a severely immunodeficient patient with a novel splice-site mutation, a case report, *BMC Pediatrics*, 2018 Aug 29;18(1):285.
4. Wilhelmson AS, Lantero Rodriguez M, Svedlund Eriksson E, Johansson I, Fogelstrand P, Stubelius A, Lindgren S, Fagman JB, Hansson GK, Carlsten H, Karlsson MCI, Ekwall O, Tivesten Å. Testosterone Protects Against Atherosclerosis in Male Mice by Targeting Thymic Epithelial Cells-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Jul;38(7):1519-1527.
5. Gudmundsdóttir J, Söderling J, Berggren H, Óskarsdóttir S, Neovius M, Stephansson O, Ekwall O. Long term clinical effects of early thymectomy: associations with autoimmune diseases, cancer, infections and atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jun;141(6):2294-2297.
6. Eriksson D, Bianchi M, Landegren N, Dalin F, Skov J, Hultin-Rosenberg L, Mathioudaki A, Nordin J, Hallgren Å, Andersson G, Tandregren K, Rantapää Dahlqvist S, Söderkvist P, Rönnblom L, Hulting AL, Wahlberg J, Dahlqvist P, Ekwall O, et al. Common genetic variation in the autoimmune regulator (AIRE) locus is associated with autoimmune Addison's disease in Sweden. *Sci Rep*. 2018 May 30;8(1):8395.
7. Sævik ÅB, Åkerman AK, Grønning K, Neramo I, Valland SF, Finnes TE, Isaksson M, Dahlqvist P, Bergthorsdóttir R, Ekwall O, et al. Clues for early detection of autoimmune Addison's disease - myths and realities. *J Intern Med*. 2018 Feb;283(2):190-199.
8. Raposo B, Merky P, Lundqvist C, Yamada H, Urbonaviciute V, Niaudet C, Viljanen J, Kihlberg J, Kewski B, Ekwall O, Holmdahl R, Bäcklund J. T cells specific for post-translational modifications escape intrathymic tolerance induction. *Nat Commun*. 2018 Jan 24;9(1):353.
9. Daniel Eriksson, Frida Dalin, Gabriel Nordling Eriksson, Nils Landegren, Matteo Bianchi, Åsa Hallgren, Per Dahlqvist, Jeanette Wahlberg, Olov Ekwall, et al. Cytokine autoantibody screening in the Swedish Addison register identifies patients with undiagnosed APS1. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018 Jan 1;103(1):179-186.

Pågående doktorandprojekt

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

Christina Lundqvist. The roles of thymic exosomes in central tolerance development and immune dysregulation. Huvudhandledare: Olov Ekwall, Biträdande handledare: Esbjörn Telemo och Martin Berglund.

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

Huvudman

Anders Fasth
anders.fasth@gu.se

Medarbetare

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

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

Sammanfattning

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

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

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

Syftet är att förhindra funktionsnedsättning, annan skada och ge barnen möjlighet att som vuxna delta fullt i samhället. Epidemiologisk forskning ger för barn med JIA kunskap om frekvens, klinik, prediktiva faktorer, prognos, vårdbehov samt resultat av intervention. En svensk och en nordisk populationsbaserad kohort som bägge är följda under 18 år ger möjlighet till forskning om prognos, prognosmarkörer, klassificering, komplikationer som överdödlighet i hjärtkärlsjukdom och diabetes. För en svensk populationsbaserad studie har 17-årsuppföljningen visat att enbart 40% var i remission och personerna hade lägre livskvalitet än genomsnittet. Den nordiska kohorten har under åren resulterat i flera publikationer och avhandlingar. Under det gångna året har insamling av data skett för 18-årsuppföljningen som del i ett doktorandprojekt utgående från Aarhus och analys av data har skett under 2018 med avhandling i maj 2019. Denna uppföljning visar att ungefär hälften av personerna som insjuknat i JIA är i remission efter 18 år, men att detta är inte alltid samma personer som var i remission 8 år efter insjuknandet. Likaså finner vi att en stor andel av de med fortsatt aktiv sjukdom har förlorat kontakten med sjukvården i samband med övergången till vuxenvården. Käkleden är särskilt drabbad där 60% har engagemang av

leden i vuxen ålder med t.ex. minskad gapförmåga och skador i leden. Ett svenskt doktorandprojekt (M.E) handlar om psoriasisartrit hos barn och ungdomar. Vidare ingår ytterligare tre doktorandprojekt: ett norskt om smärta och fatigue och dessa symptoms prognostiska värde, ett annat om inflammatorisk ögonsjukdom som komplikation till JIA och ett finskt om bl.a comorbiditet i andra autoimmuna sjukdomar.

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

Patienter med autoinflammatoriska sjukdomar är en förhållandevis ny grupp som studeras. Förutom basala mekanismer vid inflammation studeras klinik och epidemiologi för familjär medelhavsfeber och PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis), en viktig differentialdiagnos när förskolebarn söker med hög feber och tecken till kraftigt inflammatoriskt påslag. PFAPA studeras särskilt för att söka förstå patogenes, epidemiologi och sociala konsekvenser för familjen. En ny doktorand (K.R) är inkluderad i denna del.

Se också Stefan Bergs rapport om autoinflammatoriska sjukdomar.

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

För de primära immundefekterna sker fortsatt kartläggning av genetik, etiologi och patogenes, samt resultat och prognos vid allogen hematopoietisk stamcellstransplantation. En forskning som har gett/ger oväntad insikt om immunsystemets normala funktion med tillämpningar inom de stora folksjukdomars etiologi och ny farmakologisk terapi. Genterapi vid osteopetros kombinerar avancerad basal forskning med långsiktig planering för klinisk tillämpning, inte bara för denna lilla grupp, men också för större patientgrupper. Genterapi för osteopetros har under året tagit ett viktigt steg framåt i och med att ett stort amerikanskt företag gått i projektet och under 2019 planeras för de första prekliniska studierna i samarbete med Ulm, Tyskland och Costa Rica.

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

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

Summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Fernandes JF, Nichele S, Daudt LE, Tavares RB, Seber A, Kerbauy FR, Koliski A, Loth G, Vieira AK, Darrigo-Junior LG, Rocha V, Gomes AA, Colturato V, Mantovani LF, Ribeiro AF, Ribeiro LL, Kuwahara C, Rodrigues ALM, Zecchin VG, Costa-Carvalho BT, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Fasth A, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells for Primary Immunodeficiencies in Brazil: Challenges in Treating Rare Diseases in Developing Countries. *J Clin Immunol.* 2018;38:917-926.

2. Lundin KE, Wang Q, Hamasy A, Marits P, Uzunel M, Wirta V, Wikström AC, Fasth A, Ekwall O, Smith CIE. Eleven percent intact PGM3 in a severely immunodeficient patient with a novel splice-site mutation, a case report. *BMC Pediatr.* 2018;18:285.
3. Arnstad ED, Rypdal V, Peltoniemi S, Herlin T, Berntson L, Fasth A, et al; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Early self-reported pain in juvenile idiopathic arthritis (JIA) is related to long-term outcomes. Results from the Nordic JIA cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Jul 28.
4. Tesi B, Rascon J, Chiang SCC, Burnyte B, Löfstedt A, Fasth A, et al. A RAB27A 5' untranslated region structural variant associated with late-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis and normal pigmentation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:317-321.e8.
5. Rypdal V, Arnstad ED, Aalto K, Berntson L, Ekelund M, Fasth A, et al; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). Predicting unfavorable long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis: results from the Nordic cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:91.
6. Gudmundsdóttir J, Söderling J, Berggren H, Óskarsdóttir S, Neovius M, Stephansson O, Ekwall O. Using scenario-based training to promote information literacy among on-call consultant pediatricians. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jun;141(6):2294-2297.e8.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Karin Rydenman (Bihandledare Per Wekell, Stefan Berg)

Bihandledare

Maria Ekelund (Huvudhandledare LB)

Jenny Lingman-Framme (Huvudhandledare Olov Ekwall)

Elke Schubert Hjalmarsson (Huvudhandledare Mari Lundgren)

Doktorander i det nordiska projektet

Mia Bonde Glerup, Aarhus universitet, Aarhus

Ellen Dalen Arnstad, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim

Veronika Gjertsen Rypdal, Norges arktiske universitet, Tromsø

Suvi Peltoniemi, Helsingfors universitet, Helsingfors.

Huvudman

Gun Forsander
gun.forsander@vgregion.se

Medarbetare

Annelie Carlsson
Åke Lernmark
Johnny Ludvigsson
Claude Marcus
Andrew Hattersley
Mette Bøgelund
Olle Korsgren
Oskar Skoog
Johan Wersäll
Sven-Erik Ricksten
Ragnar Hanås
Frida Dangardt
Frida Sundberg
Anna Svedlund
Daniel Novak
Eva Kristersen
Per Magnusson
Diana Eide Swolin
Henrik Zetterberg
Daniel Malmodin
Anders Pedersen
Göran Karlsson

Finansiärer

Barndiabetesfonden
Diabetesfonden
Inger Hultman med fleras
fond
Svenska diabetesstiftelsen
Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus
Forskningsfond

I. Bättre Diabetes Diagnos (BDD)

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

Sammanfattning

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

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

Sedan 2011 är det klinisk rutin på nationell nivå tack vare BDD-projektet att testa HLA och vissa antikroppar medan den mer avancerade provanalysen fortfarande görs inom studien. Inom ramen för BDD har vi nu publicerat mer än 30 artiklar i välrenommerade, peer-reviewed granskade internationella tidskrifter. Vi har ett aktivt, pågående samarbete med prof A Hattersley, Exeter, UK för klassificering av ovanliga typer av monogen diabetes samt neonatal diabetes. Idag är mer än 7000 patienter inkluderade, vi har en stor biobank och en longitudinell uppföljning som ger oss möjlighet att studera heterogeniteten i diabetespopulationen även vad gäller långtidskomplikationer.

II. Cellförlust vid diabetesdebut, Cell-Diab

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

III. AIDIT

Syftet med studien som vi kallar AIDIT, Azithromycin Insulin Diet Intervention Trial (AIDIT: EUDRA CTNumber 2018-002191-41) är att undersöka om behandling enligt AIDIT-protokollet i tillägg till optimerad insulinbehandling bevarar insulinsekretionsförmågan hos barn som nyligen fått typ 1 diabetes genom att minimera infektion och inflammation i betacellerna samt skapa betacellsvila för att ge möjlighet till uppbromsning av sjukdomsförloppet, Metod: I studien inkluderas upp till 60 barn, (6,00-15,99 år) som fått diagnosen typ 1 diabetes för högst tio dagar sedan. Alla barn som deltar kommer att få bästa tillgängliga insulinbehandling enligt internationella och nationella riktlinjer med stöd av insulinpump och kontinuerlig glukosmätning (CGM) från diagnosen. Hälften av barnen kommer att randomiseras till att få tilläggsbehandling enligt AIDIT-protokollet. Insulinsekretionsförmågan kommer sedan att efter 12 månader jämföras med kontrollgruppen, dvs de som fått vanlig insulinbehandling med pump- och CGM stöd. Utvärdering sker med så kallad Mixed Meal Tolerance Test (MMTT) för att mäta kvarvarande egen insulinproduktion samt med flera andra parametrar för att undersöka behandling enligt AIDIT-protokollets skyddande effekt på betacellsfunktionen. Längre tids uppföljning är planerad.

Betydelse: Studien kommer att bidra med viktig kunskap om hur diabetessjukdomen uppstår och utvecklas och är ett samarbete mellan forskare vid Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet och Uppsala Universitet och genomförs vid Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus / Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Om den nya behandlingen visar sig vara framgångsrik kommer det leda till stora förändringar i synen på hur typ 1 diabetes både kan förebyggas och behandlas.

IV. Diabetes Ketoacidosis, DKA

Denna nationella och regionala studie som är ett doktorandprojekt (Johan Wersäll) med Ragnar Hanås som huvudhandledare och jag som bihandledare syftar till att fånga olika delar av DKA-problematiken. En nationell incidensstudie är genomförd och data bearbetas. Påverkan på hjärnans funktion efter DKA kommer studeras genom kort-och långtidsuppföljning av bl a hjärnskademarkörer och kognitiva funktioner. Studien förväntas kunna vara av stor betydelse för DKA-behandling i framtiden.

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

Denna studie har gjorts i samarbete med docent Diana Swolin Eide m fl. Syftet var att undersöka om unga individer med diabetes typ 1 har en lägre bentäthet än friska kontroller. Det är väl känt att diabetessjukdomen ger en starkt ökad risk för mikro- och makroangiopati. Ett hittills tämligen outforskat område är hur diabetessjukdomen påverkar bentäthet och skelettutveckling under ungdomsåren.

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

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

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

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

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

Vi har kunnat visa att 1D 1H NMR spektroskopi av insulin, kombinerat med minimal pre-analytisk 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.

Studien presenteras på det internationella mötet ATTD, Berlin feb-19 och artikel är accepterad för publikation (Malmodin D, Pedersen A, Karlsson G B, Forsander G. NMR Spectroscopic Analysis to Evaluate the Quality of Insulin: Concentration, Variability and Excipient Content, in press Jan 2019, Journal of Diabetes Science and Technology).

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Hartvigsson, T, Munthe, C & Forsander, G, 'Error trawling and fringe decision competence: Ethical hazards in monitoring and addressing patient decision capacity in clinical practice', *Clinical Ethics.*, 13:3, s. 126-136, 2018
2. Sundberg, F & Forsander, G, 'Continuous Glucose Monitoring in Healthy Children Aged 2-8 Years.', *Diabetes technology & therapeutics.*, 20:2, s. 113-116, 2018
3. Forsander G. Legislation can help children to receive the support they need to manage chronic health conditions like type 1 diabetes at school. *Acta Paediatr.* 2018;107(3):380-1. Epub 2018/01/10.
4. Forsander G, Stallknecht S, Samuelsson U, Marcus C, Bogelund M. Preferences for treatment among adolescents with Type 1 diabetes: a national study using a discrete choice experiment model. *Diabet Med.* 2018;35(5):621-9.
5. Enander, R, Adolfsson, P, Bergdahl, T, Forsander, G, Ludvigsson, J, Hanås, R. 'Beta cell function after intensive subcutaneous insulin therapy or intravenous insulin infusion at onset of type 1 diabetes in children without ketoacidosis', *Pediatric Diabetes.*, 19:6, s. 1079-1085, 2018
6. Persson, M., Becker, C., Elding Larsson, H., Lernmark, Å, Forsander, G, Ivarsson, S. A., Ludvigsson, J., Samuelsson, U., Marcus, C., Carlsson, A., Larsson, H. Elding & Lernmark, A., 'The Better Diabetes Diagnosis (BDD) study – A review of a nationwide prospective cohort study in Sweden', *Diabetes Research and Clinical Practice.*, 140, s. 236-244, 2018
7. Pihoker, C., Forsander, G, Fantahun, B., Virmani, A., Corathers, S., Benitez-Aguirre, P., Fu, J. & Maahs, D. M., 'ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes', *Pediatr Diabetes.*, 19 Suppl 27, s. 84-104, 2018
8. Bratina, N., Forsander, G, Annan, F., Wysocki, T., Pierce, J., Calliari, L. E., Pacaud, D., Adolfsson, P, Dovc, K., Middlehurst, A., Goss, P., Goss, J., Janson, S. & Acerini, C. L., 'ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management and support of children and adolescents with type 1 diabetes in school', *Pediatric Diabetes.*, 19:Suppl 27, s. 287-301, 2018
9. Goss PW, Middlehurst A, Acerini CL, Anderson BJ, Bratina N, Brink S, Calliari L, Forsander G, Goss JL, Maahs D, Milosevic R, Pacaud D, Paterson MA, Pitman L, Rowley E, Wolfsdorf J. ISPAD Position Statement on Type 1 Diabetes in Schools. *Pediatric diabetes.* 2018;19(7):1338-41.
10. Cerqueiro Bybrant, M, Grahnquist, L, Örtqvist, E, Andersson, C, Forsander, G, Elding Larsson, H, Lernmark, Åke, Ludvigsson, Johnny, Marcus, Claude, Carlsson, Annelie, Ivarsson, Sten A., Bybrant, Mara Cerqueiro, Ortqvist, E, Lernmark, A & Larsson, H. E., 'Tissue transglutaminase autoantibodies in children with newly diagnosed type 1 diabetes are related to human leukocyte antigen but not to islet autoantibodies :: A Swedish nationwide prospective population-based cohort study', *Autoimmunity.*, 51:5, s. 221-227, 2018
11. Sand, P, Dellenmark-Blom, M, Forsander, G & Sparud Lundin, C, 'Family dynamics when a child becomes chronically ill: Impact of type 1 diabetes onset in children and adolescents', *Nordic Psychology.*, 70:2, s. 97-114, 2018

Huvudman

Sverker Hansson
sverker.hansson@gu.se

Medarbetare

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

Finansiärer

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

Strategier att förhindra framtida sjuklighet efter njurtransplantation och pyelonefrit i barndomen

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

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

I en multicenter-studie med spädbarn med förstagångs-UVI, där vi engagerat Sveriges alla barnkliniker, studeras aktuell epidemiologi och resistens samt följsamheten till nationella vårdriktlinjer. I ett samarbete med Universitetet i Lund kommer också genetiska förutsättningar för UVI-symtom och njurskada studeras i denna population. I en prospektiv studie har vi värderat möjligheten att med ultraljudsanalys av njursvullnad och biomarkörer påvisa pyelonefrit/njurskada. I ett MR- projekt studerar vi om invasiva metoder för njurskadediagnostik kan ersättas med MR (diffusionsteknik). Slutligen studeras njurtransplantation hos barn vad gäller transplantatfunktion, opportunistiska virusinfektioner samt långtidskomplikationer med fokus på kronisk rejektion och hjärt-kärlpåverkan.

Summary

Our research on renal damage in children is focused on pyelonephritis/UTI combining clinical and epidemiological studies on mechanisms, imaging, treatment and long-term consequences. We have provided scientific evidence for how to simplify guidelines for children with UTI. We have initiated and completed two multi-center studies on severe vesicoureteral reflux which have contributed to our knowledge concerning the significance and management of reflux. In a multicenter study with children 0-1 years of age with first-time UTI, engaging all pediatric departments in Sweden, we will explore epidemiology and resistance pattern in UTI and compliance to national guidelines. In collaboration with Lund's University we will study the genetic factors involved in UTI and UTI-related renal damage in this population. Other projects include ultrasonographic renal swelling and test of biomarkers to reveal pyelonephritis and renal damage. In a MR project the ability to replace invasive methods with MR (diffusion technique) for diagnosing renal damage is explored. Finally renal transplantation in children will be studied regarding graft function, opportunistic viral infections and longterm complications with focus on chronic rejection and cardiovascular health.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Lindahl JK, Friman V, Westphal Ladfors S, Hansson S, Andersson M, Jertborn M, Woxenius S. Long-term study showed that vaccination protected paediatric renal transplant recipients from life-threatening varicella zoster virus. *Acta Paediatr* 2018;107:2185-92.
2. Simrén Y, Valdimarsson S, Stokland E, Lagerstrand KM, Sixt R, Hansson S. Renal swelling indicates renal damage in infants with their first urinary tract infection, *Acta Paediatr* 2018;107:2004-10.
3. Swolin-Eide D, Hansson S, Magnusson P. A 3-year longitudinal study of skeletal effects and growth in children after kidney transplantation, *Pediatr Transplant* 2018 Jul 11:e13253
4. Selekmán RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, Pennesi M, Roussey-Kesler G, Hari P, Copp HL. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;142:e20180119.
5. Yang S, Chua ME, Bauer S, Wright A, Brandström P, Hoebeke P, Rittig S, De Gennaro M, Jackson E, Fonseca E, Nieuwhof-Leppink A, Austin P. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:2207-19.

Huvudman

Bill Hesselmar
bill.hesselmar@vgregion.se

Medarbetare

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

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

Sammanfattning av forskningsprojektet

Forskningsprojektets primära frågeställningar är att studera hur vardagsnära faktorer i barns livsmiljö påverkar utvecklandet av immunologisk tolerans så att barnen inte blir allergiska eller utvecklar allergisk sjukdom. Den andra primära frågeställningen är att undersöka hur och om vanliga astmaliknande besvär hos förskolebarn består av en eller flera undergrupper, så kallade feno- respektive endotyper. Båda dessa frågeställningar har specifikt studerats i våra tidigare och pågående epidemiologiska studier från Göteborg och Kiruna och frågan om tidig toleransutveckling har också varit en primära frågeställning i de olika ALLERGIFLORA-studierna.

Av de allergiskyddande vardagsnära faktorerna i barnens livsmiljö har vi funnit lägre risk för allergi och allergisk sjukdom hos barn med husdjur (Hesselmar 1999), med syskon (Åberg 1995), hos barn där man tidigt introducerat fisk i barnets kost (Hesselmar 2010), där föräldrarna överfört egna munbakterier till barnet genom att själva suga rent barnets napp innan den ges tillbaka till barnet (Hesselmar 2013) och i familjer där man handdiskar och använder en mer traditionell kosthållning (Hesselmar 2015).

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

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

Astma används som samlingsbegrepp för tillstånd med variabel bronk obstruktion där ”astmasjukdomen” sannolikt består av flera olika undergrupper. Att astma består av olika undergrupper är särskilt tydligt hos förskolebarn, där vi kunnat visa att persisterande astma med debut före tre års ålder är av annan genotyp och uppvisar annan fenotyp än om den debuterar efter tre års ålder (Hesselmar 2012). Det finns också kliniska observationer och studier som visar att obstruktiva besvär med debut under de första levnads-

åren är av minst två olika endotyper där den ena har inflammatorisk bakgrund (vanlig/äkta astma) medan den andra övergående typen (förkylningsastma) sannolikt är betingad strukturella orsaker i lungor och luftvägar hos det unga barnet. I ALLERGIFLORA-studien har vi med multivariata statistiska metoder och ROC-kurvor kunnat definiera ett index (Wheeze Asthma Index) som i ALLERGIFLORA-studien med hög säkerhet redan under de första två levnadsåren identifierar vanlig/äkta astma respektive förkylningsastma. Validiteten av indexet kommer i samarbete med Dr. Anna Sandin att testas i NICE-studien.

Beskrivning av de enskilda studierna

Förekomsten av astma och allergi bland skolbarn i Sverige och Polen

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

FLORA-studierna

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

NICE-studien

NICE-studien är en födelsekohort i norra Sverige, där rekrytering påbörjades 2015. Studien, som leds av Dr Anna Sandin, skall inkludera 800 barn där kontroller planeras vid 4 månader, ett år och fyra år. För att kunna göra ytterligare studier av endo- och fenotyper av småbarnsastma, och för att kunna testa ovan beskrivna Wheeze Asthma Index på en större kohort förskolebarn, görs lungfunktionsmätningar vid 4 och 12 månaders ålder och blodprov tas vid 12 månaders ålder.

Normalvärde cellulär immunitet

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

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Barman, M, Murray, F., Bernardi, A I, Broberg, K., Bölte, S., Hesselmar, B, et al. Nutritional impact on Immunological maturation during Childhood in relation to the Environment (NICE): A prospective birth cohort in northern Sweden, *BMJ Open.*, 8:10, 2018.

2. Hesselmar, B, Hicke-Roberts, A, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion., PloS one., 13:12, 2018

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Bihandledare

Annika Ljung, Bondgårdsflorastudien. Prof. Ia Adlerbefth huvudhandledare.

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

Huvudman

Anders Lindblad
anders.lindblad@vgregion.se

Medarbetare

Per M Gustafsson
Paul D Robinson

Finansiärer

FoU Västra Götaland

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

Sammanfattning

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

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

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

Huvudman

Staffan Mårild
staffan.marild@gu.se

Medarbetare

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

Finansiärer

Forte
FoU Västra Götaland
Majblommans forsknings-
bidrag

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

Sammanfattning

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

II. Idefics och I-Family

Sammanfattning

IDEFICS är en EU-finansierad studie som startade 2006 och som genomförts i 8 europeiska länder. I studien har totalt 16000 2-9 år gamla barn inkluderats. Göteborgs Universitet, med Staffan Mårild som ansvarig, har varit ett av de 8 studie-orterna; cirka 1800 barn i Partille, Alingsås och Mölndal har rekryterats här. Syftet med studien har varit att göra en detaljerad kartläggning av medicinska förhållanden, av kost, fysisk aktivitet, levnadsvanor och social situation och använda dessa data för att förklara hur barns BMI utvecklas. Studien har två strategiska mål: 1. Att förstå samspelet mellan sådant som hindrar respektive främjar hälsosamma livsmedelsval, fysisk aktivitet eller sömn. 2. Att utveckla och sprida strategier vars syfte är att åstadkomma förändringar som främjar hälsosamma levnadsvanor hos europeiska konsumenter, särskilt tonåringar och deras föräldrar, detta i form av en standardiserad intervention.

Efter kartläggningen genomfördes en intervention i halva IDEFICS-kohorten, den andra halvan fick fungera som kontroll. Denna intervention under 2007- 2009 riktades till hela kommuner och skedde i samverkan med kommunledningar, deras hälso-arbetare och framför allt i skolorna. Den visade att barn som hade fetma-övervikt 2007 hade ett signifikant reducerat BMI 2009.

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

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

III Göstha studien

I denna studie ingår 513 ungdomar i åldern 18-20 år som genomgick en hälsoundersökning på de skolor de då tillhörde. BMI, blodtryck midjemått samt blodprover på dessa ungdomar har kartlagt och sammaställts i ett index för metabol påverkan, en kontinuerlig variabel som visar hur mycket de har tecken på metabolt syndrom. Tillväxtdata från födelsen till vuxen ålder har också samlats in. Studien har analyserat en rad tänkbara prediktorer i denna tidiga tillväxt till metabol påverkan mätt enligt det metabola index vi arbetat med. Analysen visar att BMI vid tio års ålder är en oberoende prediktor för den metabola situationen vid 18-20 år. Under 2019 kommer denna studie att publiceras.

IV barns födelsevikt i förhållande till olika mödrafaktorer

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Bramsved R, Regber S, Novak D, Mehlig K, Lissner L, Marild S. Parental education and family income affect birthweight, early longitudinal growth and body mass index development differently. *Acta Paediatr.* 2018;107(11):1946-52.
2. Forsell C, Gronowitz E, Larsson Y, Kjellberg BM, Friberg P, Marild S. Four-year outcome of randomly assigned lifestyle treatments in primary care of children with obesity. *Acta Paediatr.* Epub 2018/09/20.
3. Iguacel I, Michels N, Ahrens W, Bammann K, Eiben G, Fernandez-Alvira JM, Marild S, Molnar D, Reisch L, Russo P, Tornaritis M, Veidebaum T, Wolters M, Moreno LA, Bornhorst C, consortium I. Prospective associations between socioeconomically disadvantaged groups and metabolic syndrome risk in European children. Results from the IDEFICS study. *Int J Cardiol.* 2018;272:333-40.
4. Marild S. Tackling parents' misperceptions about their children's weight issues needs careful handling. *Acta Paediatr.* 2018;107(6):919-20.
5. Michels N, Matthys D, Thumann B, Marild S, De Henauw S. Children's stress-related reports and stress biomarkers interact in their association with metabolic syndrome risk. *Stress Health.* 2018;34(4):523-33.

6. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Marild S, Dahlgren J, Magnusson P, Swolin-Eide D. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin. *Acta Paediatr.* Epub 2018/08/03.

Doktorander

Bihandledare

Rebecka Bramsved

Huvudman

Robert Saalman
robert.saalman@vgregion.se

Medarbetare

Timo Käppi
Marianne Malmquist
Vignir Sigurdsson
Rikard Arkel
Gita Gale
Carola Kullberg-Lindh

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Professor Lars-
Erik Gelins Minnesfond
Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus
Forskningsfond
FoU Västra Götaland

Sammanfattning

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

1. Studie av immunregulatoriska tillstånd hos levertransplanterade barn

Barn som levertransplanterats har en ökad risk att utveckla olika immunregulatoriska tillstånd så som olika former av födoämnesallergi, autoimmun hepatit och inflammatorisk tarmsjukdom.

I vår kohort av levertransplanterade barn studerar vi förekomsten av immunregulatoriska tillstånd och den bakomliggande felregleringen av immunsystemet. Patienterna följs longitudinellt och analys utförs av patienternas immunreaktivitet med FACS, cytokinmönster och kvantifiering av antikroppar mot födoämnen och autoantigen. Den laborativa delen i studien sker i samarbete med Prof. Agnes Wold och Prof. Christine Wennerås, Institut. för biomedicin, Sahlgrenska akademien. Barngastroenterolog Timo Käppi är doktorand i projektet och medverkar främst i dess kliniska del.

2. Eosinofil esofagit och andra eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen hos barn

Barn som levertransplanterats löper en ökad risk att insjukna i eosinofil esofagit och andra eosinofila tillstånd i mag-tarmkanalen, t.ex. allergisk enterokolit. Eosinofil esofagit har beskrivits relativt nyligen hos barn. Bakomliggande orsaker till sjukdomen är ofullständigt kända. Vi avser att undersöka de bakomliggande immunologiska mekanismerna med fokus på eosinofilens roll/karakteristika i relation till den kliniska bilden. Den kliniska delen av projektet sker i samarbete Barn- och ungdomsmedicinska kliniken vid NÄL (ansvarig NÄL: Överläkare Rikard Arkel). Den laborativa delen av studien genomförs i samarbete med Prof. Christine Wennerås forskningsgrupp. Barngastroenterolog Timo Käppi är doktorand i projektet.

3. Studier av sjukdomsbild relaterad till immunologiska och mikrobiella mekanismer vid inflammatorisk tarmsjukdom

a) Bentäthetsutveckling hos unga vuxna med pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom.

Barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) löper en ökad risk för störd benmineralisering. Detta projekt är fortsättningen på en longitudinell kohortstudie i vilken vi följt barn och ungdomar som insjuknat med IBD under barn- och ungdomsåren under cirka 8 år. Vi har nu undersökt denna kohort en tredje gång under tidig vuxenålder med DEXA (Dual-energy X-ray absorbtio-metry), pQCT (peripheral quantitative computed tomografi) och HR-pQCT (High resolution pQCT). ST-barnläkare Vignir Sigurdsson är doktorand i projektet.

b) Orofacial granulomatos - ett tillstånd med stark association till Crohns sjukdom.

Vi studerar en distinkt inflammatorisk entitet i munslemhinnan, ”orofacial granulomatos” (OFG), i syfte att studera bakomliggande immunmekanismer. Detta tillstånd karakteriseras av svullna läppar och orala lesioner så som ”kullerstensfenomen” i munslemhinnan. Tillståndet kan uppträda enskilt men är också starkt associerat med pediatrik Crohn-sjukdom. Biopsier från mun- och tarmslemhinna analyseras immunhistokemiskt och blodprover analyseras avseende cytokiner och autoantikroppar. Projektet genomförs i samarbete med Prof. Bengt Hasséus Kliniken för oral medicin, Odontologen och Med dr., tandläkare Gita Gale, som tidigare disputerat inom projektet.

Ett intressant fynd är att barn med Crohns sjukdom och samsjuklighet i OFG har visat sig utveckla en särskild Crohn-fenotyp som vid debut karakteriseras av en svårare sjukdomsbild med utbredd granulomatös inflammation i mag- tarmkanalen. I samarbete med barn gastroenterolog i Stockholm, Petter Malmberg, studerar vi nu sjukdoms- utvecklingen över tid hos barn med Crohns sjukdom och samsjuklighet i OFG. Detta är en del i barn gastroenterolog Marianne Malmquist doktorandprojekt.

c) Tarm- och munfloras sammansättning och dess relation till immunreaktivitet vid inflammatorisk tarm-sjukdom.

Bakteriefloras sammansättning i munhåla, tunntarm och tjocktarm jämförs mellan barn med nydebuterad inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) och barn med liknande symptom, men utan makroskopiska och mikroskopiska avvikelser vid endoskopi av mag-tarmkanalen. Barn med misstanke om IBD inkluderas i studien. Bakteriefloras sammansättning och blodlymfocyternas aktiveringsgrad och andra markörer analyseras med FACS. Dessa data relateras till klinisk sjukdomsbild inkluderande inflammationsgrad/utbredning i mag-tarmkanalen. Analys av tarmflora och immunreaktivitet sker i samarbete med Prof. Agnes Wolds forskargrupp. Barn gastroenterolog Marianne Malmquist är doktorand i projektet.

Summary

The overall aim of our research is to study disease mechanisms of gut inflammation disorders. Specific aims: 1) Organ transplantation: Transplant-acquired food allergy such as eosinophilic esophagitis and the mechanisms behind the development of allergy/ immunological tolerance. 2) Pediatric inflammatory bowel disease (IBD); a) bone mineralization development from childhood into young adulthood. b) the association between Crohn's disease and orofacial granulomatosis. c) role of the gut flora and the interaction with the immune system in pediatric IBD.

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R, Wennergren G, Wold AE. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. PLoS One. 2018; 13(12):e0208472.

Pågående doktorandprojekt som huvudhandledare

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

Timo Käppi. Immunregleringssjukdomar hos organtransplanterade barn med fokus på eosinofil esofagitis.

Biträdande handledare

Prof. Christine Wennerås, Inst. för biomedicin, GU.

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

Huvudman

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

Medarbetare

Göran Andersson
Jovanna Dahlgren
Anders Elfvin
Gun Forsander
Evelina Granlund
Tove Hallböök
Gunnel Hellgren
Sverker Hansson
Eva Kristiansen
Lena Lehto
Amanda Magnusson
Per Magnusson
Daniel Novak
Carin Skogastierna
Anna Svedlund
Göran Wennergren
Kerstin Albertsson-
Wikland

Finansiärer

ALF
Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus
Forskningsfond
Göteborgs Läkareällskap

Studier av tillväxt och skelettutveckling under barndomen

Sammanfattning

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

I. Kronisk njurinsufficiens och benhälsa hos barn och ungdomar

Barn med kronisk njurinsufficiens löper risk att utveckla skelettförändringar med risk för benskörhet och försämrad tillväxt. Idag saknas erfarenhet i Sverige hur dessa barn mår i sitt skelett samt att det saknas kunskap om de barn som njurtransplanterats. Vi undersöker bentäthet och tillväxt samt benmarkörer och följt barn och ungdomar prospektivt under 3 år efter njurtransplantation. Vi har just publicerat positiva resultat för gruppen som helhet att bentätheten ökar liksom tillväxten.

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

II. Studie av benmassan och FTO-genen hos patienter med Anorexia nervosa (AN) under intensiv viktuppgångsbehandling

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

Olika alleler av FTO-genen undersöks för att se om det kan prediktera vilka som går upp mest i vikt under behandlingen. Doktorandprojekt för Anna Svedlund.

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

III. Effekter av ketogen kost på tillväxt och bentäthet

Barn och ungdomar med svår epilepsi behandlas med ketogen kost eller modifierad ketogen kost för att minska frekvensen av anfall men dess effekt på tillväxt och på benmassan är ännu inte studerat. Större samarbete mellan barnendokrinologen och barnneurologen har pågått under året och två abstracts har nu presenterats på internationell barnendokrin kongress, ESPE, se nedan. Doktorandprojekt för Anna Svedlund.

IV. Tvärsnittsstudie av unga kvinnor med typ-1 diabetes avseende benmassan och kroppssammansättning

Unga kvinnor med typ 1 diabetes sedan minst 10 år och en ålders och könsmatchad kontrollgrupp undersöks avseende bentäthet med DXA och med pQCT som ger mer information kring corticalt och trabeculärt ben. Alla patienter har inkluderats, mätts och data håller på att bearbetas. Preliminära data tyder på att patienter med typ 1 diabetes har ett påverkat skelett redan tidigt i livet. Nya studier planeras inom området med internationella kontakter.

V. Effekter av vibrationsbehandling på skelett och muskler hos barn och ungdomar med fetma

Prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie med överviktiga barn i åldern 8-16 år som genomgår helkroppsvibrationssträning under 12 veckor. Vibrationssträningen sker 3 ggr/vecka. 50 barn (varav 25 kontroller, ålders- och könsmatchade) med jämn könsfördelning inkluderas från Obesitasmottagningen, DSBUS. Undersökningar sker vid studiestart v 1 samt vid studieslut v 12. Blodprover: total OC, uOC, cOC, adiponektin, leptin, HOMA-index, sclerostin, glukos, HbA1C, blodfetter (total kolesterol, HDL, LDL, triglycerider), ALP, β CTX, TRACP5b. Antropometrimätningar görs: vikt, längd, BMI, omfångsmätningar. Häl-DXL mätning görs. Studien har publicerats i år.

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

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

VII. Nya internationella guidelines för hur barn ska mätas med DXA

En revidering av ISCD 2013 guidelines för hur och var man ska mäta barn med DXA pågår i ett större internationellt samarbete pågår som leds av NIH, där jag deltar med målet att 2019 publicera nya internationella guidelines.

English Summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Swolin-Eide D, Hansson S, Magnusson P. A 3-year longitudinal study of skeletal effects and growth in children after kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018:e13253. Epub 2018/07/12.
2. Swolin-Eide D, Andersson B, Hellgren G, Magnusson P, Albertsson-Wikland K. Variation of bone acquisition during growth hormone treatment in children can be explained by proteomic biomarkers, bone formation markers, body composition and nutritional factors. *Bone*. 2018;116:144-53.
3. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Marild S, Dahlgren J, Magnusson P, Swolin-Eide D. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin. *Acta Paediatr*. 2018. Epub 2018/08/03.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Biträdande handledare

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

Huvudman

Göran Wennergren
goran.wennergren@pediat.gu.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götaland
Stiftelsen Astma- &
Allergiförbundets
Forskningsfond

Astma och allergi hos Västra Götalands barn, friskfaktorer och riskfaktorer

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

I. Astma och allergi hos Västra Götalands Barn

I denna studie följer vi 4000 barn från första levnadsåret. De centrala frågeställningarna studien är att kartlägga aktuella frisk- och riskfaktorer för allergisk sjukdom hos barn samt de aktuella prevalenserna i olika åldrar. Under 2015 gjordes en 12-årsuppföljning av barnen. Viktiga fynd har varit att introduktion av fisk före 9 månader har minskat risken för astma, medan bredspektrumantibiotikum första levnadsveckan har ökat risken. För allergisk astma sågs dessa effekter fortfarande vid 12 års ålder (Strömberg Celind F, et al 2018 a). Högre utbildningsnivå hos föräldrarna var kopplat till bättre kontrollerad astma hos barnet (Strömberg Celind F, et al 2018 b). Även risken för allergisk rinit ökades av antibiotikabehandling första levnadsveckan, medan risken var lägre hos barn som växte upp på lantbruk med djur (Vasileiadou S, et al 2018). Effekten av antibiotikan kan tänkas medierad via störning av den tidiga tarmfloran och därmed negativ påverkan på immunsystemets mognad. Flera av våra resultat har således stämt överens med hygienhypotesen eller en modifierad hygienhypotes. Vi har nu startat ett nytt projekt ”15 år senare” för att kunna jämföra förekomst av astma och allergi bland barn födda år 2003 och 2018. Vi får i 2018-kohorten också möjlighet att analysera vilka diagnoser som ledde till antibiotikabehandling på neonatalavdelning första levnadsveckan. Föreligger samband mellan diagnos neonatalt och eventuell senare astma hos de tidigt antibiotika-behandlade? Vi kan på så sätt kritiskt pröva vårt fynd från 2003-kohorten att tidig antibiotikabehandling är riskfaktor för utveckling av astma.

II. Långtidsförlopp efter astmabesvär som liten

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

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

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

III. Plötslig spädbarnsdöd, SIDS

Vi studerar även epidemiologi och riskfaktorer för plötslig spädbarnsdöd (sudden infant death syndrome, SIDS). Trots den minskade incidensen efter introduktionen av de förebyggande råden är plötslig spädbarnsdöd en viktig dödsorsak bland spädbarn. Svenska spädbarnsföräldrar följer i stort de förebyggande råden men vinster kan göras om användande av magläge eller sidoläge minskas ytterligare (Strömberg Celind F, et al 2017). Doktoranden Freda Lennartsson har utvecklat ett utbildningsprogram för att förebygga sneda eller platta skallar, en önskad bieffekt när spädbarn sover på rygg (Lennartsson F et al 2015, Lennartsson F et al 2016).

IV. Samarbeten

Vi samarbetar med två andra VGR-baserade studier av astma och allergi: West Sweden Asthma Study, som leds av Bo Lundbäck och Jan Lötvall vid Krefting Research Centre, och Bill Hesselmar's Mölndal och Kiruna-studie. Viktiga resultat i dessa studier är att prevalensen av allergisk rinokonjunktivit har fortsatt att öka samt att pälsdjur hemma tidigt i livet minskar risken för allergi på ett dosberoende sätt.

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

Summary

I. Children of Western Sweden

In the birth cohort Children of Western Sweden, risk factors and protective factors for asthma and allergy are studied in more than 4,000 children. Important results are a reduced risk of asthma by the introduction of fish before 9 months, while treatment with broad-spectrum antibiotics in the first week of life increases the risk of asthma. Still at 12 years the effects of antibiotics in the first week are seen for asthma, especially allergic asthma.

II. Long-term outcome following early severe wheezing

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

III. Sudden infant death syndrome, SIDS

We also study epidemiology and risk factors for sudden infant death syndrome, SIDS. Despite the reduced incidence following introduction of preventive advice, SIDS is an important cause of death in infancy. Over all Swedish parents follow the preventive advice but further reduction of SIDS incidence could be achieved if the use of prone or side sleeping is reduced further (Strömberg Celind F, et al 2017). The PhD student Freda Lennartsson has developed an educational program to prevent plagiocephaly or brachycephaly, which can develop when the infant sleeps on its back (Lennartsson F, et al 2015, Lennartsson F, et al 2016).

IV. Network

We co-operate with two other VGR based studies on asthma and allergy: West Sweden Asthma Study, led by Bo Lundbäck and Jan Lötvall at the Krefting Research Centre, University of Gothenburg, and Bill Hesselmar's Mölndal and Kiruna study. Important results from these studies have been that the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis continues to increase, and that pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Vasileiadou S, Wennergren G, Strömberg Celind F, Åberg N, Pettersson R, Alm B, Goksör E. Eating fish and farm life reduce allergic rhinitis at the age of twelve. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29 (3): 283-9.
2. Strömberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, Alm B, Goksör E. Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age. *Acta Paediatr* 2018; 107 (10): 1798-1804.
3. Pasanen A, Karjalainen MK, Kummola L, Waage J, Bønnelykke K, Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Goksör E, Nuolivirta K, Chawes B, Vissing N, Bisgaard H, Jartti T, Wennergren G, Junntila I, Hallman M, Korppi M, Rämetsä M. NKG2D gene variation and susceptibility to viral bronchiolitis in childhood. *Pediatr Res* 2018; 84 (3): 451-7.
4. Tubic B, Zeijlon R, Wennergren G, Obermayer-Pietsch B, Mårild S, Dahlgren J, Magnusson P, Swolin-Eide D. Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin. *Acta Paediatr* 2018; 2018 Aug 2.
5. Strömberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, Alm B, Åberg N, Goksör E. Higher parental education was associated with better asthma control. *Acta Paediatr* 2018 Oct 10.
6. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R, Wennergren G, Wold AE. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS One* 2018 Dec 19; 13 (12): e0208472.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Freda Lennartsson. Prevention av lägesbetingad skallasymmetri: Riktlinjer för BVC-sjuksköterskor. Huvudhandledare: Göran Wennergren. Biträdande handledare: Per Nordin, Skaraborgsinstitutet, Skövde. Beth Maina Ahlberg, Skaraborgsinstitutet, Skövde och Institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet.

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

Biträdande handledare

Styliana Vasileiadou. Allergisk rinit hos barn, aktuell förekomst, risk- och friskfaktorer. Huvudhandledare:

Emma Goksör. Biträdande handledare: Göran Wennergren, Anders Bjerg, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm, Linda Ekerljung, Krefring Research Institute.

Anna Hicke-Roberts. Förekomsten av astma och allergi bland skolbarn i Mölndal och Kiruna: förändring över tid, geografiska skillnader och analys av riskfaktorer för allergiutveckling. Huvudhandledare: Bill Hesselmar. Biträdande handledare: Göran Wennergren.

Louise Steinhoff, Karolinska Institutet. Sudden Infant Death Syndrome and death scene investigation. Huvudhandledare: Eric Herlenius, Karolinska Institutet. Biträdande handledare: Petra Råsten Almqvist, Rättsmedicinalverket, Stockholm, Göran Wennergren, Bernt Alm, Per Möllborg.

Huvudman

Håkan Berggren
hakan.berggren@vgregion.se

Medarbetare

Arvid Otterlind
Jan Sunnegårdh
Mats Synnergren

Finansiärer

Hjärt-Lungfonden

I. Congenital heart surgery

Summary

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

II. Cerebral oxygenation

Summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Gudmundsdóttir, J, Söderling, J, Berggren, H, Oskarsdóttir, et al. Long term clinical effects of early thymectomy: associations with autoimmune diseases, cancer, infections and atopic diseases., *The Journal of allergy and clinical immunology.*, 141:6, s. 2294-2297.e8, 2018.
2. Olofsson, C, Kjellberg, Berggren, H, Söderberg, B, Sunnegårdh, J. Treatment of valvular aortic stenosis in children: a 20-year experience in a single institution, *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.*, 27:3, s. 410-416, 2018.

Huvudman

Malin Berghammer
malin.berghammer@gu.se

Medarbetare

Mikael Dellborg
Philip Moons
Pia Alsén
Bengt Johansson
Annika Bay
Eva Mattson

Finansiärer

Centrum för Personcentrerad
vård (GPCC), GU
Hjärt-Lung Fonden
Högskolan Väst

APPROACH-IS: Värdering av patientrapporterade utfallsmått hos vuxna med medfödda hjärtfel

För att få mer kunskap kring vuxna med medfödda hjärtfel och deras livssituation, samt hur de skattar sin hälsa och livskvalitet genomfördes studien ”Assessment of Patterns of Patient- Reported Outcomes in Adults with Congenital Heart disease – International Study” (APPROACH-IS) (hemsida: <http://www.approach-is.net/>). APPROACH-studien är den första internationella studien för denna patientgrupp, där patientrapporterade utfallsmått (såsom hälsa och livskvalitet) rapporteras på ett systematiskt sätt. Forskare från ett 15-tal länder över 5 kontinenter samarbetade i projektet och totalt deltog 4028 patienter, varav 471 var svenska patienter tillhörande center för vuxna med medfödda hjärtfel (GUCH-mottagningarna i Göteborg, Stockholm och Umeå). Internationellt sett har Sverige den tredje största andelen deltagande patienter.

Flertalet artiklar med data från studien har publicerats och hittills har totalt över 15 artiklar publicerats, varav majoriteten belyser internationella data men 2 artiklar har fokus på nationella data. Utöver dessa är flertalet artiklar på väg mot publicering. Från dessa studier har det framkommit att den övergripande livskvaliteten var god. Det som var associerat med lägre livskvalitet var högre ålder, att vara arbetslös, vara begränsad, aldrig varit gift och att ha en högre funktionsklass (NYHA-klass). Det framkom däremot att kön, utbildningsnivå eller typ av hjärtfel inte var associerat till livskvalitet och att variationen i livskvalitet var patientrelaterad. Patienter med risk för att utveckla en låg livskvalitet kan med grund i aktuellt projekt identifieras lättare.

Det fortsatta arbetet utifrån APPROACH-data har under året fokuserats kring 2 delar;

1. Undersöka och värdera vilka faktorer som påverkar och kan prediktera för hälsa, livskvalitet och tillfredsställelse med livet hos vuxna med medfödda hjärtfel
2. Hur överensstämmande är läkarens syn på patientens funktion jämfört med patientens egen skattning?

Kunskap från APPROACH-studien utgör en bas för de fortsatta delstudier där upplevelser och förväntningar av personcentrerad vård studeras.

Personcentrerad vård för vuxna med medfödda hjärtfel

Barn med medfött hjärtfel är många gånger även i behov av vård senare i vuxen ålder och det framkommer allt mer att ett life-time management är viktigt. För vuxna med medfödda hjärtfel som är en ung population och som också redan tidigt i livet har fått stor erfarenhet av sjukvård, blir det

för många vuxna med medfödda hjärtfel påtagligt i vuxenlivet att även som vuxen finns det ett behov av vårdinsatser i relation till hjärtfelet.

En vårdmodell som på senare år rönt stort intresse är den personcentrerade vården, där vården bygger på partnerskap mellan den vårdsökande personen och vårdgivaren. Innan implementering av en vårdmodell kan ske behövs mer kunskap om dessa vuxnas erfarenheter av vård, samt deras behov och önskningar av vård, men det behövs även kunskap för att klargöra både hur och vad en personcentrerad vård kan innebära för vuxna med medfödda hjärtfel.

Datainsamlingen har skett i ett nationellt kontext genom samarbete med GUCH-mottagningarna i Göteborg, Stockholm och Umeå, samt hjärtmottagningarna inom VGR (Skövde och Borås) då växelvård bedrivs i VGR. Både intervjuer och enkäter har använts som datainsamlingsmetod och frågeområdena har baserats utifrån kärnvården knutna till personcentrerad vård, samt belyst god vård och kvalitet utifrån patientens perspektiv. All data är insamlad och bearbetning och analys pågår.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Bay, A., Lamas, K., Berghammer, M., Sandberg, C. & Johansson, B. 2018. It's Like Balancing On A Slackline-A Description Of How Adults With Congenital Heart Disease Describe Themselves In Relation To Physical Activity. *J Clin Nurs*, 27, 3131-3138.
2. Bratt, E. L., Burstrom, A., Hanseus, K., Rydberg, A. & Berghammer, M. 2018. Do Not Forget The Parents-Parents' Concerns During Transition To Adult Care For Adolescents With Congenital Heart Disease. *Child Care Health Dev*, 44, 278-284.
3. Moons, P., Kovacs, A. H., Luyckx, K., Thomet, C., Budts, W., Enomoto, J., Sluman, M. A., Yang, H. L., Jackson, J. L., Khairy, P., Cook, S. C., Subramanyan, R., Alday, L., Eriksen, K., Dellborg, M., Berghammer, M., Et al. 2018. Patient-Reported Outcomes In Adults With Congenital Heart Disease: Inter-Country Variation, Standard Of Living And Healthcare System Factors. *Int J Cardiol*, 251, 34-41.
4. Holbein, C. E., Fogleman, N. D., Hommel, K., Apers, S., Rassart, J., Moons, P., Luyckx, K., Sluman, M. A., Enomoto, J., Johansson, B., Yang, H. L., Dellborg, M., Subramanyan, R., Jackson, J. L., Budts, W., Kovacs, A. H., Morrison, S., Tomlin, M., Gosney, K., Soufi, A., Eriksen, K., Thomet, C., Berghammer, M., Et al. 2018. A Multinational Observational Investigation Of Illness Perceptions And Quality Of Life Among Patients With A Fontan Circulation. *Congenit Heart Dis*, 13, 392-400.
5. Ko, J. M., White, K. S., Kovacs, A. H., Tecson, K. M., Apers, S., Luyckx, K., Thomet, C., Budts, W., Enomoto, J., Sluman, M. A., Wang, J. K., Jackson, J. L., Khairy, P., Cook, S. C., Subramanyan, R., Alday, L., Eriksen, K., Dellborg, M., Berghammer, M., Et al. 2018. Physical Activity-Related Drivers Of Perceived Health Status In Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*, 122, 1437-1442.

Disputation 2018

Annika Bay: Being physically active as an adult with congenital heart disease. Institutionen för Folkhälsa och Klinisk medicin, Institutionen för Omvårdnad, Medicinska Fakulteten, Umeå Universitet. Bihandledare Malin Berghammer.

Huvudman

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

Medsökande

Mariela Acuna Mora
Malin Berghammer
Åsa Burström
Sven-Åke Carlsson
Christina Christersen
Mikael Dellborg
Eva Fernlund
Katarina Hanséus
Britt-Marie Ekman-Joelsson
Shalan Fadl
Bengt Johansson
Antje Johannsmeyer
Stina Järholm
Poppy Kazamia
Edit Nagy
Lars-Åke Mattsson
Mats Mellander
Philip Moons
Annika Rydberg
Markus Saarijärvi
Sandra Skogby
Carina Sparud-Lundin
Jan Sunnegårdh
Aleksandra Trzebiatowska-Krzynska
Ulf Thilén
Per Winberg
Liesl Zuhlke

Finansiering

Ebba Danelius stiftelse
Forte
FOU Västra Götaland
Göteborgs Universitet
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus Forskningsfond
Hjärtebarnsfonden
Hjärt-lungfonden
Petter Silverskiölds minnesfond
Stiftelsen Kempe-Carl-grenska Fonden
Vetenskapsrådet

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

Medicinska och kirurgiska framsteg har gett barn och ungdomar med medfödda och förvärvade sjukdomar en ökad förväntad livslängd. Sådana sjukdomar utvecklas ofta till långvariga sjukdomstillstånd och livslång specialistvård behöver erbjudas för att öka möjligheterna att leva ett gott och längre liv. Ungdomar med långvariga sjukdomar behöver succesivt förberedas inför övergången till vuxensjukvården och lära sig att ta över ansvaret för sin hälsa. För att underlätta denna övergång har strukturerade övergångsprogram utvecklats, dock saknas konkreta bevis på effekter av sådana övergångsprogram. STEPSTONES är ett forskningsprojekt som syftar till att utveckla och utvärdera effekten av ett strukturerat övergångsprogram för ungdomar med långvariga sjukdomstillstånd under övergången från barn- till vuxensjukvård. STEPSTONES är generisk som idé men ska i ett första steg utvecklas och testas för personer som har medfödda hjärtfel (RCT-studie). Syftet med studien är att undersöka effekten av ett strukturerat övergångsprogram som syftar till att öka delaktighet och självbestämmande i syfte att påverka egenvårdsförmåga. Hypotesen är att ungdomar med medfödda hjärtfel som får genomgå ett strukturerat, personcentrerat övergångsprogram under en 2-årsperiod (16-18 år) känner en högre delaktighet och självbestämmande än ungdomar som får sedvanlig vård. Projektet är en nationell multicenterstudie där barnhjärtcenter vid alla sju universitetssjukhusen i Sverige är involverade. Under våren 2019 startar Stepstones-diabetes där ungdomar med diabetes typ 1 ska inkluderas.

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

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

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

3. Prenatal screening för hjärtfel – psykosociala konsekvenser

Hjärtfel är den vanligaste medfödda missbildningen; det föds 800-1000 barn per år i Sverige med en hjärtmissbildning. Ungefär hälften av dessa är signifikanta hjärtfel, dvs sådana som kräver kirurgisk eller kateeterburen behandling före ett års ålder. Åttiofem procent av barn med medfödda hjärtfel överlever idag till vuxen ålder. Resultaten av barnhjärtkirurgi i Sverige är bland de bästa i världen. Prognosen för vissa mycket komplexa hjärtfel är dock fortfarande oklar eftersom den första generationens överlevare idag precis har nått vuxen ålder. Vid den rutinmässiga ultraljudsundersökningen (RUL) som erbjuds alla gravida i landet kan man detektera hjärtmissbildningar liksom andra avvikelser hos fostret. Att införa prenatal hjärtmissbildnings-screening, medför ett ansvar för vårdgivaren att utvärdera såväl positiva som eventuella negativa effekter av screening, inklusive psykosociala sådana och att ta reda på om den information som ges vid beskedet om diagnosen är tillräckligt omfattande samt förmedlad så att kvinnan/paret kan förstå och fatta väl underbyggda beslut. Vidare är det viktigt att kartlägga vilka behov blivande föräldrar har under tiden från diagnos fram till förlossning. Syftet är att beskriva blivande föräldrars behov av information och stöd i samband med prenatal diagnos av hjärtmissbildning. Vidare vill vi beskriva psykosociala konsekvenser av att få besked om att det väntade barnet har en hjärtmissbildning efter prenatal respektive postnatal diagnos av hjärtmissbildning.

i. Blivande föräldrars erfarenheter av information i samband med diagnos av fetal hjärtmissbildning. Avsikten är att fokusera på föräldrarnas upplevelse av den information som ges i samband med prenatal diagnos av hjärtmissbildning samt på behov av uppföljning och stöd under den fortsatta graviditeten. Denna första del av projektet är en deskriptiv och explorativ intervjustudie. Intervjuerna kommer att genomföras ca 1 månad efter den prenatala diagnosen samt 6 månader efter barnets födelse. Paret intervjuas var för sig och rekryteras via den fosterkardiologiska mottagningen på KKÖ i Göteborg.

ii. Psykosociala konsekvenser av fosterkardiologisk diagnos. Syftet är att undersöka förekomst av psykisk ohälsa hos blivande föräldrar som fått besked att deras foster har en hjärtmissbildning. Denna del av projektet är en prospektiv fall-kontroll studie där variablerna vi avser studera ska undersökas med validerade enkäter. Som jämförelsegrupper studeras dels föräldrar som fått besked om barnets hjärtfel efter födseln som rekryteras vid den barnkardiologiska enheten på Drottning Silvias Barn och ungdomssjukhus i Göteborg. Dels en grupp föräldrar som fått ett friskt barn efter en okomplicerad graviditet som rekryteras vid Kvinno-kliniken på Östra sjukhuset i Göteborg, kvinnokliniken vid Södra Älvsborgs sjukhus i Borås, kvinnokliniken vid Norra Älvsborgs sjukhus i Trollhättan.

Vetenskaplig rapport

Publikationer

1. Acuna Mora M, Luyckx K, Sparud-Lundin C, Peeters M, van Staa A, Sattoe J, Bratt EL, Moons P. Patient empowerment in young persons with chronic conditions: Psychometric properties of the Gothenburg Young Persons Empowerment Scale (GYPES). PLoS One. 2018;13(7):e0201007.
2. Bratt EL, Burstrom A, Hanseus K, Rydberg A, Berghammer M, On behalf on the S-CHDc. Do not forget the parents-Parents' concerns during transition to adult care for adolescents with congenital heart disease. Child Care Health Dev. 2018;44(2):278-84.
3. Burstrom A, Acuna Mora M, Ojmyr-Joelsson M, Sparud-Lundin C, Rydberg A, Hanseus K, Frenckner B, Nisell M, Moons P, Bratt EL. Parental uncertainty about transferring their adolescent with congenital heart disease to adult care. J Adv Nurs. Epub 2018/09/14.

4. Elissa K, Sparud-Lundin C, Axelsson AB, Khatib S, Bratt EL. Struggling and Overcoming Daily Life Barriers Among Children With Congenital Heart Disease and Their Parents in the West Bank, Palestine. *J Fam Nurs*. 2018;1074840718809710.
5. Bramsved R, Regber S, Novak D, Mehlig K, Lissner L, Marild S. Parental education and family income affect birthweight, early longitudinal growth and body mass index development differently. *Acta Paediatr*. 2018;107(11):1946-52.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

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

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

Bihandledare

Kawther Atallah Elissa: "Children with chronic diseases and their families living in the West Bank". Institutionen för vårdvetenskap och hälsa, Göteborgs universitet.

Disputation

Åsa Burström: "Transition from Child Health Care to Adult Health Care for adolescents born with Congenital Heart Disease –A multicenter study". Karolinska institutet. Ewa-Lena Bratt bihandledare.

Huvudman

Jens Böhmer

Medarbetare

Göran Dellgren

Jan Sunnegårdh

Håkan Wåhlander

Anne Ricksten

Finansiärer

Jane och Dan Olssons

Stiftelse för Vetenskapliga

ändamål

Vinnova

BIODRAFT – A new biomarker for the non-invasive diagnosis of rejection after heart transplantation

Bakgrund: Hjärttransplantation (HTx) är en etablerad behandling för avancerad hjärtsvikt, men kräver livslång behandling med immunsuppressiva läkemedel. Trots detta får 20–40% av patienterna minst en avstötning. För att upptäcka och behandla avstötning används hjärtbiopsier, men bortsett från att metoden är dyr och riskfylld är den också behäftad med stor interobserver-variabilitet. Patienter måste besöka ett centrum där hjärkateterisering utförs, vilket ofta ligger långt ifrån hemorten.

Under en avstötning angrips det donerade hjärtat vilket gör att DNA från donatorn släpps ut i blodet. Detta DNA skiljer sig från mottagarens DNA och kan kvantifieras.

Frågeställning: Kan vi etablera en metod att mäta andelen DNA från donatorn i blodet hos mottagaren och kan detta DNA användas som markör för avstötning likvärdig med hjärtbiopsi? Hypotesen är att mängden DNA speglar graden av avstötning.

Arbetsplan: SNP (single nucleotide polymorphism) och Y-kromosomen (vid könsmismatch) används för att skilja mellan DNA från donator och recipient. DNA kvantifieras med digital PCR. Metoden etableras på frysta blodprover (studie 1). I studie 2 inkluderas patienter prospektivt, vilka sedan följs ett år efter HTx. Cirka 70 barn och vuxna ska ingå i studien och vid varje biopsitillfälle (ca 8–12) tas blod för kvantifiering av DNA. Biopsisvaren jämförs med DNAhalterna i blodet. Vuxna från Sahlgrenska universitetssjukhuset (SU) (regional delstudie) och barn från hela Sverige (nationell delstudie) inkluderas.

Preliminära resultat: Både den SNP- och den Y-kromosom-baserade metoden har etablerats. Digital PCR används för provanalys. Ytterligare ett tekniskt steg har införts för att öka DNA-utbytet (riktad preamplifiering). Den retrospektiva studien genomfördes som proof-of-principle. I den prospektiva studien har 59 vuxna och 14 barn transplanterats, vilket har genererat 578 prover där också samtidigt tagna biopsier finns för jämförelse. Insamling av provmaterial sker i Göteborg, Lund, Linköping, Stockholm och på Island. Allt omhändertagande av proverna sker på SU. Prover från 16 patienter är analyserade.

Klinisk förankring: Hjärtbiopsi innebär en risk för patienten och är också en hälsoekonomisk belastning. Att med ett blodprov kunna minska antalet biopsier skulle ha stor klinisk betydelse. Vår studie bidrar också till att sätta upp en ny mätmetod för DNA på laboratoriet för klinisk kemi vid SU. Studien är stor även ur ett globalt perspektiv och metoden skulle också kunna användas för att studera avstötning efter transplantation

av andra organ än hjärta. Om studieutfallet blir positivt, kan metoden användas omgående. Prover kan då tas på hemorten och öppnar för möjligheter till telemedicinsk övervakning.

Forskningsmiljö: Studien är ett samarbete mellan transplantationsenheten, barnhjärtcentrum, klinisk kemi, patologen, klinisk immunologi (samtliga SU), barnhjärtcentra i Lund och Stockholm samt ett företag med ursprung i Sahlgrenska akademien (TATAA biocenter).

Huvudman

Mats Mellander
mats.mellander@vgregion.se

Medarbetare

Marie Bartos
Gunnar Bergman
Ewa-Lena Bratt
Ylva Carlsson
Elza Cloete
Joanna Dangel
Anders Elfvin
Britt-Marie Ekman-Joelsson
Helena Gardiner
Tom Gentles
Katarina Hanséus
Ulrike Herberg
Alexander Kovacevic
Katarina Lannering
Petru Liuba
Amanda Magnusson
Boris Nilsson,
Kajsa Nordenström
Karl Wilhelm Olsson
Renske Raaijmakers
Annika Rydberg
Richard Sindelar
Sven-Erik Sonesson
Gerald Tulzer

Finansiärer

Hjärt-Lungfonden
ALF

1. Sen upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda. En nationell populationsbaserad studie 2014-2018

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

2. Tidigare upptäckt av kritisk coarctatio aortae hos nyfödda genom mätning av perifert perfusionsindex

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

3. Effekt av prenatal ballongdilatation av aortaklaffen vid fetal kritisk aortastenosis. En prospektiv, icke rando- miserad, kontrollerad, europeisk multicenter studie

Hypotesen är att ballongvidgning av klaffen i kroppspulsådern hos foster med aortastenosis resulterar i en bättre fetal tillväxt av vänster kammare och därmed fler barn med en välfungerande biventrikulär cirkulation. I en retrospektiv studie jämförde vi foster som behandlats med ballongdilatation med foster som inte behandlades. Ballongdilatation förbättrade vänster kammars tillväxt och den postnatala överlevnaden men resulterade inte

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

4. Hypoplastisk vänsterkammarsyndrom. Epidemiologi och behandlingsresultat i Sverige 1990-2010

Syftet är att kartlägga hur överlevnaden vid hypoplastisk vänsterkammarsyndrom har förändrats i Sverige under den senaste 20-årsperioden i relation till utveckling och förbättring av fosterdiagnostiken samt förbättrade behandlingsmetoder. Studien är en nationell populationsbaserad multicenterstudie och utgörs av en retrospektiv registerstudie. Studien ingår i Annika Öhmans avhandlingsprojekt (disputation 8 juni 2018), och är en del av ett nationellt projekt kring barn och ungdomar med enkammars hjärtan vars syfte är att studera kort- och långtidskomplikationer och att utveckla metoder för att tidigt detektera och förebygga dessa.

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

Studier har visat att en öppetstående ductus arteriosus hos underburna barn är associerad med högre mortalitet, längre behov av ventilatorstöd, störd lungutveckling, ökad risk för hjärnblödningar och lungblödningar, akuta tarmproblem och sämre neurologisk utveckling. Duktus kan stängas farmakologiskt eller kirurgiskt. Regler för när och hur och hos vilka underburna barn en ductus ska stängas varierar över landet och internationellt. I Sverige är lokala skillnader i behandlingspolicy mycket stora. Vi avser kartlägga de olika behandlingsstrategierna i Sverige, särskilt i de två regioner som har den högsta respektive lägsta operationsfrekvensen för ductus hos underburna, Göteborg och Uppsala. Denna kartläggning har som syfte att identifiera de varierande indikationerna för behandling av öppetstående ductus hos underburna barn och att analysera om jämförbara grupper av underburna barn uppvisar skillnader i incidens av öppetstående ductus och i mortalitet/morbiditet mellan centra med hög respektive låg frekvens kirurgi för öppetstående ductus.

6. Riskfaktorer för nekrotiserande enterokolit hos barn med ductusberoende hjärtfel

Nekrotiserande enterokolit är en allvarlig tarmsjukdom som drabbar framför allt för tidigt födda barn. Om nekrotiserande enterokolit drabbar fullgångna så finns det ofta en bakomliggande sjukdom som förklaring till insjuknandet såsom hjärtfel eller asfyxi. I stora delar av världen, t.ex. USA och Nya Zeeland, tillmatas inte nyfödda med vissa ductusberoende hjärtfel från födseln fram till den första hjärtoperationen då risken för nekrotiserande enterokolit då anses öka. Preliminära data tyder på att risken för nekrotiserande enterokolit hos barn födda i Sverige med ductusberoende hjärtfel inte är ökad trots att de i allmänhet tillmatas från födseln. Övergripande mål med studien är därför att studera incidensen av nekrotiserande enterokolit i denna patientgrupp i Sverige. Ett sekundärt mål är att kartlägga orsaker till nekrotiserande enterokolit hos fullgångna barn födda i Göteborg mellan åren 2004- 2017.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Kovacevic A, Ohman A, Tulzer G, Herberg U, Dangel J, Carvalho JS, Fesslova V, Jicinska H, Sarkola T, Pedroza C, Averiss IE, Mellander M, Gardiner HM, Fetal Working Group of the A. Fetal hemodynamic response to aortic valvuloplasty and postnatal outcome: a European multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):221-9.
2. Gentles TL, Cloete E, Mellander M; Comment on Kluckow M. Barriers to the Implementation of Newborn Pulse Oximetry Screening: A Different Perspective. *Int. J. Neonatal Screen* 2018, 4(2), 13

Disputation

Annika Öhman: Left sided obstructive cardiac lesions in the fetus and neonate. Disputation 8 juni 2018.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Huvudman

Birgitta Romlin
birgitta.romlin@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansörer

ALF
Hjärt-lungfonden
Gothenburg Medical
Society
Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus Forsk-
ningsfond

Mätning av koagulation och trombocyt funktion under barnhjärtkirurgi

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

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

Målet med studien är att:

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

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

Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac surgery

Summary

Paediatric cardiac surgery has developed dramatically during the last decades. Today, a wide range of patients is operated on-from premature neonates to grown up children with congenital heart disease. Excessive bleeding during and after cardiac surgery is still common, and it is one of the most

serious complications. In this thesis, we consider different aspects of monitoring of coagulation and platelet function during and after paediatric cardiac surgery. The aims were to determine (1) whether thromboelastometry analyses can be accelerated, (2) whether routine use of intraoperative thromboelastometry reduces perioperative transfusions, (3) whether platelet inhibition can be monitored with impedance aggregometry in children with systemic-to-pulmonary shunts, (4) how platelet count and function varies perioperatively, (5) whether ultrafiltration influences coagulation and platelet function, and (6) whether thromboelastometry detects clinically significant platelet dysfunction.

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

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

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

Huvudman

Jan Sunnegårdh
jan.sunnegardh@vgregion.se

Medarbetare

Carmen Ryberg
Malin Boberg
Sandra Buratti
Håkan Wåhlander
Shalan Fadl C
ecilia Olofsson
Janus Freyr Gudnason
Håkan Berggren
Björn Söderberg
Jens Böhmer
Eva Strömvall Larsson
Mustafa Latif Ali
Christina Polte
Annika Rydberg K
atarina Hanseus
Erik Wiezell
Elham Farhadian
Bratt Eva-Lena
Magnus Dalén
Mats Synnergren
Stefan Hallhagen

Finansiärer

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

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

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

Projektet omfattar samtliga barn som opererats för medfött hjärtfel vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus under åren 1994-2018, i vissa fall med ännu längre uppföljningstid. I vissa delprojekt studeras resultaten nationellt. Överlevnad kontrolleras i folkbokföringsregistret och riskfaktorer för död eller annan sjuklighet vid journalgenomgång retrospektivt. Vid uppföljning i januari 2012 (median uppföljningstid från födelsen 12,9 år) var överlevnad i hela materialet (2439 patienter) 92,5%. Överlevnad hos barn opererats till tvåkammersystem (2135 patienter) var 95%, hos barn med endast en hjärtkammare (320 patienter) 73%. Pågående delprojekt är:

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

En studie av psykologisk utveckling och livskvalitet hos barn som behandlats med kirurgi eller kateterteknik på grund av medfött hjärtfel med test-

ning av IQ samt besvarande av enkät (PedsQL, hjärtmodul) genomförs inom ramen för avhandlingsprojekt och i samarbete med Institutionen för Psykologi (Avhandlingsarbete för Carmen Ryberg). Totalt har över 200 barn testats vad gäller IQ och även intervjuats och besvarat enkäter som belyser livskvalitet (PedQL samt Disab- kids). Sammanfattningsvis har vi visat att barn opererade för medfött hjärtfel har samma IQ som friska barn, men barn med mycket komplicerade hjärtfel har något lägre värden. En särskild riskgrupp är barn med mycket komplicerade hjärtfel och samtidigt lågt socioekonomiskt status. Vi har också visat (Sandra Buratti) att en- kät (Peds QL, hjärtmodul) vid jämförelse med IQ testning visat sig fungera väl som screeninginstru- ment för den kognitiva utvecklingen hos barn som opererats för medfött hjärtfel.

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

II. Biodraftstudien – utveckling av blodprov för rejektionsdiagnostik efter hjärttransplantation

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

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

III. Fysisk aktivitet hos hjärtsjuka barn och ungdomar

Cecilia Olofsson, Daniel Arvidsson, Mats Börjesson

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Fadl S, Wahlander H, Fall K, Cao Y, Sunnegardh J. The highest mortality rates in childhood dilated cardiomyopathy occur during the first year after diagnosis. *Acta Paediatr.* 2018;107(4):672-7.
2. Granlund PA, Odegaard JS, Skjerven HO, Lodrup Carlsen KC, Hanseus K, Rognvaldsson I, Sunnegardh J, Turanlahti MI, Holmstrom H. Survey of 23 Nordic university hospitals showed that 77% lacked written procedures for measuring and interpreting blood pressure in infants. *Acta Paediatr.* Epub 2018/07/07.
3. Kjellberg Olofsson C, Berggren H, Soderberg B, Sunnegardh J. Treatment of valvular aortic stenosis in children: a 20-year experience in a single institution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(3):410-6.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Cecilia Olofsson: Valvulär aortastenos hos barn och ungdomar – resultat efter kirurgisk behandling samt kartläggning av livskvalitet och fysisk aktivitet.

Bihandledare

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

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

Huvudman

Håkan Wählander
hakan.wahlander@vgregion.se

Medarbetare

Fariba Baghaei
Thomas Higgins, Lund
Anders Jeppson
Krister Nilsson
Birgitta Romlin
Mats Synnergren
Eva Strömvall-Larsson
Mats Synnergren
Boris Nilsson
Stefan Hallhagen

Finansiärer

ALF
Hjärt-Lungfonden

I. Koagulationssystemets funktion hos barn med medfödda hjärtfel

Sammanfattning

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

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

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

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

Sammanfattning

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

Natriuretiska peptider bestäms före och efter hjärtkirurgi hos barn med medfödda hjärtfel och relateras till pre-operativ och post-operativ hemodynamik. Användning av hjärt-lung-maskin leder även till aktivering av en inflammatorisk reaktion som orsakar ett syndrom med låg hjärtminutvolym och ökad kärlpermeabilitet. Vi studerar hur hemodynamik, förekomst av låg hjärtminutvolym, symtom på hjärtsvikt och natriuretiska peptider i samband med hjärtkirurgi påverkas av val av perioperativ farmakologisk behandling med olika farmakologiska principer. milrinon eller fentolamin. Detta görs genom att värdera hemodynamik med hjärtminut- volymsmätning utifrån artärtryckskurvans form, blodtryck, perifer kärlresistens, diures, shuntbestämning och behovet av inotrop verkande läkemedel hos barn som behandlats med milrinon (kärldilaterande och inotrop effekt) eller fentolamin (enbart kärldilaterande) efter avslutad hjärt-lungmaskinsanvändning. Arbetet kommer att tydliggöra möjligheter och begränsningar med både natriuretiska peptider och artärtryckkurvsanalys som hjälpmedel för att bedöma grad av hemodynamisk belastning och hemodynamisk funktion hos barn och ungdomar med hjärtsjukdom. Båda metoderna har stor potential för att bli värdefulla hjälpmedel i det vardagliga arbetet med dessa patienter.

III. Hjärttransplantation på barn – En långtidsuppföljning

Sammanfattning

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Fadl S, Wahlander H, Fall K, Cao Y, Sunnegardh J. The highest mortality rates in childhood dilated cardiomyopathy occur during the first year after diagnosis. *Acta Paediatr.* 2018;107(4):672-7.

Huvudman

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

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Hjärt-Lungfonden
FoU Västra Götaland

Improvee detection and treatment of heart disease in childhood

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

I. Early diagnosis of life-threatening congenital heart disease

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

About 1-2 per 1 000 live-born children have a duct-dependent critical congenital heart lesion or transposition of the great arteries. An appreciable proportion of these babies with critical heart disease are not detected by routine neonatal physical examination as currently performed. With the increasing trend towards early discharge of babies born after uncomplicated deliveries, this has led to a situation where an increasing proportion of new-born babies are being discharged home with unrecognized serious congenital heart disease. In our referral region (roughly 4.1 million inhabitants), a retrospective review between 1993 to 2001 has shown a statistically significant rise in the proportion of infants discharged from the newborn nursery with undiagnosed critical congenital heart disease, from 13% in the first three year period to 29% in the last three year period. Internationally 10-30% of deaths due to congenital heart disease in the first year are due to unrecognized cases dying in the community, and a circulatory collapse at home can cause serious neurological damage even if the child is resuscitated and survives. With the still continuing shortening of time between delivery and discharge home there is a great need to develop effective screening methods to detect these children before they leave hospital.

We therefore first embarked on a critical method-evaluation where we compared different types of oximeters on 200 term normal newborns with echocardiographically normal hearts (median age 1.0 day) and 63 infants with critical congenital heart disease (CCHD) (median age 3.5 days), which established optimal cut-offs (<95, or >3% difference between hand and foot), reference: De-Wahl Granelli et al, *Acta Paediatrica* 2005; 94:1590.

We subsequently carried out a very large prospective population screening study in West Götaland (39,821 newborns) where we showed a significantly higher detection rate of duct-dependent heart disease in regions using pulse oximetry (detection rate 92% before leaving hospital) versus regions not using pulse oximetry (detection rate 72%). Furthermore surgical survival was significantly better for infants detected in hospital, than for those discharged and then re-admitted, surgical mortality 0,9% versus 14,8% ($p=0.0054$). The false positive rate was very low, 0,17%, and the majority of “false” positives were actually suffering from pulmonary or infectious

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

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

II. Heart muscle disorders

A. Optimal therapy and screening for hypertrophic cardiomyopathy

(Östman-Smith, Allahyari, Javidgonbadi, Fernlund, Sjöberg, Wälinder Östberg)

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is an autosomal dominant cardiomyopathy causing inappropriate cardiac hypertrophy, has a prevalence of 0.2% in young adults, and is the commonest medical cause of sudden unexpected death in older children and teenagers, and in athletes. In HCM a worsening of hypertrophy tends to occur around the pubertal growth spurt. Both symptoms and sudden death risk are correlated to degree of excess wall thickening of the heart. There is a complete absence of prospective randomized studies on the effect of any therapy on long-term disease progress, morbidity and mortality in the literature. Current criteria for preventative ICD-implantation come from tertiary referral centres, have been based on research in adult patients, and have low predictive accuracy.

Breakthroughs achieved: Our retrospective cohort study in childhood HCM has suggested that whereas untreated children with HCM show a 24-26% increase in cardiac hypertrophy, patients on high-dose beta-blockers instead show a 20-28% reduction in the same measures of cardiac hypertrophy. The study also showed that ECG-amplitudes were an independent risk factor for sudden death, and that beta-blocker therapy reduced the risk for sudden death in high-risk patients. Thus the excessive compensatory hypertrophic response can be modified with beta-blocker therapy, reducing both symptoms and mortality. Furthermore, our group has participated in the description of several new mutations involving myocyte energy generation, AMP-kinase and glycogen synthesase mutations.

Aims: To establish whether beta-blocker therapy modifies progression of disease in symptom-free patients with HCM via the first prospective randomized long-term treatment study. We have assessed the psychosocial impact of diagnosis through family screening, and found that quality of life is not permanently reduced by a diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy reached by screening in an asymptomatic individual, but that the transition period is easier for younger children, than it is for individuals diagnosed for the first time as teenagers. (Results published). We have also assessed the effect of beta-blocker therapy on physical performance in HCM-patients. This study shows that unlike patients with a normal heart, the exercise performance of patients with hypertrophic cardiomyopathy does not deteriorate with introduction of beta-blockade (Results published). It had earlier been known that in patients with HCM the stroke volume deteriorates with increasing heart rate because of their slow diastolic filling, and we believe that these results are the result of beta-blockade improving the diastolic filling which compensates for the lower maximal heart rate. We have now also analyzed the exercise performance after two and six years in a randomized treatment study comparing metoprolol with only observation and life-style changes in low-risk patients. These results show that over the observation period the exercise performance in patients randomized to no beta-blocker therapy show a slow significant deterioration in exercise-ability over follow-up, whereas patients treated with metoprolol do not deteriorate compared with pre-treatment values and at last comparison perform significantly

better than untreated patients. As myocardial oxygen consumption is linearly related to the product of heart rate and systolic blood pressure, the rate-pressure product (RPP), it is notable that the metoprolol-treated group achieves a good exercise performance with a 42% higher Watt/RPP, i.e. substantially lower myocardial oxygen consumption than the observation-group, which may have relevance for subendocardial ischaemia on exercise and future development of myocardial fibrosis. (Submitted). This treatment study also allows the examination of differential effects of selective and non-selective beta-blocker therapy in young patients with HCM, since low-risk patients are randomized between metoprolol and observation, and patients with risk-factors are treated with propranolol. Blinded analysis of the effect of beta-blocker therapy on diastolic function and progression/regression of hypertrophy are on schedule to be completed during 2018. Early preliminary two-year results from the treatment trial suggest that beta-blocker therapy improves diastolic function significantly. Some of the patients in this study have completed 10 years of follow-up, and the majority five years of follow-up.

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

A national network of pediatric cardiologists interested in HCM has been established with representatives in all Swedish centres of pediatric cardiology. This collaboration has been assessing the predictive value of an ECG risk-score which I had previously developed for adult patients with HCM together with collaborators from adult cardiology (Östman-Smith et al. European Heart J. 2010;31:439-449) also in childhood HCM. We find that this ECG risk-score performs even better in children with HCM. If one ranks risk factors according to relative risk (RR) then an ECG risk-score >5 points had RR 46.5 [95%CI 6.6-331], sensitivity 97% [83-100]%, specificity 80% [71-88]%, ($P < 0.0001$), and was the best predictor, predicting a five-year risk of SD/CA of 30.6%. Other features with importantly raised RR were: Detroit wall thickness Z-score >4.5: 9.9; septal thickness $\geq 190\%$ of upper limit of normal for age (SEPPER $\geq 190\%$): 7.9; non-sustained ventricular tachycardia on Holter monitoring: 9.1; ventricular ectopics on exercise-testing: 7.4; and left ventricular outflow gradient (LVOTO) >50mm Hg: 6.6. Family history was non-significant. Multivariate Cox hazard-analysis gives last ECG risk-score ($p = 0.002$) and last Detroit Z-score ($p = 0.001$) as independent predictors, but also suggests that increasing beta-blocker dose is associated with significantly reduction in risk of sudden death ($p = 0.037$). It was concluded that ECG-phenotype as assessed by ECG risk-score is important for risk of sudden death, and should be considered for inclusion in risk-stratification of paediatric HCM-patients (see scientific report). Currently we are preparing for publication a study using C-statistic from ROC-curves to compare the ability of ECG risk-Core, and the American Heart Association (AHA) 2011 risk stratification protocol in the ability to predict subsequent sudden cardiac death, and the ECG risk-score is substantially superior, with C-statistic of 0.88 ($p < 0.001$), whereas AHA2011 adult criteria are non-significant (C-statistic 0.60, $p = 0.119$, and in a pediatric modification is significant but poorly predictive (C-statistic 0.67).

C. Long-term outcome of obstructive hypertrophic cardiomyopathy Different methods for treatment of outflow tract obstruction in HCM have been used: medical therapy, pacing with short AV-delay and surgical myectomy.

The long-term outcome has been studied both in the complete geographical cohort in Västra Götaland (including patients with a diagnosis in adulthood), and in an age- and severity matched case-control study within the Västra Götaland cohort (thesis project for Davood Javidgonbadi). The complete geographical cohort consists of 251 patients from all hospitals in West Götaland region. Neither short atrio-ventricular delay pacing therapy ($n = 87$) nor surgical myectomy ($n = 42$) had significant effect on risk for disease-related death. When the gold-standard surgical myectomy treatment is compared with pacing in age-matched patients there is no significant difference in total survival, but re-intervention-free survival was significantly better in the pacing-group ($p = 0.004$) because of a much lower need for re-intervention procedures (published, see scientific report). On multi-variate Cox hazard regression the risk factors for disease-related death were: Female gender ($p = 0.005$; hazard ratio 1.976 [1.127- 3.465]), age at diagnosis ($p = 0.008$), left atrial diameter at diagnosis ($p = 0.003$), and LVOT gradient >50 mm Hg at follow-up ($p = 0.036$). Beta-blocker therapy was associated with reduced risk ($p = 0.032$) in the same multi-variate model, with more protection the higher the dose ($p = 0.0009$)(submitted). Further studies aim to compare risk-factors for arrhythmia, and to further define aspects of the reported excess in female mortality.

All surviving patients in the cohort have also been invited for a complete hemodynamic assessment in our laboratory, with ultrasound, 24h Holter ECG, 6 min walking test as well as bicycle ergometer testing, and blood samples for biochemical markers. So far 93 patients have taken part in this full assessment. Furthermore, in a small subgroup of paediatric patients with very aggressive disease in spite of maximal medical therapy, and significant outflow obstruction remaining after surgical myectomy, we have identified that left ventricular epicardial pacing may provide a lasting reduction in outflow gradient where all other options have failed. (Co-workers in this Ulla Lundström, Anders Nygren, Stefan Hallhagen, Mats Synnergren, Davood Javidgonbadi and Ingegerd Östman-Smith, this is in manuscript being prepared for publication)

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

Genotyping is now carried out using a 102 gene screen panel via Blueprint Genetics in Helsinki. Out of 67 genotyped patients 28 patients were high-risk (>5 points) based on ECG-risk score, and 39 low-risk (<6 points). The risk score correlated with death (correlation coefficient 0.57, $p < 0.0001$); there were 7 sudden deaths in the high-risk group and none in the low risk group ($p = 0.0005$). Familial disease was more common in the low-risk (85%) than in the high-risk group (37%), but a higher proportion of genotyped individuals had positive findings in the high-risk (81%) than in the low-risk group (67%). MYH7 mutations were more common than MYBPC3 (29% versus 19%) in the high-risk group, whereas in the low-risk group MYBPC was predominant (33%). Additional genes affected in the high-risk group were ACTC, MYL, MYPN, LAMP2, RAF 1 and PTNP11. This work is going to be expanded in collaboration with the Nordic Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (see below).

In order to define ECG-criteria and ultrasound criteria for early diagnosis of HCM-phenotype in families with familial HCM, we are comparing mutation-positive and mutation negative first-degree relatives with familial hypertrophic cardiomyopathy. There was a lot of overlap in ECG-findings suggesting the ECG is of limited value. In comparisons between 3D-LV-volume, wall- and cavity-size Z-scores, and M-mode wall-to-cavity ratios on cardiac ultrasound we found that long-axis M-mode is the best simple technique to predict mutation carriers. A septum-to-cavity ratio >0.27 at birth, >0.24 by one year of age, >0.22 after two years of age, and >0.23 after eleven years of age has a high specificity of 93% for identification of mutation carriers, but sensitivity is only 50% since many children do not develop a pathological phenotype during childhood. The smaller LV cavities make septum-to-cavity ratios more sensitive than septum Z-scores.

In collaboration with Eva Fernlund and Anna Wålinder Österberg at Linköping University and their collaborators we are also comparing the ECG risk-score with other suggested risk factors such as delayed gadolinium enhancement on magnetic resonance scanning, and are starting a study evaluating the ECG risk-score against the European Society of Cardiology risk calculator in pediatric HCM-patients that have reached 16 years of age or above.

E. Collaborations within the Nordic Hypertrophic Cardiomyopathy Registry

On the initiative of Jens Mogensen and Henning Bundgaard in Denmark initial funding has been obtained for the expansion of the existing Danish HCM Registry to a collaborative Scandinavian Registry. I have agreed to enter my patient cohort that have reached 18 years of age in this Registry, and have been elected, together with Pyotr Platonov in Lund, to be one of the two Swedish representatives on the executive board for the Registry. At the most recent meeting of involved Scandinavian cardiologists I proposed two projects for collaboration within the Registry, and both were accepted. The first project was a study comparing predictive powers of the ECG-risk score, the American Heart Association risk score, and the European Society of Cardiology Risk-calculator

in their ability to predict sudden death, cardiac arrest or appropriate ICD- discharge in the Registry population, in order to determine if risk prediction would be improved by including the ECG-risk score in the risk stratification. The second project was the study of genotype-phenotype correlations between the presence of a high risk ECG-risk score (>5 points), and genotype, now with an expanded gene-panel, of up to 218 genes.

III. Creation of a Swedish National Registry for Paediatric Cardiomyopathies

In 2014 Ingegerd Östman-Smith obtained a grant from the Swedish Heart-Lung Foundation, renewed in 2015, and for 2016, in order to (in collaboration with Eva Fernlund, Gunnar Sjöberg, Anders Jonzon and Annika Rydberg representing all other paediatric cardiology centers) create a national registry for all types of paediatric cardiomyopathies. Recently Per Larsson has replaced Anders Jonzon in this project. The objective is to obtain information about risk-factors for adverse outcome and obtain similar information as we have already to some extent have obtained for hypertrophic cardiomyopathy, for the other important paediatric cardiomyopathies (dilated, restrictive, and left ventricular non-compaction cardiomyopathies and right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy). These cardiomyopathies also need risk stratification strategies both for risk of sudden arrhythmia death, as well as risk stratification for heart failure death. At present 31% of children referred to waiting list for heart transplantation die on the waiting list, indicating that they are referred too late and that we need better prognostic markers. Work on constructing this Registry, with the working name SwedCampP, is now completed, and the registry is in operation. It is based at Uppsala Clinical Research Centre, and includes protocols for HCM, RCM (restrictive cardiomyopathy), DCM (dilated cardiomyopathy), LVNC (left ventricular non-compaction) and ARVC (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy). We have in addition contacted other national cardiomyopathy registries (New Zealand and Australia), who are interested in collaborating on the rare cardiomyopathies, (particularly restrictive and non-compaction) where no single nation is likely to have sufficient number of cases for this type of work, and we have therefore made sure that we collect all the data that they collect in the same format (we do however collect additional data). The plan is now to enter data from patients with relevant diagnoses consecutively registered in the SWEDCON registry over the last 10 years (SWEDCON registers diagnosis and visits, but no detailed clinical data), as well as prospective registration of new cases.

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

Linda Byström, Ingegerd Östman-Smith

In our first description of the ECG risk score we studied 34 athletes as a comparison group with physiological cardiac hypertrophy, and found that there were no false positives, i.e. no athlete had an ECG risk-score >5 points (Östman-Smith et al, European Heart Journal 2010). The Swedish Department of Health and the European Society of Cardiology have both recommended that ECG screening should be carried out in athletes, but ordinary ECG criteria have a rather high incidence of false positives in teenage athletes. We therefore decided to study students attending Idrottsgymnasium in Falun (Sports College) to assess whether false positive ECG screening tests could be reduced by the use of the ECG risk-score. Of 153 sport students attending the study, 13 was defined as positive screening, four (2.6%) according to guidelines and nine (5.9%) according to ECG risk-score and proceeded to follow up. Ten students were evaluated as false positive and three as true positive screening, one student according positive to guidelines (with long QT-syndrome), and two students according to ECG risk-score with widened criteria >4 points, and those two were the only ones with a pathological phenotype on cardiac ultrasound, and were negative on conventional ECG-screening. The potential role of ECG risk score in ECG-screening among athletes may thus be to aid in increasing the sensitivity of screening for HCM, instead of increasing the specificity. Out of 153 athletes ECG-screening identified three individuals (2.0%) with cardiological conditions that required adjustments of medications and continued medical supervision in order to safely take part in intensive training, for a total false-positive rate of 5.9%, i.e. one third of screening-positive individuals had benefit.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Javidgonbadi D, Abdon NJ, Andersson B, Schaufelberger M, Östman-Smith I. Short atrioventricular delay pacing therapy in young and old patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: good long-term results and a low need for reinterventions. *Europace*. 2018 Oct 1;20(10):1683-1691. doi: 10.1093/europace/eux331.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Davood Javidgonbadi. Risk factors for disease-related death and effect of therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

Bihandledare

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

Huvudman

Kristina Bry
kristina.bry@pediat.gu.se

Medarbetare

Anders Elfvin
Helena Wigert

Finansiärer

ALF
Frimurare-
Barnhusdirektionen
Hjärt-Lungfonden

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

Sammanfattning

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

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

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

B2. To study the hypothesis that microbiota in breast milk during the first weeks after birth is influenced by chorioamnionitis. B3. To study the role of fucosyltransferase-2 (FUT-2) gene in the pathogenesis of BPD and necrotizing enterocolitis (NEC),

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

Frågeställning:

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

Arbetsplan:

Translationella studier. A1. Att studera hur inflammation i den nyfödda lungan påverkar lungfunktion och struktur hos vuxna. A2. Att studera vilken roll lymfangiogenes spelar i patogenesen av BD. Kliniska studier. B1. Att studera hur microbiota i trakea och i magsäcksvätska hos det nyfödda barnet påverkar risken för BPD. B2. Att studera hypotesen att microbiota i bröstmjolk under de första veckorna påverkas av korioamnionit hos modern. B3. Att studera vilken roll fukosyltransferas-2 (FUT-2) har i patogenesen av BPD och av nekrotiserande enterokolit (NEC).

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

sjukdomar hos nyfödda ger nya möjligheter att förbättra deras utfall.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Hogmalm A, Bry M, Bry K. Pulmonary IL-1 β expression in early life causes permanent changes in lung structure and function in adulthood. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 314:L936-L945, 2018.

Huvudman

Anders Elfvin
anders.elfvin@vgregion.se

Medarbetare

Ingegerd Adlerberth
Kristina Bry
Amanda Magnusson
Diana Swolin-Eide
Agnes Wold
Birger Trollfors
Elisabet Hentz
Ingemar Tessin
Margret Johansson Gudjonsdottir
Thordur Thordarson
Katarina Lannering
Mats Mellander
Kajsa Nordenström
Annemarie Götzl
Frida Dangardth

Finansiärer

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

Neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis – from early inflammation and dysbiosis to intestinal failure and osteopenia.

Sammanfattning på svenska

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

Resultat under år 2018

1) Att identifiera mönster i den tidiga bakteriefloran som är kopplade till ökad risk att insjukna i sepsis och NEC hos för tidigt födda barn. Studien ingår i Thordur Thordarsons doktorandprojekt. Bearbetning av ett flertal manuskript pågår. Resultat har presenterats av Thordur Thordarson vid PAS i San Francisco i 2017.

89 patienter är inkluderade i studien. Av de barn som odlats noterades växt av koagulasnegativa stafylokocker (KNS) i blodet hos 11 barn i totalt 16 isolat. KNS isolerades även från hud (n=45), munhåla (n=40) och faeces (n=42). *S. epidermidis* dominerade stort i såväl hud (28/45), munhåla (31/40) och faeces (30/42), medan i blodet noterades en tydlig övervikt av *s. capitis* (9/16). Sammanställning av dessa data pågår i samarbete med professor Ingegerd Adlerberth, professor Agnes Wold och dr Forough Nowrouzian.

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

Studien ingår i Margret Johansson Gudjonsdottirs doktorandprojekt. Studien omfattar ett material som är populationsbaserad och innefattar bakteriella infektioner hos alla nyfödda spädbarn i Göteborgsområdet under en period av 43 år. Preliminära resultat har presenterats av Margret Johansson Gudjonsdottir vid PAS i San Francisco 2017. Margret Johansson-Gudjonsdottir har under året presenterat nya data vid Pediatric Academic societies mote i Toronto, Kanada, under titeln ” The incidence of neonatal meningitis has descended over a 40 year period but the mortality and adverse sequelae remains high.” Hela materialet 1975 -2017 är nu insamlat. Bearbetning av manuskript för publikation pågår för närvarande.

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

Studien ingår i Amanda Magnussons doktorandprojekt. Totalt 50 barn i åldern 4-5 år har inkluderats. 25 NEC-patienter och 25 matchade kontroller. NEC-barnen var betydligt kortare hade lägre vikt och lägre BMI vid 5 års ålder jämfört med kontroller. Total body less head (TBLH) BMC var betydligt lägre bland NEC-barn NEC-barn hade signifikant lägre BMC i ländryggen. Dessa preliminära resultat presenterades av Amanda Magnusson i Wurzburg i 2017. Bearbetning av manuskript för publikation pågår för närvarande.

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

Studien ingår i Amanda Magnussons doktorandprojekt. Resultaten från denna studien presenterade vid PAS i Toronto 2018, manuskript är submitterat för publikation. Hos 371 NEC-fall, identifierades 39 frakturtilfällen. 1839 kontroller hade 204 frakturer. Ingen statistisk skillnad vad gäller förekomsten av frakturer sågs. En signifikant skillnad sågs avseende rakitis, där 11 (3%) av barn med NEC diagnostiserades med rakitis jämfört med 21 (1,1%) av kontrollerna. Denna studie har visat att underburna barn med en historia av NEC har en ökad risk för rakitis men inte frakturer under barndomen och tonåren jämfört med kontroller.

Projektplan för det kommande året:

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

B) Att kategorisera secretor gen fucosyltransferase2 (FUT2) och fenotyp i förhållande till sepsis och NEC hos underburna barn. Polymorfism i secretor fucosyltransferase 2 (FUT2) genen och varierande uttryck i H-antigen, verkar vara en möjlig biomarkör för att förutsäga ökad risk för NEC och sepsis hos prematurfödda barn. Samma 89 barn födda före gestationsvecka 28+0 som i tidigare studier som används i denna studie. För 42 av barnen togs färiska prover för odling. Orala prover har samlats in för genetisk analys av FUT2-genen. Saliv har samlats in för analys av H-antigen fenotyp för att se om barnet är att betrakta som en secretor, eller non-secretor. Odlingresultat visade att de barn som var koloniserade med jäst svamp och *Staphylococcus aureus* under första levnadsdagarna hade en högre risk att utveckla NEC. Studien utförs i samarbete med Thordur Thordarson och professor Kristina Bry

C) Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomized controlled trial
Hypotes: Extremt prematura spädbarn erhåller enbart bröstmjolk (mors egen mjolk och/eller doneradmjolk) berikad med humanmjolkbaserad berikning kommer att ha en lägre förekomst av allvarliga komplikationer: NEC, sepsis och dödlighet än extremt underburna barn som erhåller komjölksproteinbaserad berikning
Mål: Prospektiv, forskarinitierad, randomiserad multi-center studie i fyra sjukvårdsregioner (Göteborg, Linköping Umeå och Uppsala) för att jämföra effekten av kosttillskott av ett humanmjolk baserad berikning (Prolact+6 H2MF®) med standard komjölksproteinbaserad berikning och att utvärdera om kosttillskott med den humanmjolkbaserade berikningen Prolact+6 H2MF® minskar allvarliga komplikationer - NEC, sepsis, dödlighet och förbättrar enteral tolerans jämfört med komjölksproteinbaserad berikning till extremt underburna barn. Även hälsoekonomiska aspekter kommer att vägas in. Inklusion påbörjades februari 2019. Totalt 322 extremt för tidigt födda barn (gv 22+0 till 27+6) skall inkluderas på de fyra sjukhusen som ingår i studien.

Summary in English

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

Mortality and morbidity is still high following neonatal NEC and sepsis. Infections are globally the most common cause of death among infants. Being one of Sweden's largest neonatal intensive care units we have a unique possibility to conduct prospective cohort investigations, as well as large epidemiological and follow up studies. We are currently analysing all cases of neonatal sepsis and meningitis in the Gothenburg

area between 1997 and 2017. Including earlier studies from our group this will give us a 43-year follow up on invasive infections in neonates. We have an ongoing prospective study on preterm infants born before gestational week 28+0. Clinical data are collected, oral-, fecal-, skin-, and gastric samples have been taken regularly and are analysed with culture, and non-culture based techniques in collaboration with professor I Adlerberth at the Department of Infectious Diseases. In collaboration with professor A Hellström, at the Sahlgrenska Center for Pediatric Ophthalmology Research, early inflammatory markers and signal proteins such as angiogenetic regulatory proteins are analysed in relation to sepsis and NEC development. We also conduct a follow up study of NEC patients at 4 and 7 years of age regarding intestinal flora, growth and bone mass. The results will be compared to our recently submitted epidemiological study of vitamin-D deficiency, rickets and fractures among post NEC children. These unique follow up results will provide new knowledge on sequelae after NEC.

The overall aim is currently addressed in four specific aims:

1. To identify changes in the panorama of bacteria, incidence of disease and mortality of all cases of sepsis and meningitis in new-born infants in the Gothenburg area between the years 1997-2017, compared to the years 1975-1986 and 1987-1996.
2. To in a prospective cohort study identify early patterns in signal proteins such as angiogenetic regulatory proteins, oral- and intestinal flora related to an increased risk of developing NEC and sepsis among preterm infants.
3. To identify differences in the intestinal flora, bone mass and BMI at 4 and 7 years of age in children born preterm with a history of NEC compared to preterm infants not diagnosed with NEC
4. To clarify whether children diagnosed with NEC between the years of 1987-2009 have an increased risk of vitamin-D deficiency, rickets and fractures during childhood compared to children born at the same gestational age without NEC.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Challis P, Larsson L, Stoltz Sjöström E, Serenius F, Domellöf M, Elfvin A. Validation of the diagnosis of necrotising enterocolitis in a Swedish population-based observational study. *Acta Paediatr.* 2018 Sep 20.
2. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM, Bacelis J, Elfvin A, Jacobsson B, Sengpiel V. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2018 Apr 23;8(3):e018895.
3. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS One.* 2018 Mar 23;13(3):e0194352.
4. Lindroos L, Elfvin A, Ladfors L, Wennerholm UB. The effect of twin-to-twin delivery time intervals on neonatal outcome for second twins. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Jan 19;18(1):36.
5. Sjöberg Bexelius T, Ahle M, Elfvin A, Björling O, Ludvigsson JF, Andersson RE. Intestinal failure after necrotising enterocolitis: incidence and risk factors in a Swedish population-based longitudinal study *BMJ Pediatrics Open* 2018 Dec 4;2(1).

Doktorander

Huvudhandledare

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

Bihandledare

Margret Johansson Gudjonsdottir Invasiva infektioner (sepsis, meningit) hos nyfödda med speciell tonvikt på Grupp B streptokockinfektioner.

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

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

Huvudman

Maria Hafström
maria.hafstrom@ntnu.no

Medarbetare

Ingemar Kjellmer
Eva Rehn
Helen Drake
Björn Kadesjö
Irina Makrigianni
Johan Robinson
Ingemar Tessin
Karin Källén
Fredrik Serenius
Karel Marsal
Bo Strömberg
Eylert Brodtkorb
Kari Risnes

Finansiärer

AnnMari och Per
Ahlqvists Stiftelse
Regionala FOU medel
Västra Götaland
Märtha och Gustaf Ågrens
Stiftelse
Interne forsknings – og
fondsmidler BUK,
Trondheim
Forsknings- og inno-
vasjonsmidler fra St. Olavs
Hospital, Trondheim

Extremely preterm born children in Sweden (EXPRESS)

Gravt underburna barn har en ökad mortalitet och morbiditet jämfört med barn födda i fullgången tid. Det är i flera internationella och nationella studier visat en risk för påverkan på barnets motorik (bl.a. cerebral pares) och kognitiva utveckling. Barnens samlade funktionsnivå är mindre väl studerat. Neonatologin genomgår en ständig utveckling och förändring vilket innebär att resultaten från uppföljningsstudier gjorda för 10 - 15 år sedan skall tolkas med försiktighet. Syftet med denna studie är bland annat att kartlägga det extremt för tidigt födda barnets samlade utvecklingsneurologiska funktion upp till 6.5 års ålder. En förbättrad kartläggning kan dels optimera eventuella sjukvårdsinsatser, inklusive uppföljningsrutiner samt insatser i skola och omsorg för dessa barn, dels och fram för allt för att ge det enskilda barnet grunden till optimala förutsättningar för utveckling.

I den svenska nationella prospektiva uppföljningsstudien av alla barn som föddes extremt för tidigt (mellan graviditetsvecka 22 och 27), 2004-2007, pågår sammanställning av resultat efter bedömningarna vid 6.5 årsålder. Denna studie har på nationell nivå inkluderat 1011 barn födda, varav 494 överlevde till 1 årsålder. Knappt 1/5 av den nationella kohorten tillhör Västra Götalandsregionen och där har majoriteten undersökts av neuropsykolog Eva Rehn och barnneurolog Maria Hafström både vid 2.5- och 6.5- års ålder. Det är genomfört barnneurologiska, neuropsykologiska och motoriska undersökningar. I tillägg är det genomfört screening för neuropsykiatriska svårigheter och symptom.

Följande arbeten är under slutförande med MH som huvudansvarig:

- Neurologic comorbidities in extremely preterm born children - neurodevelopmental function, neurological disorders and severity of the overall impact on cerebral function. Hafström M, Källén K, Marsal K, Serenius F, Stjernqvist K, Hellgren K, Farooqi A, Strömberg B.
- Riskfactors for cerebral palsy and/or death in extremely preterm born children. Hafström M, Källén K, Serenius F, Rehn E, Marsal K, Strömberg B.

Som medarbetare deltar MH i bland annat i följande arbeten som pågår:

- The Bayley-III Motor Index at 2.5 years cannot reliably predict motor impairment according to the Movement ABC-2 at 6.5 years in extremely preterm born children – The EXPRESS Study. Montgomery C, Setanen S, Fredriksson Y, Hafström M, Serenius F.
- Mental health at 6.5 years in children born extremely preterm without neurodevelopmental disability; the EXPRESS study. Serenius F, Fredriksson Y, Månsson J, Åden U, Hafström M, Stjernqvist K, Farooqi A.
- Cognitive and Behavioral Aspects of Executive Functioning at Age 6.5 years in Children Born Extremely Preterm: A Swedish National Prospective study (EXPRESS) Farooqi A, Serenius F, Adamsson M,

- Hafström M, Åden U, Westas-Hellström L, Stjernqvist K.
- Developmental problems in extremely preterm children with borderline intellectual functioning at 6.5 years in Sweden (the EXPRESS study). Serenius F, Farooqi A, Fellman V, Hafström M, Källén K, Lindberg E, Marsal K, Olhager E, Stjernqvist K, Strömberg B, Åden U.
 - Early intakes of energy and macronutrients are associated with cognitive development at 6.5 years of age in extremely preterm infants. Späth C, Stoltz Sjöström E, Norman M, Åden U, Hafström M, Serenius F, Farooqi A, Domellöf M. (Abstract EAPS 2018)
 - Longterm outcome in extreme preterm born infants – neurobehavioral aspects in a regional cohort. Rehn E, Kadesjö B, Tessin T, Hafström M.

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

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

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Hafström M, Salvesen Ø, Kjellmer I. Boys and girls differ in symptoms and neurodevelopmental outcome after perinatal metabolic acidosis, a population based study. *Acta Paediatr.* 2018 Dec 18.
2. Hemati P, Revah-Polti A Hafstrom M, et al. Refining the phenotype associated with GNB1 mutations: clinical data on 18 newly identified patients and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2018 Nov;176(11):2259.
3. Bolk J, Farooqi A, Hafström M, Åden U, Serenius F. Developmental Coordination Disorder and Its Association With Developmental Comorbidities at 6.5 Years in Apparently Healthy Children Born Extremely Preterm. *JAMA Pediatr.* 2018 Aug 1;172(8):765.
4. Hafström M, Källén K, Serenius F, Marsál K, Rehn E, Drake H, Åden U, Farooqi A, Thorngren-Jerneck K, Strömberg B. Cerebral Palsy in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics.* 2018 Jan;141(1):e2017-1433.

Huvudman

Karin Sävman
karin.savman@pediat.gu.se

Medarbetare

Tomas Bokemark
Elsa Bona
Ann Hellström
Anna-Lena Hård
Anna Thorell

Finansiärer

FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap

Inflammatorisk aktivering – en gemensam faktor bakom för tidig födsel och neurologisk funktionsstörning hos barnet? Uppföljningsstudie vid sju års ålder

Det för tidigt födda barnet löper en betydande risk att utveckla hjärnskador med bestående funktionshinder som följd. Förutom CP-skador och utvecklingsstörning är komplicerade synstörningar och problem med koncentration/ uppmärksamhet samt inläring vanliga. Nyligen publicerade studier visar att över 50% av de allra minsta barnen drabbas av neurologiska, synmässiga eller kognitiva störningar. Infektion i fostervatten och fosterhinna, s.k. chorioamnionit, är sannolikt en vanlig orsak till för tidig förlossning, men tros också vara direkt kopplad till utvecklingen av hjärnskador hos barnet.

I denna studie följs barnen till ca. 300 mödrar som ingått i en studie av infektion i samband med prematurt värkarbete och där prover tagits från fostervatten, moderkaka och navelsträngsblod. De barn som fötts innan 34 veckors gestationsålder (124 st.) har sedan genomgått upprepade ultraljudsundersökningar av hjärnan samt ögonbedömning under nyföddhetsperioden och flertalet (98 av 115 överlevande barn) har även genomgått en omfattande uppföljning med synbedömning, neurologbedömning samt neuropsykologbedömning vid två år ålder. Denna visar att 15% av barnen hade betydande handikapp som CP-skada, blindhet eller utvecklingsstörning. Rekryteringen av barn har skett under en dryg fyraårsperiod vilket innebär att bearbetningen av data från tvåårskontrollen fortfarande pågår. Vi vet därför ännu inte i vilken grad förekomsten av chorioamnionit har påverkat barnens neurologiska eller mentala utveckling. Det är dessutom i denna ålder för tidigt att bedöma mindre uttalade kognitiva svårigheter, beteendeproblematik och mer sam- mansatta synproblem.

Nyare studier visar att de för tidigt födda barnens svårigheter ofta blir mer påtagliga då de blir äldre och ställs inför mer komplicerade uppgifter. Vi vill i denna studie fortsätta uppföljningen av dessa barn som vi har en unik kunskap om, med omfattande data insamlade med början redan innan barnet fötts. Vi planerar därför att åter bedöma barnen i samband med skolstart (7-8 års ålder). I undersökningen ingår läkarbedömning med neurologisk bedömning samt inhämtande av uppgifter om tillväxt och sjuklighet (barnläkare/barnneurolog), motorisk bedömning (sjukgymnast), bedömning av synfunktion (barnögonläkare) samt neuropsykologisk utvecklings- och beteendebedömning (psykolog). Samtliga barn har fötts på SU, men en stor del av barnen har remitterats dit i samband med för tidig födsel och därefter vårdats och följts upp på respektive hemortssjukhus. Resultaten är därmed av intresse för hela regionens förlossnings- och nyföddhetssjukvård och kan på sikt påverka våra rutiner för omhändertagande av mödrar med hotande förtidsbörd, identifikation av riskbarn samt uppföljningen av för tidigt födda barn.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Lofqvist CA, Najm S, Hellgren G, Engstrom E, Savman K, Nilsson AK, Andersson MX, Hard AL, Smith LEH, Hellstrom A. Association of Retinopathy of Prematurity With Low Levels of Arachidonic Acid: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(3):271-7.
2. Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, Savman K, Smith LEH, Hellstrom A. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2018.
3. Nilsson AK, Lofqvist C, Najm S, Hellgren G, Savman K, Andersson MX, Smith LEH, Hellstrom A. Long-chain polyunsaturated fatty acids decline rapidly in milk from mothers delivering extremely pre-term indicating the need for supplementation. *Acta Paediatr.* 2018;107(6):1020-7.
4. Nilsson AK, Lofqvist C, Najm S, Hellgren G, Savman K, Andersson MX, Smith LEH, Hellstrom A. Influence of Human Milk and Parenteral Lipid Emulsions on Serum Fatty Acid Profiles in Extremely Preterm Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* Epub 2018/04/22.
5. Toorell H, Zetterberg H, Blennow K, Savman K, Hagberg H. Increase of neuronal injury markers Tau and neurofilament light proteins in umbilical blood after intrapartum asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(18):2468-72.

Doktorander

Anna Thorell

William Hellström

Huvudman

Birger Trollfors
birger.trollfors@vgregion.se

Medarbetare

Margret Johansson
Gudjonsdottir
Anders Elfvin
Elisabet Hentz
Ingemar Tessin
Stefan Berg

Invasiva infektioner hos nyfödda med speciell hänsyn till Grupp B streptokocker

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

Pågående och planerade studier:

1. Serotyper av GBS

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

2. Epidemiologi och klinik vid invasiva GBS infektioner

GBS drabbar inte bara nyfödda utan också individer med starkt nedsatt infektionsförsvar p.g.a. hög ålder eller allvarliga underliggande sjukdomar, som påverkar immunförsvaret. GBS efter nyföddhetsperioden har bara studerats in några få studier bl. a. i Göteborg och 5 kranskommuner 1981-95. Göteborgsstudien visade en total incidens innefattande alla åldrar på 2,4/100,000 per år med högst incidens hos nyfödda och äldre. Den vanligaste manifestationen var sepsis utan påvisbart fokus samt förvånansvärt många ledinfektioner.

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

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

Summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Elfving, K, Shakely, D, Andersson, M, Baltzell, K., Msellem, M. I., Bjorkman, A., Martensson, A., Petzold, M, Trollfors, B, Lindh, M, Björkman, A, Mårtensson, A, Pathogen Clearance and New Respiratory Tract Infections Among Febrile Children in Zanzibar Investigated With Multitargeting Real-Time Polymerase Chain Reaction on Paired Nasopharyngeal Swab Samples, *Pediatric Infectious Disease Journal.*, 37:7, s. 643-648, 2018.
2. Gente-Lidholm, A, Inerot, A, Gillstedt, M, Bergfors, E, Trollfors, B, Comparison of reactivity to a metallic disc and 2% aluminium salt in 366 children, and reproducibility over time for 241 young adults with childhood vaccine-related aluminium contact allergy., *Contact Dermatitis.*, 79:1, s. 26-30, 2018.

Huvudman

Kate Abrahamsson
kate.abrahamsson@vgregion.se

Medarbetare

Magdalena Vu Minh Arnell
Lisa Bondjers
Peter Carlsson
John Chaplin
Michaela Dellenmark-Blom
Vladimir Gatzinsky
Eva Jennische
Linus Jönsson
Birgitta Lindehall
Anders Möller
Anders Sandin
Ulla Sillén
Ulrika Svenninghed
Sofie Örnö Ax

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus forskningsfond
Drottning Silvias Jubileumsfond
Elin & Carl Linders Fond
Fru Mary von Sydow donationsfond
Göteborgs Läkaresällskap
HKH Kronprinsessans Lovisas minnesfond
Jerringfonden
Kristina Stenborgs Stiftelse
Majblomman
Norrbacka Eugeniastiftelsen
Petter Silfverschiölds Minnesfond
RBU:s forskningsstiftelse
Wilhelm & Martina Lundgrens Vetenskapsfond
Ågrenska Stiftelsen

I. Neurogen blås- och tarmfunktionsstörning hos ungdomar och vuxna med ryggmärgsbräck

För omhändertagande av barn med ryggmärgsbräck finns vid Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg sedan lång tid en multidisciplinär teambildning. Hos individerna ses neurogen blås- och tarmfunktionsstörning, varierande grad av pares av nedre extremiteterna, liksom hydrocefalus. Kognitiva problem ses ofta och kan relateras till hjärnmissbildningen men även till hydrocefalus-problematiken med försämrad tidsuppfattning och svårigheter att strukturera sin dag. Vid neurogen blåsfunktionsstörning finns risk för njurskador orsakat av höga tryck i blåsan och läckage där utflödesmotståndet är för lågt. Vid risk för njurskador vidtas aktiva åtgärder mot blåsdysfunktionen, medan läckage är socialt besvärligt men utan absolut indikation för åtgärd. Första steget är alltid ren intermitterande kateterisering (RIK) och blåsdämpande farmaka. Nästa steg är operation med blåsförstoring, tätning av blåshalsen och anläggande av alternativ RIK kanal. Operation fordrar livslång RIK och uppföljning.

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

Inom barnsjukvården finns sedan många år ett strukturerat omhändertagande av barn med ryggmärgsbräck vilket inte har sin motsvarighet i vuxenvården. Detta utgör grunden för livskvalité studierna, dvs. att erhålla en vetenskaplig grund för förändring. Sedan 1977 har 14 individer från västra Sverige med ryggmärgsbräck och neurogen blåsdysfunktion (NBD) inlett RIK-behandling och överförts till vuxenvården. Förutom sin NBD har majoriteten av dessa individer också fekal inkontinens med regelbundet lavemangsbehov. Individerna har deltagit i en intervjustudie.

Resultatet har publicerats. Som en jämförelsegrupp har tonåringar 16-18 år med ryggmärgsbräck, (25 individer) deltagit i motsvarande intervjustudie som vuxenpopulationen med tillägg av en prospektiv utvärdering av urin- och avföringsläckage med avsikt att koppla subjektiva svar på enkät och intervjufrågor till objektiva variabler. Genomgång av journal och intervju gjordes med fokus på självständighet i RIK och tarmtömningsregim, behov av påminnelse eller assistent, socialt liv och fysiska intima relationer. Resultatet visade att med aktiv uro/tarmterapi och standardiserad uppföljning kan man uppnå en internationellt sett hög frekvens av urinkontinens hos unga med ryggmärgsbräck. Urinkontinens verkar vara en framgångsfaktor för att öka möjligheten till ett socialt aktivt liv och nära intima relationer. Resultatet har publicerats. En kvalitativ studie med fokus på upplevelsen av att leva med urin- och avföringsläckage kommer att utföras på en vuxen population med ryggmärgsbräck. Vid sökning i cinahl/pubmed med publikation de senaste 10 åren fann man ingen studie där individer med ryggmärgsbräck beskriver sin upplevelse av inkontinens. Det finns en stor kunskapslucka inom forskningen på området. Studien är en beskrivande kvalitativ se-

mistrukturerad intervjustudie. Datan kommer att analyseras med induktiv ansats och utgår därmed från innehållet i intervjustexterna.

II. Kliniska studier av esofagusatresi

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

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

Under de senaste åren har vi fokuserat våra studier på hur sjukligheten ser ut i vuxen ålder. Lungfunktionen hos patienter med EA kan vara både restriktivt och obstruktivt påverkad. I senare studier tycks den mer uttalad i vuxen ålder än vad man tidigare förstått. Många har astmaliknande besvär. Risken för utveckling av esofagit och Barretts esofagus, förstadiet till adenocarcinom, är också ökad. Syftet i denna forskning har varit att kartlägga riskfaktorer för nedsatt lung- och matstrupsfunktion, initiera preventiva åtgärder och sprida kunskap om behovet av uppföljning inom vuxenvården. Vi har gått igenom undersökningsresultaten vid 1,7 och 15 år hos de barn som opererats på grund av gastroesophageal reflux under uppväxten och jämfört med de barn som ej genomfört refluxoperation. Arbetet har givit upphov till Examensarbetet "Anti-reflux procedures in children with Esophageal Atresia: A Follow Up" och är på väg att bearbetas för publikation.

Vi har deltagit i en Nordisk multicenterstudie som kartlagt behandlingen av Long-Gap Esophagus Atresia i Norden under 15 år. Long-Gap esophagus atresia är en variant av missbildningen där mycket matstrupsvävnad saknas, vilket gör behandlingen svår. Det finns flera olika behandlingar beskrivna, men det finns ingen kunskap om för och nackdelar med de olika metoderna. Den Nordiska studien syftar till att kartlägga hur denna missbildnings variant behandlas i Norden, och det kortsiktiga utfallet av behandlingen.

Vi skall nu följa upp resultaten på de patienter som opererats i Göteborg mellan 1997-2017, drygt 170 stycken. Denna uppföljning sker enligt ett lokalt vårdprogram innefattande frågor rörande matstrups- eller luftvägsbesvär samt funktionsundersökningar av luftvägarna och matstrupen.

Patienterna har följts enligt ett standardiserat vårdprogram vid nyckelåldrar 1, 3-4, 7, 12, 15 års ålder.

Uppföljningsprogrammet innefattar frågor om matstrups- eller luftvägsbesvär, funktionsundersökningar av luftvägarna och matstrupen (i åldrar 1, 7, 15 år) och ett validerat sjukdomsspecifikt instrument för att mäta hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) för åldrarna 2-7 och 8-17 års ålder. Utöver detta så svarar 15-åringarna på samma frågor rörande mat- och luftstrupssymptom som våra patienter i den tidigare nämnda vuxenstudien fick svara på, samt genomgår en gastroskopi. Syftet är att kartlägga prevalensen för mat/måltidssvårigheter hos EA-överlevare från 2-17 års ålder, att undersöka om prevalensen varierar med kliniska faktorer och att ta reda på om mat/måltidssvårigheter inverkar på generell livskvalitet. Utöver detta så önskar vi att beskriva hur tillväxten hos barn med EA utvecklas från födsel till 15 års ålder, och att utreda vilka faktorer som predisponerar för en eventuell tillväxthämning. Vidare önskar vi att för EA-överlevarna beskriva matstrups- och luftvägssjuklighet vid 15 års ålder baserat på funktionsmättningsresultat i ett standardiserat vårdprogram. Förhoppningsvis skall den ökade kunskapen kunna bidra till att vi får bättre uppföljningsrutiner under uppväxten samt kan komma med rekommendationer rörande den fortsatta uppföljning i vuxenvården.

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

Kunskap om hur esofagusatresi påverkar barnets och familjens dagliga liv fysiskt, socialt och psykologiskt och ur barn- och föräldraperspektiv har ökat de senaste åren tack vare vårt forskningsprojekt, liksom om hur barnen hanterar påfrestningar till följd av deras sjuklighet (coping) och vilken inverkan det har på hälsa och livskvalitet (HRQOL). I sällsynta diagnoser är inte alltid allmänna enkäter känsliga för att fånga hur de kliniska karakteristika påverkar barnets dagliga liv, varför viktig information kan gå förlorad. Med ökad kunskap om HRQOL och psykosociala utfall samt om vilka faktorer som avgör detta hos barn, ungdomar med EA och hos deras familj vill vi förbättra vård, behandling och uppföljning. Arbetet startade med en avhandling i ämnet, som förfärdigades 2017, i vilken ett utvecklat ett diagnosspecifikt HRQOL-frågeformulär ("the EA-QOL questionnaire") utvecklades och pilottestades. The EA-QOL questionnaire utgår från patientgruppens specifika sjuklighet och kan på ett tillförlitligt sätt utvärdera vård och behandling ur barnets perspektiv. Dess finala valideringsstudie publicerades 2018. Arbetet har följt internationell standard för utveckling av patientrapporterade utfallsmått (PROM). Utveckling och psykometrisk testning har skett samtidigt i två olika länder (Sverige och Tyskland) under samverkan med barn och familjer. Därutöver har vi också utvecklat en diagnosspecifik coping-enkät, där barnets sätt att hantera sin sjuklighet kan relateras till utfall i hälsa och QOL. Den första frågeformulär om coping handlar om hur barn och ungdomar med EA hanterar problem med ätande och drickande, och accepterades för publikation under 2018. Den skapade förståelse för att det utöver kliniska faktorer också är barns tankar och beteende om sin sjukdom som påverkar deras HRQOL. Exempelvis är barn som undviker mat/måltidssituationer, uttrycker rädsla och oro för dem samt gömmer undan/kastar mat de barn som har negativt påverkad hälsorelaterad livskvalitet. Under 2018 publicerade vi även en internationell studie om vilka kliniska faktorer som påverkar generell HRQOL hos barn med esofagusatresi och skillnader i HRQOL mellan svenska och tyska barndär det framkom att barn med EA har sämre HRQOL enligt föräldrar, men ej enligt barnen. Svenska barn har i denna studie bättre HRQOL än tyska barn med esofagusatresi. Under sammanställning är nu också en studie där vi evaluerar överensstämmelsen mellan barns- och föräldrars skattning av barnets livskvalitet och om det finns någon skillnad i den generella eller diagnos-specifika livskvalitetsskattningen.

Vidare planeras, the EA-QOL questionnaires att i samverkan med internationell samarbets-partner att översättas och valideras på andra språk (se Michaela Dellenmark Blom). I ett nytt doktorandprojekt håller vi på att undersöka om mat/måltids- svårigheter inverkar på den generella HRQOL. Vi kommer också att tillämpa "the EA-QOL questionnaire" i en nationell kohort svenska barn som har ett så stort anatomiskt gap mellan matstrupsändarna ("long-gap" esofagusatresi) att primäranastomos ej är möjlig under barnets första levnadsdagar. Doktoranden kommer då att få utvärdera vilken kirurgisk teknik (fördröjd anastomos och olika typer av vävnadsersättning) som är associerat till god livskvalitet i åldern 2-18 år. Nästa steg i detta delprojekt innebär även att avgöra hur familjens HRQOL ser ut och vilka faktorer som avgör den.

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

I tidigare studier har vi kunnat visa att alla patienter med för långt avstånd mellan övre och nedre matstrupssegmentet, s.k. long-gap, har en kliniskt signifikant nedsatt lung- och matstrupsfunktion vilken kvarstår i vuxenlivet. Avståndet kan vara så stort att rekonstruktionen av esofagus dröjer och att skarven får överbryggas med annan vävnad. Målsättningen med denna studie är att förbättra den kirurgiska behandlingen. Således bedriver vi experimentell forskning med gris som djurmodell där delar av matstrupen ersätts med kommersiellt tillgängligt biomaterial utan att större ärr i anastomosen bildas och därmed orsakar fortsatt hög sjuklighet eller död. Under de år som forskningen pågått har antalet grisar i studien ökat och överlevnaden förbättrats. Fokus är inriktat mot att förstå nervsystemets inverkan på läkningsprocessen, för att möjliggöra ytterligare förbättringar i läkningsförloppet. Vi sammanställer resultaten makro- och mikroskopisk där nybildning av matstrupe in vivo på implanterat extracellulärmatris utvecklats under 20 samt 35 dagar. I 35-dagars studierna har vi sett att mognadsgrad och organisation av nybildade celler försämras efter att extracellulärmatris försvunnit. Under våren 2018 har vi vidare utvecklat modellen så att nytt biomaterial tillförts via gastroskopi efter 20 dagar. Resultatet av läkning mellan 20 och 35 dagar efter operationen kommer att sammanställas för publikation under 2019

III. Gastroschisis

Translation, validering och application av “PedsQL GI symptom module” på patienter med gastroschisis samt on patients with gastroschisis and a retrospective study of complex gastroschisis. Barn kan födas med bukväggsbräck vilket innebär att bukväggen inte slutits och tarmarna följaktligen inte ligger inne i bukhålan. Dessa barn opereras under första levnadsdygnet vilket innebär att man i de flesta fall kan återbördra tarmarna till bukhålan. Denna missbildning ger i många fall besvär med tarmarnas funktion. Livskvalité är ett utfallsmått på den givna vården och behöver belysas även hos barn. Det finns en enkät, PedsQL Gastro Intestinal Symtom Module, som används för att belysa barns livskvalité vad gäller mag-tarmsymptom samt om de upplever oro kring detta.

Arbete 1: Översättning och validering av PedsQL Gastro Intestinal Symtom Module från engelska till svenska.

Arbete 2: Kvantitativ tvärsnittsstudie för validering och reliabilitetstest av den svenska PedsQL Gastro Intestinal Symtom Module.

Arbete 3: Retrospektiv journalgenomgång av barn i 2-18 års åldern födda med gastroschisis samt tillämpning av den svenska PedsQL Gastro Intestinal Symtom Module på denna grupp. Detta för att undersöka om det finns samband mellan missbildningens svårighetsgrad och barnens livskvalité.

Arbete 4: Tillämpning av SDQ-The Strengths and Difficulties Questionnaire på den i arbete 3 genomgångna gruppen. Detta för att belysa om det i denna grupp finns en psykisk ohälsa jämfört med normalbefolkningen.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Dellenmark-Blom M, Dingemann J, Witt S, Quitmann JH, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Bullinger M, Flieder S, Ure BM, Dingemann C, Abrahamsson K. The Esophageal-Atresia-Quality-of-life Questionnaires: Feasibility, Validity and Reliability in Sweden and Germany. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(4):469-77.
2. Dellenmark-Blom M, Jonsson L, Gatzinsky V, Abrahamsson K. Clinical predictors and prevalence of receiving special preschool/school support in children with repaired esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):1970-5.
3. Flieder S, Dellenmark-Blom M, Witt S, Dingemann C, Quitmann JH, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Dammeier BG, Bullinger M, Ure BM, Abrahamsson K, Dingemann J. Generic Health-Related Quality of Life after Repair of Esophageal Atresia and Its Determinants within a German-Swedish Cohort. *Eur J Pediatr Surg.* Epub 2018/09/28.
4. Witt S, Dellenmark-Blom M, Flieder S, Dingemann J, Abrahamsson K, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Ure B, Dingemann C, Bullinger M, Sommer R, Quitmann JH. Health-related quality of life experiences in children and adolescents born with esophageal atresia: A Swedish-German focus group study. *Child Care Health Dev.* Epub 2018/09/18.
5. Vu Minh Arnell M, Abrahamsson K. Urinary continence appears to enhance social participation and intimate relations in adolescents with myelomeningocele. *J Pediatr Urol.* Epub 2018/09/20.

Pågående doktorandprojekt

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

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

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

Matilda Bräutigam. Diagnos och uppföljning av barn med Hirschsprungs sjukdom. Biträdande handledare Helena Borg.

Akutsjukvård och Barnkirurgi

Huvudman

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

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Stiftelsen Drottning Silvias
barn- och ungdomssjukhus
forskningsfond
Drottning Silvias
Jubileumsfond
Fru Mary von Sydow
donationsfond
Jerringfonden
Majblomman
Petter Silfverskiölds
Minnesfond

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

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

I ett samarbetsprojekt med inst.för medicinsk psykologi, Hamburg-Eppendorf samt barnkirurgiska kliniken i Hannover, Tyskland har jag och medarbetare genererat nyskapande forskning om HRQOL hos barn som föds med avbruten matstrupe, esofagusatresi (EA). Under 2018, har vi i dessa internationella studier kunnat se att barn och föräldrar framträdande beskriver fysisk och social påverkan hos barn med EA. Vi har i internationellt unikt stora patientmaterial identifierat riskfaktorer för nedsatt generisk HRQOL såsom prematuritet, pojke, svår typ av EA missbildning, ensamstående förälder och tysk patient. Som fortsättning på min avhandling publicerades den finala psykometriska utvärderingen av den diagnospecifika HRQOL enkäten jag utvecklat för barn med EA i åldern 2-7 och 8-17 år, "the EA-QOL-questionnaires". Den avser mäta aspekter viktiga för dessa barn, och har blivit internationellt eftertraktad. I samarbete med flera center i världen har översättnings- och valideringsarbete av "the EA-QOL-questionnaires" påbörjats såsom i Turkiet, USA, Spanien och Storbritannien. Detta kommer bidra till att standardisera och därmed öka generaliserbarheten vid kliniska utvärderingar hos barn med EA ur barns och föräldrars perspektiv, vilket är mycket värdefullt i en sällsynt diagnos som EA.

Utifrån mitt arbete i internationella expertkommittéer samt expertråd för patientföreningar, medverkar jag till vård och behandlingsrekommendationer för individer med EA. I en internationell arbetsgrupp genomför vi nu en litteraturöversikt och konsensusstudie, som syftar till att skapa riktlinjer i överföring av patienter med EA från barn till vuxensjukvård. Mitt delansvar är HRQOL och psykologisk hälsa. Studien leds av Dr. Usha Krishnan, Sydney Children's Hospital, Australien. Utöver detta utvärderar jag i en svensk-tysk kohort barn födda med EA vilka kongenitala, kirurgiska samt symtomspecifika riskfaktorer som associeras till negativ påverkan på diagnos-specifika HRQOL-områden enligt "the EA-QOL-questionnaires". Nästa steg är även att genom vår insamlade data utvärdera hur familjens

HRQOL påverkas ur ett kvalitativt och kvantitativt perspektiv. I ett nytt doktorandprojekt, där jag är bitr. handledare, utvärderar Sofie Örnö Ax vilka mat- och måltidsbesvär som påverkar den generiska HRQOL negativt, och vi kommer att utvärdera vilken kirurgisk behandling av fördröjd anastomos och olika typer av vävnadsersättning vid long-gap EA som är framgångsrik ur ett HRQOL perspektiv i barnåldern, i samarbete med samtliga barnkirurgiska center i Sverige och genom "the EA-QOL-questionnaires".

I samarbete med Akademiska sjukhuset i Uppsala utvärderas HRQOL hos barn med VACTERL, som är akronym för att barnen har minst tre missbildningar i Vertebra, Anus, Cor, Trakea, Esofagus, Ren, Limb. Därutöver, färdigställdes jag 2018 i samarbete med barnurologiska teamet, en systematisk litteraturöversikt om 21 studier om HRQOL hos individer födda med blåsexstrofi epispadi-komplexet, samt en metaanalys. Här påvisade vi ett forskningsområde med flera förbättringsmöjligheter. Inom barnurologin, och i ett projekt som leds av Sofia Sjöström, är jag biträdande handledare för Josefin Nordenström. Tillsammans evaluerar vi föräldraperspektivet vid handläggning av spädbarn med höggradig urinvägsreflux (VUR), då val av behandling avseende reflux i denna åldersgrupp fortfarande är omdebatterad och saknar entydiga behandlingsriktlinjer. Under 2018, samlade vi in och analyserade data från fyra standardiserade fokusgrupper med 19 föräldrar till barn med höggradig VUR, där barnet behandlats antingen med antibiotikaproylax enbart eller kirurgi/endoskopi. Hittills har ingen sådan fokusgruppsstudie beskrivits i litteraturen. I ett annat doktorandprojekt, där jag är biträdande handledare för Matilda Bräutigam, kommer ett HRQOL instrument för barn med funktionella eller organiska gastrointestinala sjukdomar hos svenska barn att valideras, sedermera användas i utvärdering av HRQOL hos barn födda med gastroschis. Därutöver planerar Matilda att utvärdera om barn med gastroschis har ökad risk för psykisk ohälsa jämfört med friska barn.

Summary

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Dellenmark-Blom M, Dingemann J, Witt S, Quitmann JH, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Bullinger M, Flieder S, Ure BM, Dingemann C, Abrahamsson K. The Esophageal-Atresia-Quality-of-life Questionnaires: Feasibility, Validity and Reliability in Sweden and Germany. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(4):469-77.
2. Dellenmark-Blom M, Jonsson L, Gatzinsky V, Abrahamsson K. Clinical predictors and prevalence of receiving special preschool/school support in children with repaired esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):1970-5.
3. Flieder S, Dellenmark-Blom M, Witt S, Dingemann C, Quitmann JH, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Dammeier BG, Bullinger M, Ure BM, Abrahamsson K, Dingemann J. Generic Health-Related Quality of Life after Repair of Esophageal Atresia and Its Determinants within a German-Swedish Cohort. *Eur J Pediatr Surg.* Epub 2018/09/28.
4. Witt S, Dellenmark-Blom M, Flieder S, Dingemann J, Abrahamsson K, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Ure B, Dingemann C, Bullinger M, Sommer R, Quitmann JH. Health-related quality of life experiences in children and adolescents born with esophageal atresia: A Swedish-German focus group study. *Child Care Health Dev.* Epub 2018/09/18.

5. Witt S, Dellenmark-Blom M, Dingemann J, Dingemann C, Ure BM, Gomez B, Bullinger M, Quitmann J. Quality of Life in Parents of Children Born with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg*. 2018. Epub 2018/06/20.

Doktorander

Biträdande handledare

Josefin Nordenström. Utvärdering av behandlingsalternativ vid höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn. Huvudhandledare Sofia Sjöström. Biträdande handledare; professor Ulla Sillén.

Matilda Bräutigam. Förbättrad utvärdering av livskvalitet och psykisk hälsa hos barn födda med gastroschis och dess implikationer för klinisk uppföljning. Huvudhandledare Kate Abrahamsson, Biträdande Handledare Vladimir Gatzinsky.

Sofie Örnö Ax. Uppföljning under barn- och ungdomsåren hos individer födda med esofagusatresi- mat- och luftstrupssjuklighet, tillväxt och hälsorelaterad livskvalitet. Huvudhandledare Kate Abrahamsson, Biträdande Handledare Vladimir Gatzinsky.

Huvudman

Gundela Holmdahl
gundela.holmdahl@vgregion.se

Medarbetare

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

Långtidsuppföljningar av barn med hypospadi och andra genitila missbildningar/DSD

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

Sammanfattning

Projekt angående långtidsuppföljning hypospadi

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

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

Projekt angående DSD

Att födas med oklart kön, det vill säga att det inte går att bedöma om det nyfödda barnet är en flicka eller pojke, innebär en krissituation för föräldrarna och har för barnet livslånga konsekvenser. Göteborg har ett välfungerande multidisciplinärt DSD (Disorders of Sexual Development) team för ett adekvat omhändertagande av patienten och familjen. Långtidsuppföljningar av barnen är efterfrågade för att fylla kunskapsluckor angående medicinsk utredning, kirurgi och behov av psykologiska insatser.

2010 startades en nationell prospektiv studie, som utgår från de fyra DSD teamen i Sverige. Där erbjuds samtliga barn födda med oklart kön (c:a 15 födda per år i Sverige) och deras familjer att delta. Vi använder ett strukturerat utrednings- och uppföljningsprogram med medicinska, kirurgiska

och psykologiska kontroller upp till och med 15 års ålder. Vi har nu inkluderat 30 barn i Göteborgsdelen och kommer att starta sammanställningen av de första resultaten.

Vetenskaplig rapport

Publikationer

1. Dellenmark-Blom M, Dingemann J, Witt S, Quitmann JH, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Bullinger M, Flieder S, Ure BM, Dingemann C, Abrahamsson K. The Esophageal-Atresia-Quality-of-life Questionnaires: Feasibility, Validity and Reliability in Sweden and Germany. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(4):469-77.
2. Dellenmark-Blom M, Jonsson L, Gatzinsky V, Abrahamsson K. Clinical predictors and prevalence of receiving special preschool/school support in children with repaired esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):1970-5.
3. Flieder S, Dellenmark-Blom M, Witt S, Dingemann C, Quitmann JH, Jonsson L, Gatzinsky V, Chaplin JE, Dammeier BG, Bullinger M, Ure BM, Abrahamsson K, Dingemann J. Generic Health-Related Quality of Life after Repair of Esophageal Atresia and Its Determinants within a German-Swedish Cohort. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(1):75-84.

Disputerade

Marie Andersson

Huvudman

Sofia Sjöström
sofia.sjostrom@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Frimurarnas barnhusdirektion
Wilhelm och Martina
Lundgrens stiftelse

Projektbeskrivningar vesicouretral reflux

Vesicouretral reflux innebär patologiskt backflöde av urin från urinblåsa via urinledaren till njuren och är kopplat till ökad risk för urinvägsinfektioner och fortskridande njurskada hos barn. Detta kan i sin tur leda till högt blodtryck och sänkt njurfunktion hos vuxna. Reflux förekommer hos ca 1-2% av den pediatrika populationen med prevalens omvänt proportionerlig mot åldern eftersom den växer bort hos flertalet, framförallt vid lindrig grad av reflux.

Höggradig vesicouretral reflux hos spädbarn har ansetts särskilt utmanande ur ett kliniskt behandlingsperspektiv då denna grupp har högre frekvens njurskador, både i form av medfödd dysplasi och i förvärvade ärr efter genomgångna pyelonefritter. De har dessutom en stor benägenhet att utveckla blåsdysfunktion vilket i sig medför risk för ytterligare infektioner. De har mindre chans till spontant tillfrisknande och har därför i högre utsträckning blivit föremål för medicinsk behandling samt kirurgisk intervention. Pediatrikt Urologiskt Nefrologiskt Centrum (PUNC) vid Drottning Silvias har sedan decennier varit aktiva i gemensam forskning kring vesicouretral reflux. Inom barnurologiska sektionen har vi framförallt fokuserat på studier kring höggradig spädbarnsreflux och blåsdysfunktion och vi har flera aktuella projekt.

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

The Swedish Infant High-grade Reflux Study är en randomiserad kontrollerad nationell multicenterstudie som initierats och drivits med studieledning från Göteborg. Professor Ulla Sillén var en av initiativtagarna till studien som inkluderat 77 spädbarn med höggradig reflux (grad 4-5) mellan år 2004-2014. Patienterna i studien randomiserades till behandling med antibiotikaproylax eller endoskopisk injektionsbehandling med DefluxR (hyaluronsyederivat) med primära frågeställningar om endoskopisk behandling är att föredra framför gängse antibiotikaproylax avseende refluxförsvinnande, urinvägsinfektioner och nya njurskador samt motverkande av blåsdysfunktion. Studiedeltagarna har undersökts vid studiestart och efter ett år med miktionsuretrocytografi, ultraljud urinvägar, njurscintigrafi (DMSA eller MAG-3) samt urodynamiska undersökningar. Regelbundna urinodlingar har tagits och febrila infektioner registrerats.

Josefin Nordenström, specialistläkare vid barnkirurgiska kliniken har tagit sig an bearbetning och sammanfattning av studien som doktorandprojekt och studien har resulterat i fyra publikationer med kommentar från editor i Journal of Pediatric Urology 1-5 Sammanfattningsvis visade studien att endoskopisk behandling är mer effektiv än enbart antibiotikabehandling för att bota eller minska urinvägsreflux men vi såg inga tydliga skillnader mellan behandlingarna vad gäller antal urinvägsinfektioner eller nya njurskador vid ett års uppföljning. Blåsdysfunktion och där särskilt residualurin var

en ogynnsam prognostisk faktor för utfall både vad gäller reflux, urinvägsinfektioner och tillkomst av nya njurskador.

Nytt delprojekt i Josefins avhandling är kvalitativa studier kring PRO (patient/family reported outcome) och PRE (patient/family reported experience) med fokusgruppsmetodik för kartläggning av familjepåverkan av sjukdom och upplevelser av vården vid höggradig reflux. Efter godkännande i EPN har semistrukturerade intervjuer utförts i fokusgrupper under 2018. Arbete pågår med transkribering och tematisering av 2700 statements relaterade till föräldrarnas erfarenheter relaterade till höggradig spädbarnsreflux och materialet kommer att bidra till flera manuskript under det närmaste året. Dessa studier med fokusgruppsmetodik har utförts i samarbete med Michaela Dellenmark Blom, också forskningsverksam vid barnkirurgen och avdelningen för Pediatrik.

II. Långtidsuppföljning av spädbarnsrefluxstudien

Fortsatt uppföljning av populationen i spädbarnsrefluxstudien planeras då nu 5-10 år förflutit sedan studiedeltagarna inkluderades. En kritik som framfördes var den relativt korta uppföljningstiden på 1 år i ursprungsstudien. Vi har nu chansen att återvända och göra en prospektiv tvärsnittsbedömning av en unik studiepopulation med tidigt diagnosticerad höggradig reflux och se om skillnad föreligger mellan aktiv behandling (endoskopisk DefluxR injektion) och konservativ behandling med antibiotikaproylax, på lång sikt avseende blåsfunktion, urinvägsinfektioner, njurskador och fortsatt behov av kirurgi. I samverkan med studiecenter i hela landet ges erbjudande till forskningspersonerna om att inkluderas i ny studie med strukturerad uppföljning med ultraljud urinvägar, gammakameraundersökning, urin och blodprovstagnning samt uroterapeutisk bedömning inklusive flödesmätning och resurinbestämning. Ansökan till EPN har skrivits och Jakob Bäckstrand, ST-läkare på barnkirurgen är engagerad att tillsammans med studieledningsgrupp vid DSBUS arbeta med forskningsprojektet med planerad uppstart 2019.

III. Genetiska studier vid familjär höggradig vesicouretral reflux

Zsuzsa Bartik, överläkare vid barnkirurgen disputerade den 30:e september 2018 med avhandling 'Genetic Studies of Familial Vesicoureteral Reflux'. Det är känt att det finns en ärftlighet med tydligt ökad risk för urinvägsreflux hos släktingar till identifierade patienter men de genetiska faktorerna är ofullständigt kartlagda.

Detta är en gedigen avhandling med fyra delarbeten med samma tema där de två sista består av ett translationellt samarbete mellan kliniskt forskningsverksamma barnkirurger på avdelningen för pediatrik och spetskompetens på avdelningen för klinisk genetik vid Sahlgrenska Akademien.

Zsuzsa har studerat 66 västsvenska familjer med familjär urinvägsreflux och jämfört med sporadiskt uppträdande dito. Hon har visat på överrepresentation av maternell nedärvning. Hon har funnit att svårighetsgraden av refluxsjukdomen inte skilde sig mellan familjär och icke familjär reflux. Hon har även studerat 15 familjer med mer än 3 drabbade individer och i avhandlingen identifierat nya kandidatgener som kan påverka uppkomst av reflux. Hon har befast att urinvägsreflux är en genetiskt höggradigt heterogen missbildning där WES (whole genome sequencing) i kombination med SNP (segregationsanalys) är användbara metoder för att påvisa kandidatgener som delas av familjers sjuka individer och som således kan antas vara involverade i ärftligheten av urinvägsreflux i den aktuella familjen. Vissa familjer delar ansvarig kandidatgen, men oftare ses en variation.

Projektbeskrivning pojkar födda med uratralvalvel

Uretravalvel är ett medfött hinder i urinröret hos pojkar som påverkar tömningen av urinblåsan under fosterlivet. Detta kan ge sekundära effekter på urinvägarna med blåsfunktionsstörning, vidgade övre urinvägar och njurfunktionsnedsättning. Tillståndet är associerat med njurdysplasi, men pojkarna har också en avsevärd risk att utveckla förvärvad njurskada och njursvikt under sin livstid. Riskfaktorer som potentiellt kan vara behandlingsbara är vesicoureteral reflux och blåsdysfunktion. De flesta har en kvarstående blåsmuskelskada och blåsdysfunktion, även efter att hindret i urinröret har åtgärdats kirurgiskt (endoskopiskt). Det är klart bevisat att blåsdysfunktion är relaterat till njurpåverkan, men det har varit svårt att bevisa att behandling av blåsdysfunktion kan förbättra eller bevara njurfunktionen. Polyuri är en effekt av en obstruktivt skadad njure, där tubuli har en nedsatt förmåga att koncentrera urinen vilket i sin tur ger upphov till stora urin-

mängder. Polyuri i kombination med blåsdysfunktion, anses orsaka en snabb njurfunktionsförsämring, där aktiv blåsbehandling rekommenderas. Det finns dock inga studier som bekräftar detta, utan endast fallbeskrivningar.

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

Projektet leds av kollega Gundela Holmdahl, docent vid barnkirurgen och flera i teamet kommer att involveras i forskningen. Studien har nyligen prövats och fått godkänt i EPN och har som huvudsakliga hypotes att utvecklande av polyuri och blåsdysfunktion är en negativ prognostisk faktor för njurfunktion hos pojkar med uretravalvel. Forskningsfrågor är; Hos vilka patienter med uretravalvel och vid vilken ålder utvecklas polyuri? Föregår polyuri en snabb njurfunktionsförsämring hos pojkar med valvel? Har vi påverkat utvecklingen av njur- och blåsfunktion genom aktiv behandling i form av dränering av blåsan med RIK (ren intermitterant kateterisering) och/eller nattdränage. Vi avser här att göra en retrospektiv studie med sammanställning av redan utförda undersökningar av patienter identifierade med ICD-kod uretravalvel som följts vid DSBUS enligt strukturerat kliniskt uppföljningsprogram sedan 2005. Detta program inkluderar ultraljud urinvägar, nuklearmedicinska undersökningar, labarationsundersökningar, miktionsundersökningar med flöde/residualurin, i förekommande fall cystometri samt 24 timmars urinvolyt och dryckesmätningar samt journalanteckningar med planerad identifiering av studiepopulation och datainsamling under 2019.

Projektbeskrivning avföringsvanor hos friska barn

Kunskap saknas om hur avföringsvanor hos barn ser ut under uppväxten. Problem med förstoppning hos barn tenderar att öka och många får inte hjälp i tid, vilket försämrar prognosen. Dessa barn har en sämre livskvalitet än andra barn och många tar med sig sina besvär upp i vuxen ålder. Vi saknar idag kunskap om utlösande faktorer och behöver nya skonsamma metoder för att ställa diagnos och följa behandling vid funktionella tarmtömningsproblem. Vi behöver dessutom med säker diagnostik kunna skilja funktionella från strukturella medfödda, potentiellt livshotande tarmtömningsproblem som exv vid Hirshsprungs sjukdom (colonaganglionos).

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

Denna studie kommer att besvara följande frågor: Hur ser avföringsvanor ut hos friska barn under uppväxten? Kan avvikelser vid anorektal manometri prognosticera framtida tarmproblem? Föreligger dyskoordination och omogen tarmfunktion i ändtarmen tidigt i livet, så som tidigare studier kunnat påvisa visat avsende urinblåsan? Kan tidig pottränning påverka framtida avföringsproblem? Vad är den rektala diametern i olika åldrar och kan avvikelser prognosticera framtida avföringsproblem? Hur vanligt är funktionell förstoppning?

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

Cathrine Gatzinsky, överläkare vid barnkirurgiska kliniken är doktorand i detta projekt vilket avser studera avföringsvanor och utveckling av funktionell förstoppning hos för övrigt friska barn. Denna prospektiva longitudinella observationsstudie har nu nått styrkeberäknat antal och inkluderat 120 nyfödda friska fullgångna barn från normalförlossningen på Östra Sjukhuset. Under uppväxten besvaras validerade enkäter om toalettvanor, tarm- och blåsfunktion och en 3 dagars avföringsdagbok ifylls. Vid 2 samt 6 månaders ålder utförs anorektal manometri med en ny skonsam och sensitiv tryckmätning, HRAM, (High Resolution Anorectal Manometry). Specialgjorda katetrar för små barn har tillverkats för studien, en ultratunn silikonkateter med kanaler för tryckmätning som visar koordination/dyskoordination av tarmtömning och vid vilken ålder den anorektala inhibitionsreflexen tidigast kan påvisas hos friska. Abdominell ultraljud av rektum och urinblåsa utförs vid 2 månader, 6 månader, 1 år, 4 år samt 7 år.

Genom kartläggning av friska barns avföringsvanor under uppväxten bidrar vi med viktigt normalmaterial. Vi kan då bättre utvärdera kirurgiska resultat och styra behandling. Vi kan lättare hitta avvikelser från det normala och snabbare hjälpa barn med funktionell förstoppning. Vi kan sannolikt introducera abdominellt

ultraljud i diagnostisering och uppföljning av funktionell förstoppning och identifiera prognostiska faktorer medförande risk för funktionell förstoppning hos barn från spädbarnsåler. Om samband finns mellan framtida problem och rektal diameter, avvikelser vid anorektal manometri eller i enkätsvar fås prognostiska faktorer som saknas idag. Inklusionsfas avslutat och datainsamling pågår.

Vetenskaplig rapport

Publikationer

1. Andersson, M, Sjöström, S, Wängqvist, M, Örtqvist, L., Nordenskjöld, Holmdahl, G. Psychosocial and Sexual Outcomes in Adolescents following Surgery for Proximal Hypospadias in Childhood, Journal of Urology., 200:6, s. 1362-1370, 2018.

Doktorander

Huvudhandledare

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

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

Disputerade

Doktorand Zsuzsa Bartic, Projekt 'Genetic studies of Familial Vesicoureteral reflux'. Övriga biträdande handledare professor Agneta Nordenskjöld, barnkirurgiska kliniken, KI samt Professor Tommy Martinsson, Avd för klinisk genetik, SU. Huvudhandledare professor Ulla Sillén.

Huvudman

Margret Buchholz
margret.buchholz@vgregion.se

Medarbetare

Kristina Holmgren
Ulrika Ferm

Fjärrkommunikation för personer med kognitiva och kommunikativa funktionsnedsättningar

Sammanfattning

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

Personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter som har svårt att uttrycka sig i tal och skrift kan ha stora begränsningar i tillgången till fjärrkommunikation. Avhandlingen har som syfte att utforska och beskriva fjärrkommunikation för personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter. Avhandlingen fokuserar på fjärrkommunikation i relation till självbestämmande och delaktighet. Tre olika perspektiv har undersökts: personernas egna erfarenheter, förskrivarens och stödpersoners erfarenheter. Avhandlingen innefattar en ramberättelse och fyra delarbeten där deltagarnas erfarenheter av fjärrkommunikation beskrivs. Erfarenheterna har samlats in genom individuella intervjuer och fokusgruppsdiskussioner. Avhandlingen beskriver hur tillgång till fungerande fjärrkommunikation är viktigt för att ha kontroll över sitt eget liv, självbestämmande och delaktighet. Den beskriver också hur det behövs ökad tillgång till fungerande teknik, kunskap och stöd för att personer med kommunikativa och kognitiva svårigheter ska kunna fjärrkommunicera som de själva önskar.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Buchholz M, Ferm U, Holmgren K. "That is how I speak nowadays" – experiences of remote communication among persons with communicative and cognitive disabilities. *Disability and Rehabilitation*. 2018;40(12):1468-79.
2. Buchholz M, Ferm U, Holmgren K. Support persons' views on remote communication and social media for people with communicative and cognitive disabilities. *Disability and Rehabilitation*. 2018:1-9.

Huvudman

Niklas Darin
niklas.darin@vgregion.se

Medarbetare

Mår Tulinius
Kalliopi Sofou
Kristoffer Björkman
Andri Savvidou
Tove Hallböök
Attila Szakacs
Pashtun Shahim
Emil Westerlund

Finansiärer

ALF
Ahlqvists stiftelse
Drottning Silvia Barn- och
ungdomssjukhus
forskningsfond
Svenska folkfonden

Neurodegenerativa sjukdomar hos barn och ungdomar

Sammanfattning

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

1) Neurometabola sjukdomar.

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

2) Narkolepsi hos barn.

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

Summary

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

tochondrial Clinical and Research Network) and Metab-ERN. (European Reference Network)

Our research comprises two distinct projects.

1) Neurometabolic diseases.

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

2) Narcolepsy in childhood.

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Morales Drissi N, Romu T, Landtblom AM, Szakács A, Hallböök T, Darin N, Borga M, Leinhard OD, Engström M. Unexpected Fat Distribution in Adolescents With Narcolepsy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Dec 6;9:728.
2. Sofou K, Shahim P, Tulinius M, Blennow K, Zetterberg H, Mattsson N, Darin N. Cerebrospinal fluid neurofilament light is associated with survival in mitochondrial disease patients. *Mitochondrion*. 2018 Jul 9.
3. Hikmat O, Naess K, Engvall M, Klingenberg C, Rasmussen M, Tallaksen CME, Brodtkorb E, Fiskerstrand T, Isohanni P, Uusimaa J, Darin N, Rahman S, Bindoff LA. Elevated cerebrospinal fluid protein in POLG-related epilepsy: Diagnostic and prognostic implications. *Epilepsia*. 2018 Aug;59(8):1595-1602.
4. Darin N, Leckström K, Sikora P, Lindgren J, Almén G, Asin-Cayuela J. γ -glutamyl transpeptidase deficiency caused by a large homozygous intragenic deletion in GGT1. *Eur J Hum Genet*. 2018 Jun;26(6):808-817.
5. Sofou K, de Coo IFM, Ostergaard E, Isohanni P, Naess K, De Meirleir L, Tzoulis C, Uusimaa J, Lönnqvist T, Bindoff LA, Tulinius M, Darin N. Phenotype-genotype correlations in Leigh syndrome: new insights from a multicentre study of 96 patients. *J Med Genet*. 2018 Jan;55(1):21-27.
6. Westerlund E, Marelsson SE, Ehinger JK, Sjövall F, Morota S, Åsander Frostner E, Oldfors A, Darin N, Lundgren J, Hansson MJ, Fellman V, Elmér E. Oxygen consumption in platelets as an adjunct diagnostic method for pediatric mitochondrial disease. *Pediatr Res*. 2018 Feb;83(2):455-465.

Pågående doktorandprojekt

Bihandledare

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

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

Huvudman
Ulrika Ferm
ulrika.ferm@vgregion.se

Hälsa och välbefinnande hos barn och ungdomar som har en förälder med progredierande neurologisk sjukdom

När en förälder har en progredierande neurologisk sjukdom påverkas familjen. Barnen får ibland ta stort ansvar och den egna hälsan kan bli lidande. Många neurologiska sjukdomar påverkar kommunikationsförmågan vilket innebär att det blir svårare för barnen och föräldrarna att samtala om det vardagliga och om de förändringar som sker i och med sjukdomen. Enligt barnkonventionen, socialtjänstlagen, hälso- och sjukvårdslagen och patientsäkerhetslagen skall barnens perspektiv tillvaratas. Forskningen inom området är dock begränsad och metoder som stärker hälsa, utveckling och välbefinnande hos dessa barn behöver utvecklas. Projektet finansierades av Socialstyrelsen och genomfördes av ett tvärprofessionellt team tillsammans med Nationellt kompetenscentrum anhöriga (NKA). Syftet var att öka kunskapen om vad som främjar hälsa, utveckling och välbefinnande hos barn i familjer där en förälder har en progredierande neurologisk sjukdom.

Projektet undersökte hur barnen och föräldrarna upplever att barnen har det, specificerade stödjande och hindrande faktorer för hälsa och utveckling och utarbetade ett förslag till en modell för hur samhällets insatser och samarbetet runt det enskilda barnet och familjen skulle kunna se ut när en förälder drabbas av progredierande neurologisk sjukdom.

KomHIT Flykting

Projektet KomHIT Flykting handlar om att underlätta kommunikation mellan personal inom sjukvård och tandvård och människor på flykt och på så sätt ge säker, effektiv och personcentrerad vård. Projektet genomförs av Dart – kommunikations- och dataresurscenter på uppdrag av Regionstyrelsen och finansieras med statliga medel för att hantera flyktingsituationen. Logoped, språkvetare, vårdpersonal och vårdutvecklare har tillsammans tagit fram närmare 200 unika bildstöd för olika vårdaktiviteter och processer. Bildstöden med bilder och begriplig text tydliggör till exempel vad man behöver göra som patient före en operation, hur man lämnar återbud och varför man ska få en viss behandling. Det finns också samtalskort för olika vårdssituationer. Alla bildstöd översätts till elva språk. Bildstöden kan laddas ner och användas kostnadsfritt från webben. Projektet utvärderas genom enkäter, intervjuer och fokusgrupper.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar

1. Buchholz, M, Ferm, U & Holmgren, K, ”’That is how I speak nowadays’ - experiences of remote communication among persons with communicative and cognitive disabilities.’, Disability and rehabilitation., 40:12, s. 1468-1479, 2018.
2. Thunberg, G, Ferm, U, Blom, Å, Karlsson, M & Nilsson, S, 'Implemen-

tation of pictorial support for communication with people who have been forced to flee: Experiences from neonatal care', *Journal of Child Health Care.*, 2018.

Huvudman

Christopher Gillberg
christopher.gillberg@gnc.gu.se

Autism, autismliknande tillstånd och andra psykiatriska handikapp-tillstånd med debut under första levnadsåret - Epidemiologi, genetik, neurobiologi, psykosocial anpassning, behandling och prognos

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

Summary

This is a further continuation and extension of the cutting-edge longitudinal Gothenburg Autism Project examining the prevalence, comorbidity (ESSENCE, viz Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations) pathogenesis, intervention and outcome of autism. The project consists of several sub-studies. There is an epidemiological part: a prevalence monitoring study testing the hypothesis that autism is increasingly more common, and the extended analysis of data from follow-up studies into adult age of a population sample of autism identified 25 years ago, including a study of epilepsy in this sample. A clinical part looks at early markers of autism by following infant siblings of children with autism and by following school-age children with autism into adult age. A genetic part looks at linkage and candidate genes in multiply and singly affected families with autism. The genetic substudy includes in-depth collaboration with several international centres, in particular with the Pasteur Institute in Paris, France, and a unique total population genetic study performed by the Gothenburg group in the Faroe Islands. There is a particular focus on early neurodevelopmental genes, including the neuroligins, neurexin, SHANK-3 glutamate and melatonin genes which the Gothenburg group was first to publish (five papers in Nature) are sometimes mutated in autism. A 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. A final part looks at intervention, including effects of new medications and Vitamin D on the core symptoms on autism. There is a strong focus on comorbidity, and on girls with autism in all the substudies. This unique study is at the forefront of international autism research. During 2018 the project has also looked at the relationship between PANS (Pediatric Acute-onset Psychiatric Syndrome) and ESSENCE with one recent publication in The Lancet. Thirtyseven other peer-reviewed papers have been published from the project in 2018.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Aoki, S., Hashimoto, K., Mezawa, H., Hatakenaka, Y., Yasumitsu-Lovell, K., Suganuma, N., . . . Gillberg, C. (2018). Development of a new screening tool for neuromotor development in children aged two - the neuromotor 5min exam 2-year-old version (N5E2). *Brain Dev*, 40(6), 445-451.
2. Arvidsson, O., Gillberg, C., Lichtenstein, P., & Lundstrom, S. (2018). Secular changes in the symptom level of clinically diagnosed autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(7), 744-751.
3. Asberg Johnels, J., Carlsson, E., Norbury, C., Gillberg, C., & Miniscalco, C. (2018). Current profiles and early predictors of reading skills in school-age children with autism spectrum disorders: A longitudinal, retrospective population study. *Autism*, 1362361318811153.
4. Carlsson, E., Miniscalco, C., Gillberg, C., & Asberg Johnels, J. (2018). Assessing False-Belief Understanding in Children with Autism Using a Computer Application: A Pilot Study. *J Psycholinguist Res*, 47(5), 1085-1099.
5. Castellheim, A., Lundstrom, S., Molin, M., Kuja-Halkola, R., Gillberg, C., & Gillberg, C. (2018). The role of general anesthesia on traits of neurodevelopmental disorders in a Swedish cohort of twins. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(9), 966-972.
6. Galazka MA, Asberg Johnels J, Zurcher NR, Hippolyte L, Lemonnier E, Billstedt E, Gillberg C, Hadjikhani N. Pupillary Contagion in Autism. *Psychol Sci*. Epub 2018/11/18.
7. Hadjikhani, N., Asberg Johnels, J., Lassalle, A., Zurcher, N. R., Hippolyte, L., Gillberg, C., . . . Ben-Ari, Y. (2018). Bumetanide for autism: more eye contact, less amygdala activation. *Sci Rep*, 8(1), 3602.
8. Jones, C., Atkinson, P., Memon, A., Dabydeen, L., Das, K. B., Cross, J. H., . . . Reilly, C. Experiences and needs of parents of young children with active epilepsy: A population-based study. *Epilepsy Behav*, Epub 2018/12/01.
9. Kjellmer, L., Fernell, E., Gillberg, C., & Norrelgen, F. (2018). Speech and language profiles in 4- to 6-year-old children with early diagnosis of autism spectrum disorder without intellectual disability. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 2415-2427.
10. Lassalle, A., Zurcher, N. R., Hippolyte, L., Billstedt, E., Porro, C. A., Benuzzi, F., . . . Hadjikhani, N. (2018). Effect of visual stimuli of pain on empathy brain network in people with and without Autism Spectrum Disorder. *Eur J Neurosci*, 48(6), 2333-2342.
11. Martin, J., Taylor, M. J., Rydell, M., Riglin, L., Eyre, O., Lu, Y., . . . Lichtenstein, P. (2018). Sex-specific manifestation of genetic risk for attention deficit hyperactivity disorder in the general population. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(8), 908-916.
12. Martinos, M. M., Pujar, S., Gillberg, C., Cortina-Borja, M., Neville, B. G. R., De Haan, M., . . . Chin, R. F. M. (2018). Long-term behavioural outcomes after paediatric convulsive status epilepticus: a population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol*, 60(4), 409-416.
13. Miniscalco, C., Fernell, E., Thompson, L., Sandberg, E., Kadesjo, B., & Gillberg, C. (2018). Development problems were common five years after positive screening for language disorders and, or, autism at 2.5 years of age. *Acta Paediatr*, 107(10), 1739-1749.
14. Nylander, L., Axmon, A., Bjerne, P., Ahlstrom, G., & Gillberg, C. (2018). Older Adults with Autism Spectrum Disorders in Sweden: A Register Study of Diagnoses, Psychiatric Care Utilization and Psychotropic Medication of 601 Individuals. *J Autism Dev Disord*, 48(9), 3076-3085.
15. Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Schneiderman, J. F., Lundstrom, S., Riaz, B., Sarovic, D., . . . Hadjikhani, N. (2018). Neural gain control measured through cortical gamma oscillations is associated with sensory sensitivity. *Hum Brain Mapp*. Epub 2018/12/15.
16. Orekhova, E. V., Sysoeva, O. V., Schneiderman, J. F., Lundstrom, S., Galuta, I. A., Goiaeva, D. E., . . . Stroganova, T. A. (2018). Input-dependent modulation of MEG gamma oscillations reflects gain control in the visual cortex. *Sci Rep*, 8(1), 8451.
17. Pujar, S. S., Martinos, M. M., Cortina-Borja, M., Chong, W. K. K., De Haan, M., Gillberg, C., . . . Chin, R. F. (2018). Long-term prognosis after childhood convulsive status epilepticus: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2(2), 103-111.
18. Reilly, C., Atkinson, P., Memon, A., Jones, C., Dabydeen, L., Cross, J. H., . . . Scott, R. C. (2018). Child and parental sleep in young children with epilepsy: A population-based case-control study. *Epilepsia Open*, 3(3), 383-391.

19. Reilly, C., Atkinson, P., Memon, A., Jones, C., Dabydeen, L., Das, K. B., . . . Scott, R. C. (2018). Parenting stress and perceived stigma in mothers of young children with epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Behav*, 89, 112-117.
20. Reilly, C., Atkinson, P., Memon, A., Jones, C., Dabydeen, L., Das, K. B., . . . Scott, R. C. (2018). Symptoms of depression, anxiety, and stress in parents of young children with epilepsy: A case controlled population-based study. *Epilepsy Behav*, 80, 177-183.
21. Rydell, M., Lundstrom, S., Gillberg, C., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2018). Has the attention deficit hyperactivity disorder phenotype become more common in children between 2004 and 2014? Trends over 10 years from a Swedish general population sample. *J Child Psychol Psychiatry*, 59(8), 863-871.
22. Rydzewska, E., Hughes-McCormack, L. A., Gillberg, C., Henderson, A., MacIntyre, C., Rintoul, J., & Cooper, S. A. (2018). Prevalence of long-term health conditions in adults with autism: observational study of a whole country population. *BMJ Open*, 8(8), e023945.
23. Rydzewska, E., Hughes-McCormack, L. A., Gillberg, C., Henderson, A., MacIntyre, C., Rintoul, J., & Cooper, S. A. (2018). Prevalence of sensory impairments, physical and intellectual disabilities, and mental health in children and young people with self/proxy-reported autism: Observational study of a whole country population. *Autism*, 1362361318791279.
24. Schachinger-Lorentzon, U., Kadesjo, B., Gillberg, C., & Miniscalco, C. (2018). Children screening positive for language delay at 2.5 years: language disorder and developmental profiles. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 3267-3277.
25. Steffenburg, H., Steffenburg, S., Gillberg, C., & Billstedt, E. (2018). Children with autism spectrum disorders and selective mutism. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 1163-1169.
26. Stevanovic, D., Knez, R., Zorcec, T., Anderluh, M., Kodric, J., Petrov, P., . . . Gillberg, C. (2018). ES-SENCE-Q: Slavic language versions for developmental screening in young children. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 2141-2148.
27. Taylor, M. J., Gustafsson, P., Larsson, H., Gillberg, C., Lundstrom, S., & Lichtenstein, P. (2018). Examining the Association Between Autistic Traits and Atypical Sensory Reactivity: A Twin Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 57(2), 96-102.
28. Taylor MJ, Larsson H, Gillberg C, Lichtenstein P, Lundstrom S. Investigating the childhood symptom profile of community-based individuals diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder as adults. *J Child Psychol Psychiatry*. Epub 2018/10/20.

Doktorander

Valdemar Landgren

Petra Linnsand

Huvudman

Tove Hallböök
tove.hallbook@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

Linnéa och Josef Carlssons
stiftelse
Margarethahemmets stiftelse
Almqvists stiftelse
Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus
forskningsfond

Svårbehandlad epilepsi hos barn – diagnostik, sjukdomskonsekvenser och behandlingsutfall

Sammanfattning

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

Vi är tillsammans med vuxensidan europeiskt referenscenter för diagnostik, uppföljning och behandling av ovanliga epilepsitillstånd. Vi bedriver translationellt forskningssamarbete inom Sahlgrenska akademien och inom Europeiska nätverk. Våra forskningsprojekt omfattar två viktiga områden: Utvärdering av diagnostiska metoder vid epilepsi för att förbättra val av behandling, individuell rådgivning och information om prognos till patienterna samt identifiering av patientrelaterade konsekvenser och effekter vid behandling av svårbehandlad epilepsi i syfte att minska risker och förbättra patientspecifika preventiva åtgärder.

Våra forskningsprojekt syftar till att:

1. Kartlägga värdet av TMS, en ny metod att mäta retbarhet i hjärnan
2. Kartlägga ett nytt epilepsisyndrom, Dravets syndrom
3. I ett nordiskt samarbetsprojekt utvärdera, även på lång sikt, utfall av epilepsikirurgisk operation, av barn < 4år, med hemisfärotomi, callosotomi, diskonnektion av hypothalamushamartom
4. Kartlägga utfall och eventuella konsekvenser av modifierad ketogen diet (MKD)

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Morales Drissi N, Romu T, Landtblom AM, Szakács A, Hallböök T, Darin N, Borga M, Leinhard OD, Engström M. Unexpected Fat Distribution in Adolescents With Narcolepsy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Dec 6;9:728
2. Rejnö-Habte Selassie G, Pegenius G, Viggedal G, Hallböök T and Thordstein M. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative cortical mapping of expressive language in children: Development of a method. *Epilepsy Behav*. 2018 Aug 7.
3. Edelvik A, Olsson IB, Hallbook T, Malmgren K. Fifty percent of patients who had epilepsy surgery are seizure-free. *Läkartidningen*. 2018 May 22;115.
4. Kumlien E, Hallbook T, Dahlin M. Treatment with neurostimulation and ketogenic diet for people with medically refractory epilepsy. *Läkartidningen*. 2018 May 22;115
5. Witt ST, Drissi NM, Tapper S, Wretman A, Szakács A, Hallböök T, Landtblom AM, Karlsson T, Lundberg P, Engström M. Evidence for cognitive resource imbalance in adolescents with narcolepsy. *Brain Imaging Behav*. 2018 Apr;12(2):411-424.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Huvudman

Kate Himmelmann
kate.himmelmann@vgregion.se

Medarbetare

Berit Askkljung
Lena Bergqvist
Annika Blomqvist
Ulrica Jonsson
Git Lidman
Karin Lindh
Meta Nyström-Eek
Kristina Olsson
Magnus Pählman
Paul Uvebrant
Eva Holmqvist

Finansiärer

AnnMari & Per Ahlqvists
Stiftelse
FoU Västra Götaland
Linnéa & Josef Carlssons
Stiftelse
Norrbacka Eugeniastiftelsen
Sunnerdahls Handikapp-
fond
RBU:s forskningsstiftelse
Margarethahemmet
ALF

Den västsvenska CP-panoramastudien

Förekomsten av cerebral pares har följts i Västsverige sedan 1954, vilket gör studien, startad av Bengt och Gudrun Hagberg, till en av de äldsta i världen. Mer än 2000 personer ingår i materialet. Cirka 50 barn i regionen får varje år diagnosen CP, motsvarande cirka två per 1000 levande födda. Utöver förekomst av CP, totalt, hos för tidigt födda respektive fullgångna, fördelningen av olika typer av CP, olika grovmotoriska funktionsgrupper och sambandet med olika skador utifrån neuroradiologiska fynd, undersöks förekomst av utvecklingsstörning, epilepsi, syn- och hörselskada och hydrocefalus, neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, förmåga att kommunicera, tillväxt, grov- och finmotorisk funktion i förhållande till fynd på magnetkamera- och/eller röntgenundersökning i de olika undergrupperna av CP, liksom förändringar över tid i CP-panoramastudien. Alla barn med CP födda i Sverige och boende i Västra Götaland, Halland och Jönköpings län ingår i studien. CP-prevalens och bakgrund till CP för årskullarna 1999-2006 har publicerats. Funktionsnedsättningar, såsom epilepsi, utvecklingsstörning, autism och synnedsättning analyseras i dessa årskullar, med särskild tonvikt på epilepsi och neuropsykiatriska funktionsnedsättningar. Data på årskullarna 2007-2010 har nyligen publicerats. I dessa årskullar har det särskilt intressant att undersöka effekter av kylning efter asfyxi samt av den ökande andelen extremt för tidigt födda barn. Data på årskullarna 2011-2014 samlas in. Överlevnad, dödsorsaker och bakgrundsfaktorer associerade med överlevnad och död studeras i årskullarna 1959-2002.

Övriga projekt

Långsiktiga effekter av botulinumtoxin på arm- och handfunktion samt på muskelstyrka vid behandling av nedre extremitet samt på grovmotorisk förmåga mätt med Gross Motor Function Measure undersöks. Effekter på sittande, muskelspänning, smärta och ofrivilliga rörelser av intratekal baklofenbehandling undersöks. Effekter på kommunikationsförmåga undersöks också.

Epidemiologiska studier av tillgänglighet till hälso- och sjukvård sker också i samarbete med det europeiska nätverket Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). En klassifikation av MR-fynd vid CP har publicerats, och ligger till grund för studier av funktionsprofiler vid olika typer av hjärnskador. I ett samarbete mellan SCPE och CP Alliance i Australien kartläggs missbildningar vid CP. Longitudinell och tvärsnittsstudie av livskvalitet och delaktighet hos unga vuxna med CP i Europa, SPARCLE3, startar under 2018. Dessa personer har tidigare deltagit som barn och ungdomar i SPARCLE 1 och 2. I studien Att leva som vuxen med cerebral pares i Västsverige kartläggs hälsa, delaktighet, livskvalitet och social integration kartläggs hos cirka 1500 personer med CP i Västsverige, i samarbete med patientorganisationer.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Peny-Dahlstrand M, Bergqvist L, Hofgren C, Himmelmann K, Öhrvall AM. Potential benefits of the cognitive orientation to daily occupational performance approach in young adults with spina bifida or cerebral palsy: a feasibility study. *Disabil Rehabil.* 2018 Oct 8;1-12.
2. Himmelmann K. Putting prevention into practice for the benefit of children and young people with cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2018 Dec;103(12):1100.
3. Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin JP, Macintosh A, Mink JW, Monbaliu E, Rice J, Silver J, Switzer L, Walters I. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Apr;60(4):356-366.
4. Eek MN, Olsson K, Lindh K, Askljung B, Pählman M, Corneliusson O, Himmelmann K. Intrathecal baclofen in dyskinetic cerebral palsy: effects on function and activity. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Jan;60(1):94-99.
5. Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden part XII shows that patterns changed in the birth years 2007-2010. *Acta Paediatr.* 2018 Mar;107(3):462-468.

Disputerade 2018

Git Lidman: Learning for life - Learning for life - How children with unilateral spastic cerebral palsy learn to master bimanual activities.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Magnus Pählman: Neuropsykiatriska funktionsnedsättningar vid cerebral pares. Biträdande handledare: C Gillberg, Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU. Halvtidskontroll 190314.

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

Biträdande handledare

Lena Bergqvist: Att göra och bli delaktig. Unga vuxna med CP – Studier av vardagsfungerande, delaktighet och möjligheter. Huvudhandledare M Peny-Dahlstrand Inst. för neurovetenskap och fysiologi, GU. Halvtidskontroll 171212.

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

Huvudman

Hedvig Holm
hedvig.holm@vgregion.se

Medarbetare

Gunilla Rejnö-Habte Selassie

Finansiär

FoU Västra Götaland

Normer på svenska för flerspråkiga barn i åldrarna 2:6- 3:5 år på den impressiva delen av Reynell Developmental Language Scales III

Sammanfattning.

Syftet med studien var att normera den impressiva delen i Reynell Developmental Language Scales III på svenska för flerspråkiga barn i åldrarna 2:6-3:5. I studien deltog 40 flerspråkiga barn indelade i två åldersgrupper, 2:6- 2:11 år och 3:0- 3:5 år. Barnen rekryterades från förskolor i Göteborg. Förskolorna var belägna i områden med olika socioekonomisk profil. Studien visade att den flerspråkiga gruppen presterade lägre än barnen i den svenska normeringen för samma åldersgrupp. Spridningen i resultat var stor och det var ingen signifikant skillnad mellan åldersgruppernas resultat. Studien visade vidare att barn från det mest socioekonomiskt utsatta området fick ett signifikant lägre resultat än barn från mindre socioekonomiskt utsatta områden. Flickorna uppnådde ett något högre resultat än pojkarna men skillnaden var inte signifikant. Studiens resultat kan användas i den kliniska verksamheten vid bedömning av språkförståelsen hos yngre flerspråkiga barn.

Huvudman

Ole Hultmann
ole.hultmann@vgregion.se

Medarbetare

Anders Broberg
Ulf Axberg

Finansiärer

Allmänna Barnhuset
Brottsoffermyndigheten
Drottning Silvias barn- &
ungdomssjukhus
Forskningsfond
Forte
Majblommans Riksförbund

Våld i nära relationer

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

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

En strukturerad risk-/skyddsintervju utvecklades inom projektet för att underlätta bedömningen av patientens utsatthet och om hen var tillräckligt skyddad för att erhålla psykoterapi. Svaren visade att flertalet patienter utsatts för allvarligt våld både psykiskt och fysiskt, men att detta i allmänhet låg flera år tillbaka i tiden och att patienten numera hade liten eller ingen kontakt med den förövande föräldern och var nöjd med det.

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

depression, beteendeproblem och andra ångestsymtom, och även på dessa symtom hade behandlingarna effekt. Betydelsen av att studien är gjord på en mottagning där personalen har hög kompetens och stor erfarenhet av traumabehandling diskuteras.

Slutsatser

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

Huvudman

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

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Wellspect HealthCare
FoU Västra Götaland

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

Sammanfattning

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

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

Slutsats

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

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

Sammanfattning

Många ungdomar som är fysiskt aktiva anger andningssvårigheter i samband med träning och tävlingar. Dessa problem har hittills mest uppmärksamats hos flickor, men problemen finns även hos pojkar. Tre ungdomar, som tränar simning på hög nivå och som upplever andningssvårigheter vid maximal ansträngning, har fått träna andningsmuskelnas styrka genom att regelbundet andas i en ventil med motstånd på inandningssidan s.k. inspiratory muscle training (IMT). Ungdomarna säger, att de efter regelbunden träning under cirka en månad har klarat simträningen bättre och haft mindre andningsproblem. Syftet med studien är att undersöka om fysiskt aktiva barn och ungdomar, som får andningssvårigheter i samband med fysisk träning, kan eliminera eller minska sina andningsbesvär om de regelbundet tränar andningsmuskeln.

Frågeställningar

Kan andningsproblem i samband med fysisk träning minska hos barn och ungdomar genom regelbunden styrketräning av andningsmusklerna?

Kan styrkan i andningsmusklerna öka hos barn och ungdomar, som upplever andningsproblem i samband med fysisk träning, genom regelbunden styrketräning?

Preliminära resultat

Trettio två barn och ungdomar (28 flickor, 4 pojkar) i åldrarna 9-18 år har inkluderats i studien, varav 28 har genomfört och avslutat den. Datainsamlingen är nu avslutad och sammanställning av resultaten pågår.

Betydelse

Att försöka minska andningsproblem i samband med fysisk aktivitet hos barn och ungdomar är angeläget, för att försöka hindra dem att sluta träna. Att vara regelbundet fysiskt aktiv ger en god kondition, samt förebygger hjärtkärlsjukdomar i vuxen ålder och det är därför viktigt att dessa barn och ungdomar fortsätter att vara fysiskt aktiva.

Vi har på uppdrag av Sveriges habiliteringschefer också gjort en litteraturoversikt angående evidens för andningsvård till habiliteringens målgrupper Metoder för att förbättra respirationen hos barn, ungdomar och vuxna inom habilitering.

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

Huvudman

Amanda Nyberg
amanda.nyberg@vgregion.se

Medarbetare

Juan Bornman
Ulrika Ferm

Developing and evaluating av maltreatment prevention programme for children with communicative and cognitive disabilities

Problem statement and Rationale

Children with disabilities are 3 to 5 times more likely of being victims of maltreatment than children without disabilities, and they are also more likely of being repeat victims of maltreatment (Fluke, Shusterman, Hollinshead & Yuan, 2008; Jones et al., 2012). Children who lack physical abilities to defend themselves against maltreatment, lack the possibility to communicate about maltreatment or lack knowledge about their rights are especially vulnerable of being victims of maltreatment (Svedin, Jonsson & Landberg, 2016).

Children with disabilities may have difficulties speaking and understanding spoken language. They can also have cognitive difficulties. Children with communicative and cognitive disabilities often lack experience answering questions and expressing their opinions. They typically play a passive role in interaction (Blackstone, 1999). Children with communicative and cognitive disabilities are particularly vulnerable due to the fact that they can't use traditional methods of communication, such as speech, to communicate that they are victims of maltreatment. To be able to communicate effectively and disclose maltreatment, many children with communicative and cognitive disabilities need Augmentative and Alternative Communication (AAC). AAC includes all forms of communication that are used to express and complement expression of thoughts, needs, wants and ideas (Beukelman & Mirenda, 2013). AAC offers a potential means to facilitate participation and enhance language, literacy, cognitive and socio-emotional development for children with complex communication needs (Light et al., 2004).

Main Aim

The main aim of this research is to develop and evaluate a maltreatment prevention programme for use with children with communicative and cognitive disabilities in special needs schools. The purpose of this embedded- experiment mixed method design is twofold. First, a maltreatment prevention programme for children with communicative and cognitive disabilities will be developed, based on principles of evidence-based practice. Secondly, the programme will be evaluated for use with children with communicative and cognitive disabilities in special needs schools. The evaluation will be carried out using both quantitative and qualitative measures in order to obtain in-depth knowledge on the results of the programme.

Conclusion

In conclusion, research within the field of maltreatment prevention programmes for children with disabilities is very scarce. Maltreatment prevention has been brought forward by organizations worldwide as well as by prominent researchers as an important way to decrease child maltreatment.

Maltreatment prevention efforts should operate on all levels of the social-ecological model and children with communicative and cognitive disabilities should be involved. Maltreatment prevention programmes that have been developed for children without disabilities have shown good results. Some programmes include materials for children with disabilities but have not subjected these materials to research, despite the fact that children with disabilities are at high risk of becoming victims of maltreatment. More research is needed to decrease the risk of children with disabilities becoming victims of maltreatment.

Huvudman

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

Medarbetare

Tove Hallböök
Gerd Viggedal
Göran Pegenius
Magnus Thordstein
Mikael Elam

Finansiär

Föreningen Margaretha-
hemmet

Bedömning av cerebral lokalisation av språkfunktioner hos barn

Sammanfattning

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

Syftet med studien är att utveckla och säkerställa lämpliga undersökningsmetoder för språkbedömning i samband med nTMS-registrering för barn i olika åldrar. Metoder: De språkliga uppgifter som på ett tillförlitligt sätt ringar in aktivitet i viktiga språkområden i hjärnan har studerats. Befintlig metod för att undersöka expressivt språk hos vuxna har anpassats för olika åldrar och utprovats kliniskt. Detta arbete har avslutats och har resulterat i en publicerad artikel i en vetenskaplig tidskrift. Utveckling av en metod för att undersöka receptivt språk har också slutförts, liksom tekniken för genomförandet, och har provats kliniskt på barn som ska genomgå epilepsikirurgi. Ett artikelmanus angående detta arbete är nu under utarbetande. Resultaten förväntas få stor klinisk betydelse för utvecklingen av mer lättillgängliga metoder vid bedömning av cerebral lokalisation och lateralitet för språkfunktioner hos barn. Dessa är av betydelse för olika tillstånd, såsom epilepsi, cerebral pares, hydrocefalus och hjärntumörer inför neurokirurgiska ingrepp, men även för att utreda orsak till grav språklig dysfunktion hos barn. På sikt ser man möjligheter att jämföra denna metod med fMRI, och invasiv kortikal registrering, som idag används inför neurokirurgiska ingrepp och nyare förfinade EEG metoder. Detta forskningsprojekt ingår i en större forskningssatsning kring kartläggning av hjärnfunktioner hos barn.

Vetenskaplig rapport

Publikationer

1. Rejnö-Habte Selassie G, Pegenius G, Viggedal G, Hallböök T, Thordstein M. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative cortical mapping of expressive language in children: Development of a method. *Epilepsy & Behavior* 87 (2018): 180-187.

Huvudman

Gunilla Thunberg
gunilla.thunberg@vgregion.se

Medarbetare

Stefan R Nilsson
Svante Lifvergren
Lisa Lindblad
Caroline Schönberg

Finansiärer

FoU Västra Götaland
Barncancerfonden

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

Sammanfattning

Bakgrund

Kommunikation är grundläggande för delaktighet i samhället och en förutsättning för patientsäker vård. God kommunikation kan minska oro och stress i vårdsituationen och förbättra rehabiliteringen. Enligt såväl FN:s konventioner som nya patientlagen är sjukvården skyldig att anpassa information och kommunikation till alla patienters förutsättningar, även till personer med funktionsnedsättning, barn och människor på flykt. I projekt KomHIT har en modell för kommunikativ tillgänglighet i vårdsituationer utvecklats. Pilotstudier och klinisk erfarenhet inom KomHIT samt på liknande interventioner i andra länder, visar lovande resultat, men det finns ett stort behov av forskning. Implementering av KomHIT har nyligen startat på SkaS. Denna ansökan avser stöd för forskning; främst analyser samt dokumentation och spridning.

Syfte

Studien avser att med kvantitativa och kvalitativa metoder undersöka om utbildning till personal och användning av bildstöd kan leda till en mer jämlik och patientsäker vård.

Frågeställningar

- Påverkas patienternas förståelse och delaktighet i vårdsituationen då KomHIT används jämfört med sedvanligt omhändertagande? I så fall: på vilket sätt och för vilka grupper?
- Bidrar insatsen till att minska obehag och smärta hos patienter och närstående?
- Hur uppfattar patienter, närstående och personal information och kommunikation när KomHIT-modellen används?
- Vilken uppfattning har personalen om implementeringen av KomHIT-modellen?

Förväntat resultat

Projektet förväntas bidra till en mer jämlik vård genom ökad förståelse och delaktighet, även i kommunikativt sårbara grupper. Patientsäkerheten kommer att öka med avseende på minskade uteblivanden och missförstånd kring förberedelse/eftervård. Användning av kommunikationsstöd förväntas också kunna reducera känsla av obehag och smärta hos både barn och föräldrar.

Genomförande

Insamling av forskningsdata är fördröjd på grund av en rad praktisk-klinis-

ka omständigheter: lokalflytt, byte av journalsystem, personalbyten samt problem i den lokala projektledningen och avståndet till oss forskare i Göteborg. Insamling av data före-efter intervention är nu komplett i processen Magnetrontgenundersökning men pågår fortfarande i processen Venportsnål inom Dagvård på barn- och kvinnokliniken i Skövde. För närvarande pågår även insamling av enkätdata i processerna dagoperativ verksamhet vid sjukhuset i Lidköping respektive allergimottagning vid BUM i Skövde. I en kvalitativ studie som sker inom ramen för ett magisterarbete i logopedi bearbetas för närvarande också intervjuer med barn och föräldrar i fem familjer som fått bildstöd under vårdprocedur.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

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

Huvudman

Már Tulinius
mar.tulinius@gu.se

Medarbetare

Niklas Darin
Anne-Berit Ekström
Eva Kimber
Eva Michael
Kalliopi Sofou
Diana Swolin-Eide
Kristoffer Björkman
Anna-Karin Kroksmark
Lisa Wahlgren
Johanna Weichbrodt
Anna-Lena Tulinius
Emma Bäck
Désirée Boughardt Wiklund

Finansiärer

ALF

Neuromuskulära sjukdomar hos barn och ungdomar

Sammanfattning

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

Studiedesign: Barn med neuromuskulära sjukdomar från olika delar av landet utgör underlaget för studierna. Projektet delas upp i fem olika delprojekt: A. Duchennes muskeldystrofi; B. Dystrofia myotonika; C. Spinal muskelatrofi; D. Ärftliga medfödda myopatier; E. Arthrogryposis multiplex congenita

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

I VGR finns cirka 250 barn och ungdomar med olika neuromuskulära sjukdomar. Kunskap om den genetiska förändringen och förhållandet genotyp/fenotyp samt naturalförlopp är av stor betydelse för prognos, för genetisk vägledning, inklusive anlagsbärardiagnostik, för att förstå sjukdomsmekanismerna och för utveckling av kausal terapi.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Conklin LS, Damsker JM, Hoffman EP, Jusko WJ, Mavroudis PD, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Mah JK, Guglieri M, Nevo Y, Kuntz N, McDonald CM, Tulinius M, et. al. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacol Res.* 2018;136:140-50.
2. Landfeldt E, Sejersen T, Tulinius M. A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Acta Paediatr.* Epub 2018/09/07.
3. Mah JK, Feng J, Jacobs MB, Duong T, Carroll K, de Valle K, Carty

- CL, Morgenroth LP, Guglieri M, Ryan MM, Clemens PR, Thangarajh M, Webster R, Smith E, Connolly AM, McDonald CM, Karachunski P, Tulinius M, et. al., Cooperative International Neuromuscular Research Group I. A multinational study on motor function in early-onset FSHD. *Neurology*. 2018;90(15):e1333-e8.
4. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, et. al., Group CS. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35.
 5. Roos S, Sofou K, Hedberg-Oldfors C, Kollberg G, Lindgren U, Thomsen C, Tulinius M, Oldfors A. Mitochondrial complex IV deficiency caused by a novel frameshift variant in MT-CO2 associated with myopathy and perturbed acylcarnitine profile. *Eur J Hum Genet*. Epub 2018/10/14.
 6. Sofou K, de Coo IFM, Ostergaard E, Isohanni P, Naess K, De Meirleir L, Tzoulis C, Uusimaa J, Lonnqvist T, Bindoff LA, Tulinius M, Darin N. Phenotype-genotype correlations in Leigh syndrome: new insights from a multicentre study of 96 patients. *J Med Genet*. 2018;55(1):21-7.
 7. Sofou K, Shahim P, Tulinius M, Blennow K, Zetterberg H, Mattsson N, Darin N. Cerebrospinal fluid neurofilament light is associated with survival in mitochondrial disease patients. *Mitochondrion*. 2018. Epub 2018/07/14.

Huvudman

Paul Uvebrant
paul.uvebrant@gu.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
FoU Västra Götalands
Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus
Forskningsfond
Stiftelsen Torbjörn Jebner

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

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

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

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

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

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

Intressanta exempel

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

Hydrocefalus

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

Ryggmärgsbråck

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

Perinatal plexus brachialisskada

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden part XII shows that patterns changed in the birth years 2007-2010. *Acta Paediatr.* 2018 Mar;107(3):462-468.
2. A Johansson, P Uvebrant, A L Lagerkvist. Obstetric brachial plexus palsy - A prospective, population-based study of incidence, recovery and long-term residual impairment at 10 to 12 years of age. *Eur J Paediatr Neurol.* Epub 2018 Jun 25.

Pågående doktorandprojekt

Nina Björkander: Hydrocefalus.

Huvudman

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

Medarbetare

Ulf Axberg

Finansiärer

Socialstyrelsen
Drottning Silvias barn- &
ungdomssjukhus forskningsfond

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

Barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa har en ökad risk att själva utveckla olika former av psykisk ohälsa. Psykisk ohälsa hos en förälder kan påverka dennes föräldraförmåga, interaktionen förälder- barn och barnets mående på kort och lång sikt. En förälders psykiska ohälsa utgör en riskfaktor för deras barn, men innebär inte att alla barn som är anhöriga själva utvecklar egna svårigheter. Inom vuxenpsykiatri och primärvård finns goda möjligheter att uppmärksamma och även ge förebyggande insatser till denna riskgrupp. Inom barn- och ungdomspsykiatri (BUP) återfinns en grupp med barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa och som själva utvecklat egen psykisk ohälsa. Detta ställer särskilda krav på hur behandlingen inom BUP utformas.

Det första delarbetet kommer att fokusera på förebyggande insatser som ges till barn som är anhöriga till en förälder som har kontakt med vuxenpsykiatri. Omkring 30% av de vuxenpsykiatriska patienterna beräknas ha minderåriga barn. Till detta delarbete kommer data från ett större forskningsprojekt att användas. Undersökningsgruppen är vuxenpsykiatriska patienter med depression, ångest och/eller bipolär sjukdom som är föräldrar till barn mellan 8-17 år. De förebyggande insatser som ingår i projektet är Beardslees familjeintervention, Föra Barnen på Tal och reguljära insatser (Treatment as Usual). En utvärdering avseende effekter kommer att göras och även en kartläggning av hur denna grupp med anhöriga barn mår och beskriver sin situation.

Det andra delarbetet kommer att fokusera på barn som är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa och som själva har utvecklat en psykisk ohälsa och har kontakt med BUP. En kartläggning kommer att göras av hur stor andel av patienterna inom BUP som också är anhöriga till en förälder med psykisk ohälsa samt beskriva hur denna grupp av föräldrar mår. Forskning har visat att föräldrars mående medierar och modererar effekterna av behandling för barn med psykisk ohälsa. Syftet med kartläggningen är att få ökad kunskap om denna grupp anhöriga barns livssituation. Syftet är även att diskutera behovet av att inom BUP ställa frågor om förälderns mående samt hur samarbete med andra vårdgivare bör utformas för att ge bästa möjliga vård till familjer där både barn och förälder har psykisk ohälsa.

Huvudman

Albert Castellheim
albert.castellheim@gu.se

Medarbetare

Elin Thorlacius
Pertti Suominen
Sven-Erik Ricksten
Håkan Wåhlander
Tiina Ojala
Jenny Kindblom
Mats Synnergren
Birgitta Romlin
Juho Keski-Nisula
Maria Vistnes

Finansiärer

ALF
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhusets forskningsfond
Göteborgs läkaresällskap
Sahlgrenska Universitets-sjukhusets stiftelser
Scandinavian Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine
Stiftelsen Drottning Silvias Jubileumsfond
Stiftelsen Samariten
Stiftelsen Wilhelm och Martina Lundgrens vetenskapsfond

Minskning av akuta och kroniska organskador samt dödlighet i samband med öppen hjärtkirurgi på spädbarn med medfödda hjärtfel

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

Följande specifika mål ingår i projektet:

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

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

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

Projektets första artikel har skickats till tidskriften *Pediatric Critical Care*

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

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

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

Effekten av hANP vid njurskada hos spädbarn efter hjärtkirurgi

Akut njursvikt (AKI) är en vanlig komplikation som inträffar i upp till 20–30% av spädbarn efter hjärtkirurgi för medfödd hjärtsjukdom. AKI är ett allvarligt tillstånd med en dödlighet upp till 30–60% i den dialysbehövande gruppen av AKI-patienter. AKI är en oberoende riskfaktor för dödlighet hos kritiskt sjuka patienter, detta betyder att patienterna inte dör med AKI utan snarare av AKI. Human Atrial Natriuretic Peptide (hANP) är ett potent diuretiskt läkemedel. Vi har använt läkemedlet för behandling av AKI hos barn efter hjärtkirurgi i vår barnintensivvårdsenhet (PICU) i cirka tio år. Läkemedlet är inte registrerat i Sverige och skaffas med grupplicens. Det finns viss dokumentation för postoperativ användning av hANP hos vuxna hjärtkirurgiska patienter, men det saknas vetenskaplig dokumentation för dess användning hos barn.

Syftet med detta projekt är att skaffa vetenskapliga bevis på effekten av hANP hos barnpopulationen. Projektet var ursprungligen menat att bestå av två delar; en preklinisk och en klinisk del. Målet i den prekliniska delen av projektet var att studera farmakokinetiken för hANP (distribution, metabolism och elimination) hos spädbarn med AKI efter genomgången hjärtkirurgi.

Men det visade sig att kvantifiering av hANP i serum eller plasma inte var en enkel uppgift. Vi försökte identifiera och kvantifiera exogen hANP i kalvserum flera gånger via några validerade laboratorier och med hjälp av kommersiellt tillgängliga hANP ELISA-kits. Dessa försök var dessvärre utan framgång, därför bestämde vi oss att lämna den prekliniska delen av projektet och fokusera oss på den kliniska delen av det. Vårt mål i denna del av projektet är att utföra två randomiserade kliniska prövningar; den första med en behandlingsprofil och den andra med en profylaktisk profil. I behandlingsstudien kommer vi att studera effekten av hANP på redan etablerad AKI efter hjärtkirurgi i PICU och jämföra den med effekten av Furosemide som för närvarande är det mest använda läkemedlet mot AKI globalt. I den profylaktiska studien kommer vi att studera effekten av förebyggande infusion av hANP (jämfört med Furosemide) redan i operationsrummet.

Vetenskaplig rapport

Publicerade artiklar 2018

1. Castellheim A, Lundstrom S, Molin M, Kuja-Halkola R, Gillberg C, Gillberg C. The role of general anesthesia on traits of neurodevelopmental disorders in a Swedish cohort of twins. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2018;59(9):966-72.
2. Gaarden TL, Engedal K, Benth JS, Larsen M, Lorentzen B, Mollnes TE, Bjolseth TM, Castellheim A. Exploration of 27 plasma immune markers: a cross-sectional comparison of 64 old psychiatric inpatients having unipolar major depression and 18 non-depressed old persons. *BMC geriatrics*. 2018;18(1):149.
3. Thomas AM, Schjalm C, Nilsson PH, Lindenskov PHH, Rortveit R, Solberg R, Saugstad OD, Berglund MM, Stromberg P, Lau C, Espevik T, Jansen JH, Castellheim A, Mollnes TE, Barratt-Due A. Combined Inhibition of C5 and CD14 Attenuates Systemic Inflammation in a Piglet Model of Meconium Aspiration Syndrome. *Neonatology*. 2018;113(4):322-30.

Huvudman

Christina Bergh
christina.bergh@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Merck Serono
Jane & Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga
Ändamål

Assisterad befruktning: Kvalitet och säkerhet

Sammanfattning

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

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

De nationella SET-studierna avser att besvara frågan om barn födda i enkelbörd efter SET har ett bättre obstetriskt utfall jämfört med barn födda efter återförande av två embryon (DET) och om SET-barnens utfall är jämförbart med barn födda efter spontan konception.

Projektet CoNARTaS innebär tillskapande av en av världens största databaser för IVF-barn och mödrar och är ett nordiskt samarbetsprojekt. Avsikten är att jämföra IVF-barn med barn födda efter spontan konception genom samkörning med populationsregister och på så sätt klargöra om IVF-barnen löper ökade obstetriska och neonatala risker samt ökade risker på länge sikt. Projektet har nu gått in i sitt andra skede med tillägg av barn födda 2008-2015 och avser att undersöka förekomst av långtidskomplikationer, t.ex. diabetes och kardiovaskulära sjukdomar, psykiska sjukdomar, pubertetsutveckling, skolprestationer. Sammantaget innehåller kohorten nu ca 180 000 IVF barn och ca 8 miljoner kontroller. Projektet avseende fetma och infertilitet visade att en kontrollerad viktning på ca 9 kg för kvinnor med BMI >30 inte påverkade födelsefrekvensen efter IVF, undersökt i ett randomiserat förfarande. Inte heller kunde man påvisa några positiva konsekvenser avseende barn eller mamma utfall. Nu pågår 2-årsuppföljning av de kvinnor som deltog i den primära studien.

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

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

nusson har disputerat juni 2018. Två ytterligare randomiserade, multicenter studier är avslutade. I den ena, som är en multicenterstudie och ledd från Nya Zeeland, fann man att födelseutfallet vid IVF hos kvinnor som genomgått eller inte genomgått så kallad ”endometrie scratching” inte skilde sig. Resultaten är nyligen publicerade i N Engl J of Med. I den andra studien jämfördes färsk transfer med att samtliga embryon fryses på blastocyststadiet. Hypotesen är att detta skulle kunna leda till en högre födelsefrekvens och även ett bättre barnutfall. Denna studie leds från Danmark och analys av resultaten pågår. Ytterligare en randomiserad, multicenter studie har startat för att testa om selektion av embryon via en time-lapse utvecklad algoritm leder till bättre selektion av embryon för transfer och därmed en högre födelsefrekvens. Patienterna randomiseras till selektion av embryon för transfer på sedvanlig morfologisk bas eller med hjälp av en algoritm utvecklad i ett time-lapse system.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Henningsen AK, Bergh C, Skjaerven R, Tiitinen A, Wennerholm UB, Roimundstad LB, Gissler M, Opdahl S, Nyboe Andersen A, Lidegaard Ö, Forman J, Pinborg A. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproduction technology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 97:7, s. 816-823, 2018.
2. Magnusson Å, Wennerholm UB, Källen K, Petzold M, Thurin Kjellberg A, Bergh C. The association between the number of oocytes retrieved and perinatal and maternal outcomes. *Hum Reprod.* 2018 Oct 1;33(10):1939-1947.
3. Norrman E, Petzold M, Wennerholm UB, Bergh C. School performance in singletons born after assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2018 Oct 1;33(10):1948-1959.
4. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) . ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1586-1601.
5. Samuelsson O, Sjögren P, Bergh C. Replik gällande botulinumtoxin vid svår huvudvärk: - Vi granskar gärna nya rön om professionen ber oss om det. *Lakartidningen.* 2018 May 9;115. pii: E669.
6. Einarsson S, Bergh C, Kluge L, Thurin Kjellberg A. Obstetric outcome after weight reduction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Dec 30.
7. Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, Romundstad LB, Söderström-Anttila V, Bergh C. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes- a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2018 May 1;24(3):320-389.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

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

Biträdande handledare

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

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

Johan Fistouris. Extrauterina graviditeter. Huvudhandledare: Annika Strandell, SU. Linda Kluge. Obesity in IVF. Huvudhandledare: Ann Thurin Kjellberg.

Huvudman

Inger Bryman
inger.bryman@vgregion.se

Medarbetare

Erik Almqvist
Emily Amundson-Krantz
Anne Ekeryd-Andalen
Charles Hanson
Lars Hogström
Penelope Trimpou
Sofia Thunström
Erik Thunström
Kerstin Landin-Wilhelmsen
Ulla Wide

Finansiärer

ALF
Forskningsrådet för Ar-
betsliv & Socialvetenskap
(FAS- Forte)
Göteborgs Läkaresällskap
Hjärt-Lungfonden

Hälsa och livskvalitet vid Turners Syndrom. Långtidsuppföljning av morbiditet, mortalitet, familjebildning och livskvalitet relaterat till genotyp och behandling

Sammanfattning

Turners syndrom (TS) beror på en X-kromosomavvikelse som leder till kortvuxenhet, hypogonadism, infertilitet samt anläggningsdefekter som drabbar hjärta, lymforgan, hörselorgan, skelett och njurar. Hypertoni, autoimmuna sjukdomar (hypothyreos, celiaci) är vanligt liksom tecken till för tidigt åldrande med bland annat tidig hörselnedsättning. Gonadinsufficiens och östrogenbrist medför ökad risk för osteoporos och frakturer. Tidig död i hjärt-kärlkomplikationer (hjärtinfarkt, aortadissektion) samt hög mortalitet i aortadissektion under graviditet (2%) har rapporterats. Samband mellan genotyp/fenotyp samt morbiditet/ mortalitet har dock varit svåra att fastställa. Långtidsuppföljningar har saknats avseende effekter av behandling med tillväxthormon (GH) och östrogen på hälsa och livskvalitet.

I. Långtidsuppföljning av hälsa och livskvalitet

Vid Turnercentrum/ SU följs sedan 25 år ca 180 kvinnor med TS i en longitudinell studie. Patientgruppens storlek samt uppföljningstidens längd är unik i ett internationellt perspektiv liksom även tillgången till populationsbaserade kontrollgrupper från WHO:s MONICA-projekt i Göteborg. Data från långtidsuppföljningen utgör basen för två doktorandprojekt samt för ett nationellt vårdprogram för flickor och kvinnor med TS.

II. Graviditet, morbiditet och mortalitet i hjärt-kärlsjukdom

I tidigare publicerade studier har vi visat att vid äggdonation drabbade potentiellt livshotande komplikationer 3,3% av TS- kvinnor, de flesta med tidigare kända hjärt- kärlavvikelser. Högre frekvens av hjärt-kärlsjukdom än i populationen förelåg hos kvinnor med TS under 40 år samt före, under och inom ett år efter första graviditeten. Aortaaneurysm drabbade 2,2% av TS kvinnor utan graviditet och 2,4% under graviditet och aortadissektion var en vanlig dödsorsak även hos unga kvinnor med TS utan barnafödande. Dessa studier har genererat riktlinjer för utredning och bedömning av hjärt-status före och under graviditet för kvinnor med TS.

Syftet med ett av doktorandprojekten är att studera hjärtkärlsjukdom/ aortadilatation-aortadissektion samt mortalitet relaterade till tidigare undersökningsfynd och behandling. Genom registerstudier avser vi att kartlägga riskfaktorer samt morbiditet och mortalitet hos kvinnor med TS med hjärt-kärlavvikelser i jämförelse med kvinnor ur befolkningen med samma avvikelser. Inverkan av graviditet kommer också att studeras.

III. Genetik

Vi har tidigare kunnat påvisa en ökning av andelen diploida celler (46,XX) med ökande ålder hos kvinnor med TS i motsats till den ökning av celler

med 45,X som noterats hos friska individer. Betydelse för hälsa och åldersrelaterad sjuklighet är inte känd. Genetiska faktorer kommer att studeras i det doktorandprojekt som omfattar specifika riskfaktorer för aortadilatation/ aortadissektion. Studier av epigenetiska faktorerers betydelse för fenotypen vid TS, samt för morbiditet planeras.

IV. Livskvalitet i relation till behandlingseffekter och morbiditet

En hypotes har varit att tillväxthormon (GH)- behandling under barndom och tonåren ger förbättrad livskvalitet (QoL) i vuxen ålder vid TS genom effekter på osteoporosutveckling, sjukdom och hälsa. En annan hypotes är att QoL försämras snabbare i vuxen ålder hos kvinnor med TS pga för tidigt åldrande. I den långtidsuppföljning som pågår vid TS besvaras enkätformulär avseende livskvalitet vid första besöket och vid uppföljning efter 5, 10 och 15 år som kan jämföras med åldersmatchade kvinnor i populationen från WHO:s MONICA- projekt. Ett pågående doktorandprojekt omfattar somatisk/psykosocial hälsa och livskvalitet med fokus på osteoporosutveckling och frakturincidens, samt effekter av GH och östrogenbehandling. En jämförande studie av olika instrument för värdering av livskvalitet har genomförts.

Pågående doktorandprojekt

Emily Krantz MD. Quality of life in health and disease- effects of hormonal treatment and longterm studies. Huvudhandledare professor Kerstin Landin-Wilhelmsen. Bihandledare Doc Ulla Wide, Med dr Penelope Trimou, Doc Inger Bryman.

Sofia Thunström MD. Aortakoarktation och bikuspid aortaklaff; riskfaktorer för aortadissektion. En jämförelse mellan kvinnor med respektive utan Turners syndrom samt allmänna befolkningen. Huvudhandledare professor Kerstin Landin-Wilhelmsen. Bihandledare Med Dr Kristin Laine, Professor Mattias Lorentzon.

Huvudman

Mats Brännström
mats.brannstrom@obgyn.gu.se

Medarbetare

Ahmed Alshaikh
Cornelia Bergdahl
Pernilla Dahm-Kähler
Saskia Eklind
Anders Enskog
Klaus Groth
Mats Hellström
Liza Johannesson
Cecilia Kärrberg
Milan Milenkovic
Johan Mölne
Michael Olausson
Randa Racho
Asgeir Thorodssen
Ann Wallin
Farnosh Zakerish

Finansiärer

ALF
Göteborgs Läkaresällskap
Handlanden Hjalmar
Svenssons Forskningsfond
Jane & Dan Olssons
Stiftelse för Vetenskapliga
Ändamål
National Institutes of
Health (NIH), USA
Vetenskapsrådet

Kvinnans reproduktiva hälsa: translationell och klinisk forskning

Sammanfattning

Huvudsyftet med projektet är att genom experimentella, kliniska och epidemiologiska studier som berör ett antal vanliga kvinnosjukdomar öka vår kunskap för att förbättra diagnostik, behandling och omhändertagande efter behandling. Frågeställningar: 1. Ovulationsmekanismer; 2. Effekter av profylaktisk oophorektomi; 3. Uterustransplantation; 4. Bioengineered uterus och ovarium; 5. Ovariekryopreservation.

Female reproductive health; translational and clinical research

Summary

The main goal is to improve diagnostics, treatment and postoperative care for a number of common female health issues by performing experimental, clinical and epidemiological studies. Main topics: 1. Ovulation mechanisms; 2. Effects of prophylactic oophorectomy; 3. Uterus transplantation; 4. Bioengineered uterus and ovary; 5. Ovarian cryopreservation .

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Brucker, S. Y., Brännström, M, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval, Archives of Gynecology and Obstetrics., 297:3, s. 675-684, 2018.
2. Choi, Y., Rosewell, K. L., Brännström, Mats, Akin, J. W., Curry, T. E. & Jo, M., 'FOS, a Critical Downstream Mediator of PGR and EGF Signaling Necessary for Ovulatory Prostaglandins in the Human Ovary', The Journal of clinical endocrinology and metabolism., 103:11, s. 4241-4252, 2018.
3. Feichtinger, M., Barnea, E. R., Nyachieo, A., Brännström, Mats, Kim, S. S. & Rmona F, Human Reproduction V. P., 'Allogeneic ovarian transplantation using immunomodulator preimplantation factor (PIF) as monotherapy restored ovarian function in olive baboon', Journal of Assisted Reproduction and Genetics., 35:1, s. 81-89, 2018
4. Forslund, M Landin-Wilhelmsen, K, Schmidt, J, Brännström, M, Trim-pou, P, Dahlgren, E, Higher menopausal age but no differences in parity in women with polycystic ovary syndrome compared with controls. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica., 98:3, s. 320-326, 2018
5. Hannon, P. R., Duffy, D. M., Rosewell, K. L., Brännström, Mats, Akin, J. W. & Curry, T. E., 'Ovulatory Induction of SCG2 in Human, Nonhuman Primate, and Rodent Granulosa Cells Stimulates Ovarian Angiogenesis', Endocrinology., 159:6, s. 2447-2458, 2018.
6. Hu, Min, Li, Juan, Zhang, Yuehui, Li, Xin, Brännström, M, Shao, Linus Ruijin & Billig, H, 'Endometrial progesterone receptor isoforms in wo-

- men with polycystic ovary syndrome', American Journal of Translational Research., 10:8, 2018.
7. Hu, Min, Zhang, Yuehui, Feng, Jiaying, Xu, Xue, Zhang, Jiao, Zhao, Wei, Guo, Xiaozhu, Li, Juan, Vestin, Edvin, Cui, Peng, Li, Xin, Wu, Xiao-Ke, Brännström, Mats, Shao, Linus Ruijin & Billig, Håkan, 'Uterine progesterone signaling is a target for metformin therapy in PCOS-like rats.', The Journal of endocrinology., 237:2, s. 123-137, 2018.
 8. Niederberger, C., Pellicer, A., Cohen, J., Gardner, D. K., Palermo, G. D., O'Neill, C. L., Chow, S., Rosenwaks, Z., Cobo, A., Swain, J. E., Schoolcraft, W. B., Frydman, R., Bishop, L. A., Aharon, D., Gordon, C., New, E., Decherney, A., Tan, S. L., Paulson, R. J., Goldfarb, J. M., Brännström, M, et al. Forty years of IVF, Fertility and Sterility., 110:2, s. 185-, 2018.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Ahmed Alshaikh. Bioengineered uterus och ovarium.

Cornelia Bergdahl. Långtidseffekter av profylaktisk oophorektomi.

Asgeir Thorodssen. Ovulationsmekanismer.

Farnosh Zakerish. Ovulationsmekanismer.

Huvudman

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

Medarbetare

Anna Lindfors
Charlotte Palmqvist
Åsa Åkesson
Emilia Afonzo
Magnus Palmer
Cecilia Malmsten

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
Handlanden Hjalmar
Svenssons forskningsfond

Mot excellensbaserad gynekologisk cancervård

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

Corpuscancer (endometriecancer eller livmoderkroppscancer) är den vanligaste gynekologiska cancerformen där cirka 1500 kvinnor diagnostiseras per år i Sverige. Incidensen ökar och detta på grund av ökad förekomst av övervikt samt en åldrande befolkning. Kirurgi är även vid denna cancerform primärt den rekommenderade behandlingen och är utmanande då många är överviktiga och åldriga. Enligt nationella riktlinjer rekommenderas ofta lymfkörtelutrymning pelvint och vid högrisk paraaortalt. Det föreligger behov av utvärdering av lymfkörtelutrymningarna både angående morbiditet och onkologiskt utfall. Minimal invasiva kirurgiska tekniker såsom robotassisterad laparoskopi har föreslagits värdefulla hos kvinnor med corpuscancer där många är överviktiga och till åren komna, men är kostsam och behöver utvärderas vetenskapligt.

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

Syfte: Det övergripande målet är att öka överlevnaden för gynekologisk cancer. De andra målen är att förbättra behandlingsalternativen för ovarial, corpus-, och cervixcancer som skulle kunna resultera i förbättrade behandlingar och livskvalitet och om möjligt en påverkan på överlevnad.

Mål:

1. Att utvärdera och förbättra ovarialcancer vården och förbättra det onkologiska utfallet
2. Att värdera hälsoekonomin gällande behandling av avancerad ovarialcancer
3. Att utvärdera kirurgiska behandlingsalternativ, inklusive robotassiste-

- rad laparoskopi, för att minska morbiditeten och öka livskvaliteten för fler kvinnor med corpuscancer
4. Att utvärdera det onkologiska utfallet vid behandling med robotassisterad laparoskopisk kirurgi av tidiga stadier av cervixcancer
 5. Att utvärdera fertilitetsbevarande kirurgi hos kvinnor i fertil ålder med tidiga stadier av cervixcancer och möjliggöra att fler kvinnor får tillgång till att behålla sin fertilitet med tillfredställande obstetriskt utfall.

Metoder: I det Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer (Swedish Quality Registry for Gynecologic Cancer; SQRGC) registreras canceranmälan, all behandling både kirurgiskt och onkologiskt, uppföljning, återfall och död. Västra sjukvårdsregionen har sedan starten 2008 av registret haft 100% täckningsgrad mot cancerregistret, vilket är helt unikt nationellt och internationellt. Det är en kunskapsbank att nyttja för forskning och utveckling som kan komma de drabbade kvinnorna till dels. Med SQRGC som underlag uthämtas data som valideras och kompletteras med bland annat journalgranskning och därefter utföra Cox och Propensity score regressionsanalyser samt uni- och multivariabla analyser för att identifiera om möjligt oberoende signifikanta prognostiska faktorer som kan möjliggöra förbättringar i de olika cancerbehandlingsprocesserna.

Vetenskaplig rapport

Publikationer

1. Tan HK, Tan BK, Tan LK, Olofsson JI, Dahm-Kähler P, Brännström M. Starting a uterus transplantation service: notes from a small island. *BJOG*. 2018 Mar;125(4):404-406.
2. Hjerpe E, Staf C, Dahm-Kähler P, Ståhlberg K, Bjurberg M, Holmberg E, Borgfeldt C, Tholander B, Hellman K, Kjølhede P, Högberg T, Rosenberg P, Åvall-Lundqvist E. Lymph node metastases as only qualifier for stage IV serous ovarian cancer confers longer survival than other sites of distant disease – a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol*. 2018 Mar;57(3):331-337.
3. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N. Robotic-assisted surgery in live-donor uterus transplantation. *Fertil Steril*. 2018 Feb;109(2):256-257.
4. Brucker SY, Brännström M, Taran FA, Nadalin S, Königsrainer A, Rall K, Schöller D, Henes M, Bösmüller H, Fend F, Nikolaou K, Notohamiprodjo M, Rosenberger P, Grasshoff C, Heim E, Krämer B, Reisenauer C, Hoopmann M, Kagan KO, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, Wallwiener D. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Mar;297(3):675-684.
5. Tan HK, Tan BK, Tan LK, Olofsson JI, Dahm-Kähler P, Brännström M. *BJOG*. 2018 Mar;125(4):516.
6. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Uterus Transplantation: A Rapidly Expanding Field. *Transplantation*. 2018 Apr;102(4):569-577.
7. Lindfors A, Åkesson Å, Staf C, Sjöli P, Sundfeldt K, Dahm-Kähler P. Robotic vs Open Surgery for Endometrial Cancer in Elderly Patients: Surgical Outcome, Survival, and Cost Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):692-699.
8. Malmsten C, Hellberg P, Bergmark K, Dahm-Kähler P. Long-term fertility, oncological, and quality-of-life outcomes after trachelectomy in early stage cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Nov 28.
9. Brännström M, Dahm-Kähler P, Uterus transplantation and fertility preservation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Dec 21.

Doktorander

Huvudhandledare

Anna Lindfors
Charlotte Palmqvist
Åsa Åkesson

Bihandledare

Magnus Palmer, specialistläkare Radiologen SU
Elisabeth Werner Rönnerman, specialistläkare onk/patologen SU
Gry Johansen, ST-läkare Karolinska sjukhuset

Huvudman

Ian Milsom
ian.milsom@gu.se

Medarbetare

Maud Ankardal
Maria Gyhagen
Helena Hognert
Jennie Larsudd-kåverud
Ingela Lindh
Ulf GH Malmsten
Ulla Molander
Ida Nilsson
Jwan Othman
Corinne Pedroletti
Mathias Pålsson
Emilia Rodriguez Alfonzo
Katja Stenström-Bohlin
Jan-Henrik Stjerndahl
Björn Strander
Åsa Åkesson

Finansiärer

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

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

Sammanfattning

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

Resultaten ifrån projektet har identifierat ett flertal riskfaktorer för UI (t. ex. vaginal förlösning, 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 förlösningssätt för att undvika framtida bäckenbottenbesvär. Målet är att kunna identifiera vilka kvinnor som skulle dra fördel av att födda med planerat kejsarsnitt för att undvika framtida besvär med UI, prolaps och FI.

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

Våra studier på preventivmedel har resulterat i tillgång till nya preventivmedel och vår forskargrupp har medverkat i framtagningen av hormonspiralen, Mirena som har varit ett värdefullt tillskott till världens preventivmedelsarsenal. Resultaten från projektet har visat att primär dysmenorré som förorsakar skol- eller arbetsfrånvaro drabbar 15% av unga kvinnor i åldersgrupp

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

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

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

Summary

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

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

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

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric*. 2018; 21:1-6.
2. Hognert H, Skjeldestad FE, Gemzell-Danielsson K, Heikinheimo O, Milsom I, Lidegaard Ø, Lindh I. Ecological study on the use of hormonal contraception, abortions and births among teenagers in the Nordic countries. *BMJ Open*. 2018 Oct 30;8(10):e022473.
3. Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, Birder L, Bliss D, Brubaker L, Cardozo L, Castro-Diaz D, O'Connell PR, Cottenden A, Cotterill N, de Ridder D, Dmochowski R, Dumoulin C, Fader M, Fry C,

- Goldman H, Hanno P, Homma Y, Khullar V, Maher C, Milsom I, et al. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2018 Sep;37(7):2271-2272.
4. Milsom I, Gyhagen M. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Epub 2018: Jun 28. Review.
 5. Gyhagen M, Al-Mukhtar Othman J, Åkervall S, Nilsson I, Milsom I. The symptom of vaginal bulging in nulliparous women aged 25-64 years: a national cohort study. *Int Urogynecol J*. 2018 Jun 23.
 6. ESHRE Capri Workshop Group. Why after 50 years of effective contraception do we still have unintended pregnancy? A European perspective. *Hum Reprod*. 2018 May 1;33(5):777-783.
 7. Jelovsek JE, Chagin K, Gyhagen M, Hagen S, Wilson D, Kattan MW, Elders A, Barber MD, Areskoug B, MacArthur C, Milsom I. Predicting risk of pelvic floor disorders 12 and 20 years after delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2):222.e1-222.e19.
 8. Bohlin KS, Ankardal M, Nüssler E, Lindkvist H, Milsom I. Factors influencing the outcome of surgery for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2018 Jan;29(1):81-89.
 9. Robinson D, Åkervall S, Wagg A, Chapple C, Milsom I, Gyhagen M. Prevalence and predictors of overactive bladder in nonpregnant nulliparous women below 65 years of age. *Int Urogynecol J*. 2018 Apr;29(4):531-537.

Disputation 2018

Helena Hognert. Contraception and unplanned pregnancy.

Doktorander

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

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

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

Mattias Pålsson. Hysterektomi och inkontinens.

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

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

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

Huvudman

Verena Sengpiel
verena.sengpiel@obgyn.gu.se

Medarbetare

Johanna Wiik
Linnéa Lindroos
Patricia Nyeboe
Linda Englund-Ögge
Jonas Bacelis
Malin Barman
Nona Sargsian
Mahsa Nordqvist
Sofia Berglundh
Sofia Karlsson
Dominika Modzelewska
Eleni Papadopoulou
Bo Jacobsson
Staffan Nilsson
Cecilia Kärrberg
Björn Strander
Anders Elfvin
Anne-Lise Brantsæter
Margarete Erika Vollrath
Helen Elden
Elin Naurin
Karolina Lindén
Marie Berg
Melissa Bauer
Rino Bellocco
Benjamin J.S. al-Haddad
Helena Fadl

Finansiärer

Goljes minnesfond stiftelsen Sigurd och Elsa
Fru Mary von Sydows, född Wijk, donationsfond
Wilhelm och Martina
Lundgren Vetenskapsfond
Regents of the University of Michigan; USA

Förtidsbörd och andra inflammationsrelaterade graviditetsutfall

Sammanfattning

I Sverige föds ca 6% av barnen för tidigt, innan graviditetsvecka 37. Förtidsbörd är största anledning till neonatal dödlighet samt sjuklighet. Orsaken bakom förtidsbörd anses vara multifaktoriell och trots mångårig forskning kan tillståndet ej säkert förutsägas, diagnosticeras eller behandlas. Inflammation och infektion anses vara en bidragande orsak. Inflammatoriska processer anses även vara involverade i utvecklingen av andra negativa graviditetsutfall såsom havandeskapsförgiftning eller vattenavgång utan värkar (PROM).

1) Baserat på den prospektiva norska Mor och Barn Studien med ca 108 000 inkluderade graviditeter samt våra svenska hälsoregister, försöker vår grupp att kartlägga bidragande faktorer till ökad risk för förtidsbörd och övriga inflammationsrelaterade graviditetsutfall. Vi har kunnat visa en koppling mellan olika faktorer av mammans kost under graviditeten och risk för förtidsbörd, preeklampsi och barnets förlossningsvikt. Till exempel är intag av probiotiska produkter kopplat till lägre risk för förtidsbörd och havandeskapsförgiftning. Dessa epidemiologiska fynd följs upp i flera kliniska studier på kvinnokliniken.

Mammans koffeinintag under graviditeten har inte visat sig vara kopplat till graviditetslängden eller risken för förtidsbörd, däremot föds barnen lättare i vikt och med större risk att vara för små för graviditetslängden (small for gestational age, SGA). Det har ännu ej etablerats om födelsevikten är en rättvisande utfallsvariabel för negativt barnutfall i det här avseendet. Vår grupp har följt upp barnen avseende den neonatala hälsan, tillväxten samt neurologisk utveckling under barndomen.

2) Infektion med humant papillom virus (HPV) kan leda till cellförändringar på livmodertappen och utvecklas hos vissa kvinnor vidare till cervixcancer. Allvarliga cellförändringar behandlas därför med konisering. Sambandet mellan konisering och förtidsbörd är känt sedan länge. Fler och fler studier visar dock på att HPV infektionen i sig, benägenheten att inte kunna läka ut infektionen och/eller cellförändringarna utan operativ behandling kan påverka risken att föda för tidigt. I ett doktorandprojekt baserat på två kliniska studier och våra svenska hälsoregister kartlägger vi sambandet mellan HPV infektion/cellförändringar och förtidsbörd.

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

4) CDC4G studien (Changing Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes

in Sweden, www.cdc4g.se) är en randomiserad nationell multicenter studie för utvärdering av Socialstyrelsens nya rekommenderade diagnoskriterier för graviditetsdiabetes. Det förväntade resultatet är en signifikant minskning av andelen stora barn (LGA) och komplikationer relaterade till detta under förlossning och BB-tiden. Inkluderingen skedde under 2018 men än är inte alla kvinnor förlösta så att första resultat väntas för slutet av 2019.

Under ledning från Göteborg kommer två substudier till CDC4G påbörjas under 2019 som ska ta reda på hur patienten upplever att få diagnosen graviditetsdiabetes samt att få information om graviditetsdiabetes och dess behandling i form av gruppundervisning.

5) 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 kommer att genomföras med hjälp av en redan etablerad panel, Medborgarpanelen vid SOM-institutet, som består av 60 000 svenska medborgare. En ny panel, graviditetspanelen, kommer att byggas upp. Skillnader mellan olika länder ska undersökas i samarbete med forskare i Kanada, Irland, Danmark och Finland.

6) I ett nytt doktorandprojekt kommer Göteborgs obstetrisk triage system (GOTS) som har utvecklats vid kvinnokliniken i Göteborg under ledning av Linnéa Lindroos sedan 2017 testas för reliabilitet, validitet samt påverkan på ledtider på akutmottagning samt hur personalen upplever att få ett strukturerat sätt att bedöma akut sjuka gravida.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Bacelis J, Juodakis J, Adams Waldorf KM, Sengpiel V, Muglia LJ, Zhang G, Jacobsson B: Uterine distention as a factor in birth timing: retrospective nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2018, 8(10):e022929.
2. Beaumont RN, Warrington NM, Cavadino A, Tyrrell J, Nodzinski M, Horikoshi M, Geller F, Myhre R, Richmond RC, Paternoster L et al: Genome-wide association study of offspring birth weight in 86,577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent of fetal genetics. *Hum Mol Genet.* 2018;27(4):742-56. Epub 2018/01/09.
3. Englund-Ogge L, Brantsaeter AL, Juodakis J, Haugen M, Meltzer HM, Jacobsson B, Sengpiel V: Associations between maternal dietary patterns and infant birth weight, small and large for gestational age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Clin Nutr.* 2018. Epub 2018/11/22.
4. Mukanyangezi MF, Sengpiel V, Manzi O, Tobin G, Rulisa S, Bienvenu E, Giglio D: Screening for human papillomavirus, cervical cytological abnormalities and associated risk factors in HIV-positive and HIV-negative women in Rwanda. *HIV Med* 2018, 19(2):152-166.
5. Murray SR, Juodakis J, Bacelis J, Sand A, Norman JE, Sengpiel V, Jacobsson B: Geographical differences in preterm delivery rates in Sweden: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018. Epub 2018/09/01.
6. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsaeter AL, Myhre R, Nilsson S, Sengpiel V: Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open* 2018, 8(1):e018021.
7. Papadopoulou E, Botton J, Brantsaeter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM, Bacelis J, Elfvin A, Jacobsson B, Sengpiel V: Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2018, 8(3):e018895.

Disputation

Jonas Bacelis. Genetics of gestational age, gestational length and spontaneous preterm delivery, biträdande handledare. Disputation november 2018.

Doktorander

Huvudhandledare

Johanna Wiik. HPV infection and Preterm Delivery.

Huvudman

Annika Strandell
annika.strandell@vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

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

Kvinnor med upprepade missfall; betydelsen av hämning av trombocyttaggregation

I huvudstudien har 400 kvinnor med minst tre konsekutiva missfall inom paret, och utan påvisbar orsak, randomiserats till att få antingen 75 mg acetylsalicylsyra (ASA) eller placebo i tidig ultraljudsverifierad graviditet. Missfallsfrekvensen påverkades inte av behandlingen utan båda grupperna visade en hög födsel­frekvens. Studien har letts från kvinnokli­niken i Borås. En studie har syftat till att fastställa normalvärden för trombocyttaggregation i en population med friska kvinnor med normal graviditet. I ytterligare ett arbete studeras betydelsen av hämning av trombocyttaggregationen i populationer från de båda tidigare studierna.

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

Kvinnor som söker på grund av blödning och/eller buksmärtor i tidig graviditet utgör en stor patientgrupp på en gynekologisk akut­mottagning. I varierande omfattning kan man inte be­döma var graviditeten är lokaliserad och då inte heller utesluta att graviditeten är belägen i tuban eller på annan plats utanför uterus­kaviteten (ektopisk graviditet). Hos 8-42% av patienter med blödning eller andra besvär i tidig graviditet kan graviditeten inte lokalise­ras vid första ultraljudet och benämns ”graviditet med oklar lokalisation” = ”pregnancy of unknown location” PUL. En mindre men viktig andel utgörs av ekto­piska graviditeter med hög risk för komplikation där över 90 % genomgår kirurgi. En sannolik diagnos ställs efter två första hCG värden baserat på hur snabbt det stiger eller sjunker, vilket avgör uppföljningen. Man vill minimera feltolkningen för att undvika onödiga patientbesök, felaktig behandling av en normal önskad graviditet eller en fördröjd diagnos av en ekto­pisk graviditet.

Huvudsyftet med studien är att i en randomiserad multicenterstudie utvärdera två olika modellers förmåga att bland patienter med PUL korrekt klassificera en ekto­pisk graviditet som högrisk- samt missfall och normala graviditeter som lågrisk-graviditeter, efter två hCG provtagningar. Studien pågår sedan 2018 inom VGR (SU och SkaS) och under 2019 startar studien på två sjukhus utanför regionen. Studien förväntas medföra en förbättrad hCG tolkning och därmed skulle en större andel av lågriskgraviditeter kunna handläggas med en mer begränsad uppföljning än vad som görs i dag. Resurser kan koncentreras till högriskgraviditeter och flertalet patienter behöver inte komma på frekventa återbesök.

Endometriebiopsi vid IVF

Reproduktionsmedicin har deltagit i en multicenterstudie ledd från uni­versitet i Auckland och bidragit med planering av studien, rekrytering av patienter och tolkning av resultat. Tidigare studier har ingett hopp om att en

skrapning av endometriet, i form av en biopsitagning, skulle stimulera endometriet till en ökad chans till implantation av ett embryo vid IVF. I en stor RCT med randomisering till endometriebiopsi eller inte, kunde vi visa att interventionen inte ledde till en högre gravidites- eller födsselfrekvens.

Hysterektomi och OPPortunistisk SALpingektomi (HOPPSA)

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

Bakgrund: Ovarialcancer drabbar årligen ca 700 kvinnor i Sverige. Det är en allvarlig sjukdom som ofta upptäcks först i sena stadier och har därför en hög dödlighet. Nya teorier avseende uppkomsten av ovarialcancer innefattar att den mest aggressiva typen kan starta med förstadier i tuban och sprida sig sekundärt till ovariet. Opportunistisk salpingektomi börjat förespråkas i samband med elektiv hysterektomi, som prevention mot ovarialcancer.

Livstidsrisken att drabbas av ovarialcancer är låg (ca 2%), men eftersom cancer är svår att upptäcka och har ett besvärligt förlopp, skulle den möjliga nyttan kunna överväga ev nackdelar och kostnader med ingreppet. Design: Studien görs inom GynOp-registret och dess befintliga rutiner. Urval, samtycke, randomisering och uppföljning sker i registret. De primära utfallsmåtten på kort sikt är Komplikationer upp till 8 veckor efter operation, samt Klimakteriesymptom ett år efter operation. Hypotesen är att det inte är någon ökad risk för dessa komplikationer vid salpingektomi. Ovarialcancer analyseras som ett långtidsutfall med data från Cancer-registret och Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

Betydelse: Studien kommer att ge svar på om salpingektomi i samband med en hysterektomi, inte innebär en ökad risk för komplikationer, både avseende direkta kirurgiska komplikationer och påverkan på ovariet som tidigarelägger klimakteriet. Den informationen är viktig vid pre-operativ rådgivning. På lång sikt kommer studien ge svar på om ovarialcancerincidensen påverkas.

SALpingektomi vid STERilisering (SALSTER)

Med samma bakgrund som till HOPPSA, dvs att potentiellt kunna förebygga framtida epitelial ovarialcancer genom att göra opportunistisk salpingektomi, har SALSTER studien planerats. Det är en R-RCT i GynOp registret. Patienter som ska genomgå en laparoskopisk sterilisering randomiseras till salpingektomi eller traditionell sterilisering med tubar ligation. Primära utfall är komplikationer efter 8 veckor samt ålder vid menopaus. Studien har en non-inferiority design och vill påvisa att det inte är en ökad risk för komplikationer eller påverkan på ovarialfunktionen som skulle kunna orsaka att klimakteriet inträffar tidigare. All uppföljning sker via redan etablerade rutiner med enkäter i GynOp. Rekrutering av patienter planeras starta under våren 2019. Studien förväntas bidra på samma sätt som HOPPSA, att ge underlag för en pre-operativ rådgivning till kvinnor huruvida det finns ökade risker med opportunistisk salpingektomi.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Hallberg H, Rafnsdottir S, Selvaggi G, Strandell A, et al. Benefits and risks with acellular dermal matrix (ADM) and mesh support in immediate breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Surg Hand Surg.* 2018 Jun;52(3):130-147.
2. Rasmak Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Matthiesen L, Henic E, Lalitkumar S, Strandell A. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Mar 30.
3. Albertsson P, Alverbratt C, Liljegren A, Björkander E, Strandell A, Samuelsson O, Palm S, Hallqvist A. Positron emission tomography and computed tomographic (PET/CT) imaging for radiation therapy planning in anal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Jun;126:6-12.
4. Blomqvist L, Strandell A, Baghaei F, Hellgren M. Minor decrease in platelet aggregation in healthy women during normal pregnancy- a longitudinal study. *Platelets.* 2018 Jul 16:1-7.

5. Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent recurrent pregnancy loss: a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Jul 4.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Lennart Blomqvist, Women with recurrent pregnancy loss. Halvtidskontroll genomförd.

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

Anna Darelius, The Fallopian tube – to be or not be removed.

Leonidas Magarakis, Salpingectomy for sterilization.

Huvudman

Karin Sundfeldt
karin.sundfeldt@gu.se

Medarbetare

Pernilla Dahm-Kähler
Hanna Engkvist
Maria Gyhagen
Björg Kristjánsdóttir
Anna Lindfors
Niclas Karlsson
Maria Lycke
Janusz Marcickiewicz
Simonas Marcišauskas
Constantina "Claudia"
Mateiou
Mathias Pålsson
Annika Strandell
Eva Smith-Knutsson
Teresia Svanvik
Benjamin Ulfenborg
Birgitta Weijdegård

Finansiärer

ALF
Cancerfonden
Nordic Cancer Union
Vinnova
BioCARE
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Stiftelsen Assar
Gabrielssons
Fond WeCanCureCancer
Vår kamp mot cancer

Nya metoder för att minska dödligheten i ovarial-cancer; studier på uppkomstmekanismer och biologiska markörer

Sammanfattning

Vi vill minska dödligheten i äggstockscancer. Projektet studerar olika hypoteser som relaterar till uppkomsten av epiteliala ovarialtumörer (EOT). Vi söker även nya biologiska markörer för EOT samt nya möjligheter att värdera prognosen för EOT efter primär kirurgisk behandling. Men det är sökandet efter nya diagnosmetoder för tidig EOT som är vårt viktigaste mål. Vi samlar systematiskt cystvätskor, serum och biopsier från kvinnor med EOT. Det har legat till grund för ett flertal studier med fynd av potentiella markörer. Med modern genmutations analys, proteomik och immunoassays har vi isolerat ett 50-tal biomarkörer som enskilt eller i grupp kan utvecklas till ett önskat screening-test. Det normala ytepitetet på ovariet (OSE), ger upphov till EOT. Vi har utvecklat en modell att studera humana OSE i odling för att analysera effekten av tillförda hormoner, tillväxtfaktorer och cytokiner. En ökad förståelse för EOT uppkomst, reglering, proliferation och invasion kan leda till tidigare diagnostik, individ inriktad behandling och nya cancerterapiformer.

För att förstå varför cytostatika fungerar på en patient och inte en annan med samma diagnos undersöker vi tumörernas genexpressions profil före insatt behandling. En grupp gener sticker ut mellan grupperna. Dessa geners trans-kriptionella produkter, mRNA och protein, värderas vidare i projektet. Målet är att läkaren ska få bättre kunskap för att ge individ/tumör anpassad behandling och att prognosen av insatt behandling kan värderas bättre.

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

Summary

We want to lower epithelial ovarian cancer (OC) mortality. Our hypothesis studies basic ovarian tumorbiology. We are also looking for new biological markers for OC and new knowledge to estimate prognosis for OC after primary surgery debulking procedures. But our primary goal is to look for new screening tests to diagnose OC in early stages.

We have for several years systematically collected biopsies, serum and cyst-fluid from women with OC. We have published findings of potential new biological markers. But with modern proteomics we have now been able to isolate about 50 biological markers which as a group have potential to become a new screening test.

Normal ovarian surface epithelium (OSE) are the precursor cell for OC. We have developed a model to study OSE in culture. Basic knowledge in ovarian tumorbiology, growth control, proliferation and invasion will also help us to find new diagnostic tools and treatment.

Patients with OC of same grade and stage respond totally differently to chemotherapy. With genetic expression profiling we have pinpointed a group of genes that differ between responders and nonresponders in patients with either stage I or stage III disease. We are now looking into the mRNA and protein product of these genes. Our goal is to give the clinician a truer picture of the tumor so he can not only create a more individual/tumor adjusted treatment but also refrain from treatment when inadequate and harmful.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Lindfors A, Åkesson Å, Staf C, Sjöli P, Sundfeldt K, Dahm-Kähler P. Robotic vs Open Surgery for Endometrial Cancer in Elderly Patients: Surgical Outcome Survival, and Cost Analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):692-699.
2. Wang Y, Li L, Douville C, Cohen JD, Yen TT, Kinde I, Sundfeldt K, et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Sci Transl Med*. 2018 Mar 21;10(433).
3. Smith Knutsson E, Björk Y, Broman A-K, Helström L, Nicklasson M, Brune M, Sundfeldt K. A prospective study of female genital chronic graft-versus-host disease symptoms, signs, diagnosis, and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Sep;97(9):1122-1129.
4. Engqvist H, Parris TZ, Rönnerman EW, Söderberg EMV, Biermann J, Mateo C, Sundfeldt K, Kovács A, Karlsson P, Helou K. Transcriptomic and genomic profiling of early-stage ovarian carcinomas associated with histotype and overall survival. *Oncotarget*. 2018 Oct 12;9(80):35162-35180.
5. Lycke M, Kristjansdóttir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy Index. *Gynecol Oncol*. 2018 Oct;151(1):159-165
6. Enroth S, Berggrund M, Lycke M, Lundberg M, Assarsson E, Ståhlberg K, Olovsson M, Sundfeldt K, Gyllensten U. A two-step strategy for identification of plasma protein biomarkers for endometrial and ovarian cancer. *Clin Proteomics*, 2018 Dec 1;15:38.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Mathias Pålsson. Incontinence before and after hysterectomy; cure or risk? Studies on the national register for gynecologic operations. Biträdande handledare: Maria Gyhagen, Ian Milsom, Jan-Henrik Stjern Dahl, GU.

Theresia Svanvik. Long-term Survival and Prognostic Factors in Endometrial Cancer; A population-based cohort study in Västra Götaland and northern Halland. Biträdande handledare: Janusz Marcickiewicz, Ulf Strömberg GU. Halvtidsseminarium 2018.

Maria Lycke. Implementering av nya biomarkörer och algoritmer för diagnostik av ovarialcystor/tumörer i lilla bäckenet. Biträdande handledare: Björg Kristjansdóttir, Benjamin Ulfenborg. Halvtidsseminarium 2018.

Biträdande handledare

Eva Smith-Knutsson. Prevalence, pathogenesis, symptoms and sexual consequences from genital Graft-versus-Host Disease in women who experienced allogeneic bone marrow transplantation 1996-2009. Huvudhandledare: Mats Brune, GU. Övriga biträdande handledare: Lotti Helström. Halvtidsseminarium 2015.

Hanna Engqvist. Analysis of genetic and epigenetic abnormalities involved in the development of ovarian tumors. Huvudhandledare: Khalil Helou, GU. Övriga biträdande handledare: Per Karlsson, Anikó Kovács, Toshima Parris, Halvtidsseminarium 2017.

Anna Lindfors. Robotassisterad laparoskopi vid corpuscancer – en studie med inriktning på behandlingsresultat hos överviktiga och äldre kvinnor, livskvalitet och kostnad per patient. Huvudhandledare: Pernilla Dahm Kähler, MD, PhD. Övriga biträdande handledare: Mats Brännström, Professor. Halvtidsseminarium 2018.

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

Huvudman

Helen Elden
helen.elden@vgregion.se

Medarbetare

Monika Fagevik-Olsén
Annelie Gutke
Gunilla Kjellby-Wendt
Hans-Christian Östgaard,
Närhälsan
Caroline Feldthusen
Hasse Ejnell
Armin Bidarian-Moniri
Verena Sengpiel
Karolina Lindén
Helena Nilvér
Ingela Lundgren
Henrik Hagberg
Ulla-Britt Wennerholm
Anna Wessberg
Michael Ullman
Elin Naurin &
Elias Markstedt, Institu-
tionen för Statsvetenskap
Anna Glantz,
Joy Johansson Ellis
Antje Johansmeyer
Rebekka Birgirsdotter-
Satejeff
Ann-Charlotte Linnér,
Närhälsan

Finansiärer

FoU Västra Götaland
Vetenskapsrådet
Knut och Alice Wallen-
bergs stiftelse

Reproduktiv och perinatal hälsa

Sammanfattning

Bäckensmärta (BS) drabbar ca 30% av gravida kvinnor och påverkar ofta sömnkvalitet, arbetsförmåga och dagliga aktiviteter och därmed livskvaliteten. Ca 10% har kvarstående BS upp till 11 år efter graviditeten, vilket leder till svårigheter att fungera i vardagen med konsekvenser för familj och ekonomi. Den behandling som erbjuds idag har begränsad effekt på BS, varför det föreligger behov av nya behandlingsalternativ.

I. Prediktorer och konsekvenser av långvarig graviditetsrelaterad bäckensmärta: en longitudinell uppföljningsstudie

Syftet var att:

att beskriva prevalens och prediktorer för långvarig bäckensmärta, att beskriva dess konsekvenser på kvinnors hälsa och funktion upp till 11 år efter graviditeten, att validera ett specifikt mätinstrument för funktion vid bäckensmärta

En postenenkät skickades ut till kvinnor som deltagit i en av tre randomiserade kontrollerade studier för BS under graviditet (Elden et al, BMJ:2005, Elden et al, BJOG: 2008, Elden et al, AOGS:2013). Kvinnor som rapporterade smärta i nedre ryggsmärta erbjöds undersökning hos fysioterapeut. Jämförelse av undersökningsresultat och patientrapporterade hälsa gjordes mellan kvinnor med pågående BS och kvinnor utan BS. Resultat: Totalt 371/530 (70 %) kvinnor svarade på enkäten och 37/ 371 (10%) klassificerades med BS. Graviditetsrelaterade prediktorer för långvarig BS var antal positiva smärtprovokationstest (OR = 1.79), tidigare ryggsmärta (OR = 2.28), positivt symphysis pressure test (OR = 2.01), positivt Faber (Patrick's) test (OR = 2.22) och positivt modifierat Trendelenburg test (OR = 2.20). Kvinnor med BS hade signifikant minskad förmåga att utföra dagliga aktiviteter ($p < .001$), liten tilltro till egen förmåga ($p = 0.046$), minskad hälso-relaterad livskvalitet ($p < .001$), högre nivåer av ångest och depression ($p < .001$), de var mer benägna till katastrofkänslor vid smärta och yrkesarbetade signifikant färre timmar/vecka jämfört med kvinnor utan BS. Slutsats: Den här unika långtidsuppföljningen visar på vikten av undersökning av rygg- och bäcken vid BS såväl i tidig graviditet som efter förlossningen för identifiering av kvinnor med risk för långvarig BS. En av 10 kvinnor med BS under graviditeten har BS med svåra konsekvenser upp till 11 år efter förlossningen. Dessa kvinnor kan identifieras via förekomst av många positiva smärtprovokationstest och en historia av tidigare ryggsmärta. Möjlighet till evidensbaserade behandlingar vid BS är viktigt både för kvinnan själv och socioekonomiskt (Elden et al. BMC Muscular and Skeletal disorders: 2016).

II. Konsekvenser på neonatal mortalitet och morbiditet och hälsoekonomi av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 - en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie.

Se beskrivning av Ulla-Britt Wennerholm

III. Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 förlossning i graviditetsvecka 41.

Kvinnornas självskattade livskvalitet, tilltro till egen förmåga, katastroftankar vid smärta och personlighet betydelse för förlossningsutfall och förlossningsupplevelser. Respektive effekter av induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med graviditetsvecka 42 på förlossningsupplevelse, tilltro på egen förmåga, katastroftankar vid smärta, och livskvalitet. Se beskrivning av Ulla-Britt Wennerholm.

IV Effekter av nyutvecklade madrass och kudde för nattlig bäckensmärta under graviditeten - en randomiserad kontrollerad cross-over studie

En madrass och kudde har utvecklats för att patienter med snarkning och sömnapné skall undvika att sova på rygg och få en bekväm sovställning i sidoläge. Madrassen och kudden består av viskoelastiskt material vilket formar sig efter kroppen. Kudden är separerad från madrassen vilket ger upphov till unik möjlighet för avlastning av axeln och armen när patienten ligger på sidan. Syftet är att i en randomiserad kontrollerad cross-over studie undersöka om madrassen och kudden (MK) som tillägg till standardbehandling (S) kan lindra symptom och minska sjukskrivning relaterad till bäckensmärta, BS hos gravida kvinnor. Gravida som söker för BS på sin barnmorskemottagning tillfrågas om medverkan i studien. De fyller i bakgrundsinformation och 5-7 dagars basregistrering med obehag av BS, smärtintensitet morgon, kväll och natt (VAS), samt eventuell sjukskrivning. Vidare registreras funktion (SWE-PGQ), skattad hälsorelaterad livskvalitet (EQ-5D, VAS), katastroftankar vid smärta (PCS), sömnhet dagtid (ESS) samt subjektiv sovtid före inklusion och efter 4 och 8 veckor. Efter att diagnosen bekräftats av undersökning, sker randomisering till S (grupp 1, bestående av 30 kvinnor) eller till S + MK (grupp 2, bestående av 30 kvinnor) i 4 veckor. Efter 4 veckor får grupp 1 MK. På en subgrupp av patienter, 10 kvinnor som får enbart S och 10 som får S+MK utförs polysomnografi före och vid avslut av behandlingen. Studien pågår.

V. Graviditet och förlossning som en politisk process studeras i "Vänta barn studien"

Graviditet, förlossning, politik och samhälle kopplas ihop i ett samarbete mellan statsvetare, barnmorskor och obstetriker. Fokus både på den gravida kvinnan och hennes partner. Syftet är att beskriva och förklara hur graviditet och förlossning påverkar människors förhållande till samhället. Frågeställning: Hur förändras individens politiska uppfattningar, politiskt deltagande, tilltro till offentlig verksamhet och förväntningar på vad politiken ska åstadkomma etc? Målet är att: Nå ett brett urval av gravida kvinnor och partners för att förstå skillnader mellan olika gravida kvinnors och partners upplevelser. Följa par för att beskriva hur kvinnan påverkas av sin partner, och tvärtom. Få objektiva mått på hälsa för att undersöka medicinska faktorer betydelse för opinions- och deltagandeförändringar. Datainsamling sker via PregDem Panelen vid Sahlgrenska: (Pregnancy and Democracy). Vi kommer att rekrytera kvinnor som kommer för sitt första ultraljud i v 13-15 (TUL) och deras partner i Ultraljudsväntrummet. Totalurval (nästan). De fyller i samtycke och rekryteringsenkät när de väntar på sin undersökning. Tre surveys under graviditet (v 13-15, 22 och 36) och tre surveys efter förlossningen (2 mån, 1 år, 2 år). Vi har möjlighet att koppla ihop enkäten till Graviditetsregistret, vilket gör studien fullständigt unik.

VI. Post pueral septisk symfysit

Akut infektion i blygdbensfogen (infektiös symfysit) efter förlossning är ett ovanligt (1/11000 kvinnor), allvarligt tillstånd, där orsaken är okänd. Den kliniska bilden är vanligen ett snabbt insjuknande med kraftiga bäckensmärta, hög feber och stegrade infektionsprover. Diagnosen ställs på den kliniska bilden samt i förekommande fall röntgensvar. Tiden från insjuknande till diagnos kan fördröjas p.g.a. tillståndets ovanlighet. Syftet med studien är att undersöka hur en akut infektion i blygdbensfogen utvecklas över tid och att jämföra kvinnor med kvarstående besvär från blygdbensfogen med kvinnor utan besvär från blygdbensfogen

för att kunna identifiera om faktorer under graviditeten, förlossningen och/eller symtom, diagnosticering och behandling av en akut infektion i blygdbensfogen kan ha betydelse för tillfrisknandet. Totalt 19/20 kvinnor som vårdats för akut infektion i blygdbensfogen under åren 1990 t.o.m 2017 i Sahlgrenska Universitetssjukhusets upptagningsområde har inkluderats i studien efter att de svarat på en tidigare validerad enkät innehållande mätinstrument för funktion (Pelvic Girdle Questionnaire), Livskvalitet (EuroQol), Ångest och Depression (HADS), katastroftankar vid smärta (Pain Catastrophizing Scale) och tilltro till egen förmåga (Self-efficacy scale) . Kvinnor som uppgett bäckensmärta har undersökts av oberoende bedömare. Uppgifter om ålder vid insjuknande, antal graviditeter och förlossningar, förlossningsdata, förekomst av bäckensmärta under graviditeten innan insjuknande, debutsymtom, diagnostik och given behandling för PPSS har registrerats från kvinnornas journaler. Manuskriptskrivande pågår.

Pågående doktorandprojekt

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

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

Helena Nilvér: Consequences of induction of labour in gestational week 41 versus gestational week 42 with regard to women's and partner's experiences: a randomized controlled multicenter study. Handledare: Helen Elden, Ingela Lundgren, Anna Dencker (Inst för vårdvetenskap och hälsa) och Henrik Hagberg (Inst för klin vet).

Vetenskaplig rapport 2018

Publicerade originalartiklar

1. Barkensjö M, Greenbrook JTV, Rosenlundh J, Ascher H, Elden H. The need for trust and safety inducing encounters: a qualitative exploration of women's experiences of seeking perinatal care when living as undocumented migrants in Sweden. BMC Pregnancy and Childbirth 2018;18(1):217.

Huvudman

Henrik Hagberg
henrik.hagberg@obgyn.gu.se

Medarbetare

Mårten Alkmark
Ylva Carlsson
Andrea Jonsdotter
Gabriella Koning
Pihla Kuusela
Amin Mottahedin
Syam Nair
Eridan Rocha Ferreira
Mats Sandberg
Pernilla Svedin
Karin Sävman
Hanna Toorell
Xiaoyang Wang
Ulla-Britt Wennerholm
Anna Wessberg
Tove Wikström
Changlian Zhu

Finansiärer

ALF/LUA
Vetenskapsrådet
Anida Pharma
Frimurare-Barnhusdirektionen
Göteborgs Läkaresällskap
Hjärnfonden
Juntendo University
School of Medicine
Lilla Barnets Fond
Stiftelsen Fru Mary von Sydows
Stiftelsen S&E Goljes minne
Stiftelsen Olle Engkvist Byggmästare
Wilhelm & Martina Lundgrens vetenskapsfond
Åhlén-stiftelsen
Action Medical Research

Perinatale hjärnskador

Sammanfattning

I Sverige drabbas årligen 300 barn av någon form av neurologiskt handikapp relaterat till hjärnskada under perinatalperioden. Målsättningen med projektet är att experimentellt och kliniskt undersöka mitokondriella och immuno-inflammatoriska mekanismer vid perinatal hjärnskada samt att utvärdera nya strategier för fosterövervakning.

De övergripande hypoteserna är att:

1. Mitokondriell dysfunktion och inflammatoriska processer inducerar apoptotisk och nekroptotisk celledöd 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. Vår hypotes är att mitokondriella s.k. DAMPs (damage associated molecular patterns) och mitokondriellt DNA frisätts från skadade områden i hjärnan och kan fungera som markörer för hjärnskada efter svår asfyxi. Nya neuroprotektiva strategier utvecklas och vi tror att Exendin-4, Semaglutide och MgSO₄ har potential för klinisk implementering.
2. Bakterier inducerar inflammation i fostret som involverar hjärnan och där orsakar skada eller ökar hjärnans känslighet för skada ("sensitisering") på kort och lång sikt. Mekanismerna för sensitisering undersöks experimentellt och vår hypotes är att en subpopulation av T-celler är av betydelse. I parallella kliniska studier undersöks det inflammatoriska transkriptomet och proteomet i blodet hos prematurfödda barn och i cervix/vagina samt fostervatten vid hotande förtidsbörd. Nivåerna relateras till förtidsbörd, hjärnskada och det neurologiska utfallet.

Ökad kunskap om hjärnskademekanismer, och en ökad molekylär klinisk förståelse om sambandet mellan mitokondriella och immuno-inflammatoriska processer och hjärnskadesyndrom kan leda fram till förbättrad diagnostik, terapi och prevention och en minskad perinatal neurologisk morbiditet.

Perinatal Brain Injury

Summary

Each year, 300 children suffer from neurological handicaps as a result of perinatal brain injury. The aim of the project is to clinically and experimentally investigate the importance of mitochondria-related and immuno-inflammatory mechanisms of brain injury.

The overarching hypotheses are:

1. Mitochondrial impairment and immune-inflammatory processes induce necrotic and apoptotic cell death that are critical for development of

brain injury after hypoxia-ischemia. Furthermore, inability to de- grade 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 ap- proaches. We also hypothesize that mitochondrial DAMPs (damage associated molecular patterns) and mitochondrial DNA is released from injured areas in the brain and can operate as biomarkers for brain injury after asphyxia. We develop new neuroprotective strategies and we believe that Exendin-4, Semaglutide and MgSO₄ have potential for clinical translation

2. Bacteria induce an inflammatory response systemically which propagates to the CNS and inflict injury or augments the vulnerability to secondary insults (“sensitization”) in both the short- and long-term perspective. Mechanisms behind sensitization are explored experimentally and currently we hypothesize that a subpopulation of T-cells is critically involved. In parallel clinical studies, changes in the transcriptome and proteome in the blood of preterm infants and amniotic fluid as well as in cervical/vaginal fluid from women in preterm labour are related to preterm birth, brain injury and neurological outcome.

An increased clinical and experimental understanding of molecular brain injury and reparative mechanisms result in improvements in diagnostics, prevention and therapy and a lower neurological morbidity in the neonate.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Albertsson AM, Zhang X, Vontell R, Bi D, Bronson RT, Supramaniam V, Baburamani AA, Hua S, Nazmi A, Cardell S, Zhu C, Cantor H, Mallard C, Hagberg H, Leavenworth JW, Wang X. $\gamma\delta$ T Cells Contribute to Injury in the Developing Brain. *Am J Pathol.* 2018 Mar;188(3):757-767.
2. Corcelli M, Hawkins K, Vlahova F, Hunjan A, Dowding K, De Coppi P, David AL, Peebles D, Gressens P, Hagberg H, Hristova M, Guillot PV. Neuroprotection of the hypoxic-ischemic mouse brain by human CD117+CD90+CD105+ amniotic fluid stem cells. *Sci Rep.* 2018 Feb 5;8(1):2425.
3. Koning G, Lyngfelt E, Svedin P, Leverin AL, Jinnai M, Gressens P, Thornton C, Wang X, Mallard C, Hagberg H. Magnesium sulphate induces preconditioning in preterm rodent models of cerebral hypoxia-ischemia. *Int J Dev Neurosci.* 2018 Nov;70:56-66.
4. Nazmi A, Albertsson AM, Rocha-Ferreira E, Zhang X, Vontell R, Zelco A, Rutherford M, Zhu C, Nilsson G, Hagberg H, Lai JCY, Leavenworth JW, Wang X. Lymphocytes Contribute to the Pathophysiology of Neonatal Brain Injury. *Front Neurol.* 2018 Mar 19;9:159. 10.3389/fneur.2018.00159. eCollection 2018.
5. Hawkins KE, Corcelli M, Dowding K, Ranzoni AM, Vlahova F, Hau KL, Hunjan A, Peebles D, Gressens P, Hagberg H, de Coppi P, Hristova M, Guillot PV. Embryonic Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Have a Superior Neuroprotective Capacity Over Fetal MSCs in the Hypoxic-Ischemic Mouse Brain. *Stem Cells Transl Med.* 2018 May;7(5):439-449.
6. Bergman L, Zetterberg H, Kaihola H, Hagberg H, Blennow K, Åkerud H. Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: Plasma concentrations of NFL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia - A nested case control study. *PLoS One.* 2018 May 2;13(5):e0196025.
7. Kichev A, Baburamani AA, Vontell R, Gressens P, Burkly L, Thornton C, Hagberg H. TWEAK Receptor Deficiency Has Opposite Effects on Female and Male Mice Subjected to Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Front Neurol.* 2018 Apr 12;9:230. doi: 10.3389/fneur.2018.00230. eCollection 2018. PMID: 29706927
8. Rocha-Ferreira E, Poupon L, Zelco A, Leverin A-L, Nair S, Jonsdotter A, Carlsson Y, Thornton C, Hagberg H*, Rahim A A* Neuroprotective exendin-4 enhances hypothermia therapy in a model of hypoxic-ishaemic encephalopathy. *Brain.* 2018 Oct 1;141(10):2925-2942. (*Shared senior authorship)
9. Rangon CM, Schang AL, Van Steenwinckel J, Schwendimann L, Lebon S, Fu T, Chen L, Beneton V, Journiac N, Young-Ten P, Bourgeois T, Maze J, Matrot B, Baburamani AA, Supramaniam V, Mallard C, Trotter L, David Edwards A, Hagberg H, Fleiss B, Li J, Chuang TT, Gressens P. Myelination induction by a histamine H₃ receptor antagonist in a mouse model of preterm white matter injury. *Brain Behav Immun.* 2018 Nov;74:265-276. doi: 10.1016/j.bbi.2018.09.017. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30218783
10. Smith PLP, Mottahedin A, Svedin P, Mohn CJ, Hagberg H, Ek J, Mallard C. Peripheral myeloid cells

- contribute to brain injury in male neonatal mice. *J Neuroinflammation*. 2018 Oct 30;15(1):301.
11. Rodriguez J, Zhang Y, Li T, Xie C, Sun Y, Xu Y, Zhou K, Huo K, Wang Y, Wang X, Andersson D, Ståhlberg A, Xing Q, Mallard C, Hagberg H, Modjtahedi N, Kroemer G, Blomgren K, Zhu C. Lack of the brain-specific isoform of apoptosis-inducing factor aggravates cerebral damage in a model of neonatal hypoxia-ischemia. *Cell Death Dis*. 2018 Dec 18;10(1):3.
 12. Thornton C, Jones A, Nair S, Aabdien A, Mallard C, Hagberg H. Mitochondrial dynamics, mitophagy and biogenesis in neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *FEBS Lett*. 2018 Mar;592(5):812-830.

Doktorsavhandlingar

Gabriella Koning: "Reglering av mitokondriell permeabilisering vid hypoxi-ischemi hos nyfödda".Handledare: Henrik Hagberg (Inst för klin vetenskaper), Carina Mallard och Xiaoyang Wang (båda Inst för neurovetenskap och fysiologi). Juni 2018.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Mårten Alkmark: "Inflammatory gene expression signature after perinatal insults and its relationship to brain injury".Handledare: Henrik Hagberg (Inst för klin vetenskaper), Carina Mallard och Xiaoyang Wang (Inst för neurovetenskap och fysiologi).

Hanna Toorell: "Biomarkers of brain injury in severe asphyxia" Bihandledare: Karin Sävman, Ylva Carlsson.

Bihandledare

Pihla Kuusela: "Prediction and prevention of preterm delivery in asymptomatic women with a short cervix".Handledare: Ulla-Britt Wennerholm.

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

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

Huvudman

Margareta Hellgren
margareta.hellgren@
vgregion.se

Medarbetare

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

Finansiärer

Bayer AB CSL Behring
Elsa & Gustav Lindhs
Fond
FoU Västra Götaland
Göteborgs Läkaresällskap
Octapharma Nordica
Sigurd & Elsa Goljes
Minnesfond
Triolab AB
Wilhelm & Martina
Lundgrens Vetenskaps-
fond

Gynekologiska och obstetriska tillstånd med anknytning till hemostas

Sammanfattning

Förändringar i hemostasen förekommer vid många obstetriska komplikationer, framförallt vid blödningar och tromboemboliska komplikationer. Vi studerar förekomst av och diagnostik av hemostasrubbing vid blödning, diagnostik och behandling av tromboemboliska komplikationer, hemostasrubbingar vid habituell abort och vid preeklampsi. Dessutom studerar vi lågmolekylärt heparins farmakokinetik vid svår fetma i samband med graviditet.

I. Tromboelastografi under graviditet

Bedömning av hemostas med tromboelastografi (TEG) studeras vid komplicerade graviditeter. Betydelsen av fibrinogen och faktor XIII vid olika komplikationer och dess påverkan på TEG profilen studeras.

II. Jämförelse pågår om antikoagulantiaeffekt av LMH kan bedömas med TEG lika bra som med anti-F Xa aktivitet

Denna studie avser att finna en snabb metod för bedömning av risk för blödning vid förlossning och vid behov av EDA/spinal.

III. Tromboemboliska komplikationer under graviditet

Studie jämförande magnetkamera och ultraljud för diagnostik har visat att MR visar mer utbredd trombotisering av bäckenvenor jämfört med ultraljud och att den övre begränsningen kan ses även under tredje trimestern. Studier avseende biokemiska markörer vid bäckentromboser har visat att D-dimer inte går att använda som varken positiv eller negativ prediktor under graviditet. Fortsatta studier pågår avseende andra markörer och långtidsupp- följning.

IV. Uppföljningar trombosprofylax och behandling tromboemboliska komplikationer under graviditet

Obstetriskt och neonatalt utfall studeras i relation till normal graviditet utan antikoagulantbehandling.

V. Trombocytfunktion vid habituell abort behandlad med acetylsalicylsyra

Studier pågår av trombocyttaggregation under graviditet, dels hos friska kvinnor med normal graviditet, och dessutom vid behandling av kvinnor med tidigare habituell abort och nu behandlade med acetylsalicylsyra under graviditet, en prospektiv randomiserad studie.

VI. Tromboemboliska komplikationer vid konstgjord befruktning

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

VII. 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.

VIII. 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.

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

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

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Blomqvist, F, Strandell, A, Baghaei, F, Hellgren, M, 'Platelet aggregation in healthy women during normal pregnancy - a longitudinal study.', *Platelets.*, s. 1-7, 2018
2. Blomqvist, L, Hellgren, M, Strandell, A, 'Acetylsalicylic acid does not prevent first-trimester unexplained recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial', *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica.*, 97:11, s. 1365-1372, 2018.
3. Hellgren, M, Mistafa, O, 'Obstetric venous thromboembolism: a systematic review of dalteparin and pregnancy.', *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.*, s. 1-12, 2018.
4. Rasmark R E, Hellgren M, Margareta, Hjertberg, R, Blomqvist, L, Matthiesen, L, Henic, E, Lalitkumar, S, Strandell, A, 'Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analyses', *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.*, 97:8, s. 921-941, 2018.

Pågående doktorandprojekt

Biträdande handledare

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

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

Huvudman

Bo Jacobsson
bo.jacobsson@obgyn.gu.se

Medarbetare

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

Finansiärer

ALF
Burroughs Wellcome
Fund
FoU Västra Götaland
March of Dimes
Norska Forskningsrådet
Vetenskapsrådet

Spontan förtidsbörd: biomarkörer, genetik, epidemiologi och probiotika

Sammanfattning

Huvudsakligt fokus för vår forskning är;

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

Förtidsbörd är ett internationellt samhällsproblem och den viktigaste orsaken till perinatal dödlighet och sjuklighet. Det orsakar majoriteten av alla dåliga graviditetsutfall, bland annat drygt 70% av all perinatal död och nästan hälften av alla postnatale neurologiska komplikationer. Förtidsbördsfrekvensen i Sverige är 5,6%. Förtidsbörd har en komplex etiologi med många olika potentiella bakomliggande orsaker. Infektiösa tillstånd tros vara orsaken till omkring 25-40% av all förtidsbörd. När en kvinna kommer in med symtom på hotande förtidsbörd har vi idag ingen effektiv behandling för att förebygga det. Många interventioner, bland annat tocolytika och antibiotika, har prövats för att förlänga graviditeten och förbättra utfallet för de barn som föds för tidigt men inga stora framsteg har gjorts. Vissa antibiotikastudier har till och med antytt att det kan vara skadligt för barnet att ge kvinnan antibiotika under graviditeten.

Vår forskargrupp har projekt inom tre huvudområden: 1) biomarkörer och inflammation i livmodern i relation till förtidsbörd 2) genetiska studier för att försöka förstå mekanismer varför förlossningen startar vid en viss 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, foster-vatten och vaginal/cervikalsekret kommer att analyseras i avseende proteomics och genomics (analyserna är namngivna på engelska nedan). Gener

kommer att analyseras i olika modeller med så kallad genome wide association (GWA) teknik.

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

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

Spontaneous preterm birth: biomarkers, genetics, epidemiology and probiotics

Summary

The main focus of our research is;

- a) to understand and describe different aspects of the preterm delivery process and child outcome,
- b) to explore the genetics and gene by environment interaction of timing of birth (including preterm delivery and post term delivery)
- c) to explore basic epidemiological relations regarding preterm delivery and child outcome
- d) to develop and test different methods for improving fetal medicine.

Preterm delivery (PTD) is a global health problem and the main cause of perinatal mortality and long-term morbidity. It causes the majority of all adverse pregnancy outcomes, e.g. more than 70% of all perinatal death and half of all postnatal neurological complications. The PTD rate in Sweden is 5,6%. PTD has a complex etiology with many potential underlying causes. Infectious conditions are believed to cause about 25-40% of all PTD. When a pregnant woman comes to the hospital with symptoms of threatening PTD, we do not have any effective treatment to use to prevent the condition. Many interventions, among others the use of tocolytes and antibiotics, has been used with the intention to prolong the pregnancy and improve the outcome for the children born preterm. However, these have had few advances. Some studies on antibiotics for threatening PTD have even suggested that it could be harmful for the fetus if the pregnant woman receives antibiotics.

Our research group are active within three areas of research 1) biomarkers and inflammation in the uterus in relation to preterm delivery 2) genetic studies to better understand the mechanisms behind the timing of parturition 3) epidemiological studies to better understand spontaneous preterm delivery. The main aims of project 1 and 2 are to identify and explore if certain proteins, peptides, genes or/and metabolites can predict spontaneous PTD, early in the pregnancy as well as when symptoms occur. We also want to better understand the mechanisms of spontaneous PTD and that will be possible by analyzing polymorphisms in maternal, paternal and fetal gene. Furthermore, gene-gene and gene-environment interactions will be studied. Finally, we want to explore the potential mode of action regarding probiotics and PTD.

The studies of project 1 and 2 will be performed as a multinational collaboration with women from both Europe and the US. Maternal plasma, amniotic fluid, and vaginal and cervical fluid will be analyzed by proteomics (two-dimensional gel electrophoresis, tandem mass spectrometry, 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

Disputerade 2018

Jonas Bacelis. Genetics of gestational age, gestational length and spontaneous preterm delivery.

Publicerade originalartiklar

1. Kacerovsky M, Musilova I, Bestvina T, Stepan M, Cobo T, Jacobsson B. Preterm Prelabor Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: A Point-of-Care Test of Vaginal Fluid Interleukin-6 Concentrations for a Noninvasive Detection of Intra-Amniotic Inflammation. *Fetal Diagn Ther.* 43(3):175-183. 2018.
2. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsæter AL, Myhre R, Nilsson S, Sengpiel V. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open.* Jan 23;8(1):e018021. 2018.
3. Beaumont RN, Warrington NM, ..., Jacobsson B, et al. Genome-wide association study of offspring birth weight in 86,577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent of fetal genetics. *Hum Mol Genet.* Feb 15;27(4):742-756. 2018.
4. Andrys C, Musilova I, Drahosova M, Soucek O, Pliskova L, Jacobsson B, Zhong N, Kacerovsky M. Cervical fluid calreticulin and cathepsin-G in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Feb;31(4):481-488. 2018.
5. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Zednikova B, Hornychova H, Pliskova L, Zemlickova H, Jacobsson B, Kacerovsky M. Late preterm prelabor rupture of fetal membranes: Fetal inflammatory response and neonatal outcome. *Pediatr Res.* Mar;83(3):630-637. 2018.
6. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Pliskova L, Jacobsson B, Kacerovsky M. Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Apr;31(7):827-836. 2018.
7. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM, Bacelis J, Elfvin A, Jacobsson B, Sengpiel V. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open.* Apr 23;8(3). 2018.
8. Warrington NM, Richmond R, ..., Jacobsson B, et al. Maternal and fetal genetic contribution to gestational weight gain. *Int J Obes (Lond).* Apr;42(4):775-784 2018.
9. Ankarcona V, Altman D, Wikström AK, Jacobsson B, Brismar Wendel S. Delivery outcome after trial of labor in nulliparous women over 40 years of age - a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* May 17. 2018.
10. Khatibi A, Nybo Andersen AM, Gissler M, Morken NH, Jacobsson B. Obstetric and neonatal outcome in women aged 50 years and up: A collaborative, Nordic population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* May;224:17-20. 2018.
11. Musilova I, Andrys C, Krejsek J, Drahosova M, Zednikova B, Pliskova L, Zemlickova H, Jacobsson B, Kacerovsky M. Amniotic fluid pentraxins: Potential early markers for identifying intra-amniotic inflammatory complications in preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* May;79(5):e12789 2018.
12. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Noninvasive Sampling of the Intrauterine Environment in Women with Preterm Labor and Intact Membranes. *Fetal Diagn Ther.* 43(4):241-249. 2018.
13. Huusko JM, Karjalainen MK, Graham BE, Zhang G, Farrow EG, Miller NA, Jacobsson B, et al. Whole exome sequencing reveals HSPA1L as a genetic risk factor for spontaneous preterm birth. *PLoS Genet.* Jul 12;14(7):e1007394. 2018. Correction: *PLoS Genet.* Sep 13;14(9):e1007673. 2018.
14. Musilova I, Andrys C, Hornychova H, Pliskova L, Drahosova M, Zednikova B, Bolehovska R, Faist T, Jacobsson B, Kacerovsky M. Gastric fluid used to assess changes during the latency period in preterm prelabor rupture of membranes. *Pediatr Res.* Aug 84(2):240-247. 2018.
15. Lee JJ, Wedow R, ..., Jacobsson B, et al. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide

- association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet.* Aug ;50(8):1112-1121. 2018.
16. Stalberg C, Noda N, Poletti J, Jacobsson B, Menon R. Pigment epithelial-derived factor in human fetal membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Aug;31(15):2058-2065. 2018.
 17. Hallingström M, Cobo T, Kacerovsky M, Skogstrand K, Hougaard DM, Holst RM, Tsiartas P, Bullarbo M, Carlsson Y, Nilsson S, Jacobsson B. The association between selected mid-trimester amniotic fluid candidate proteins and spontaneous preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Sep 10:1-10. 2018.
 18. Musilova I, Andrys C, Holeckova M, Kolarova V, Pliskova L, Drahosova M, Bolehovska R, Pilka R, Huml K, Cobo T, Jacobsson B, Kacerovsky M. Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Oct 8:1-131. 2018.
 19. Barman M, Murray F, Bernardi AI, Broberg K, Bölte S, Hesselmar B, Jacobsson B et al. Nutritional impact on Immunological maturation during Childhood in relation to the Environment (NICE): a prospective birth cohort in northern Sweden. *BMJ Open.* Oct 21;8(10):e022013. 2018.
 20. Bacelis J, Juodakis J, Adams Waldorf KM, Sengpiel V, Muglia LJ, Zhang G, Jacobsson B. Uterine distention as a factor in birth timing: retrospective nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open.* Oct 31;8(10):e022929. 2018.
 21. Zhang G, Srivastava A, Bacelis J, Juodakis J, Jacobsson B, Muglia LJ. Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Oct;52:33-47. 2018.
 22. Kacerovsky M, Radochova V, Musilova I, Stepan M, Slezak R, Andrys C, Skogstrand K, Hougaard D, Jacobsson B. Levels of multiple proteins in gingival crevicular fluid and intra-amniotic complications in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Oct;31(19):2555-2563. 2018.
 23. Fritz T, Källén K, Maršál K, Jacobsson B. Outcome of extremely preterm infants after iatrogenic or spontaneous birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Nov;97(11):1388-1395. 2018.
 24. Vinding RK, Stokholm J, Sevelsted A, Chawes BL, Bønnelykke K, Barman M, Jacobsson B, Bisgaard H. Fish Oil Supplementation in Pregnancy Increases Gestational Age, Size for Gestational Age, and Birth Weight in Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* Nov 9. 2018.
 25. Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Juodakis J, Haugen M, Meltzer HM, Jacobsson B, Sengpiel V. Associations between maternal dietary patterns and infant birth weight, small and large for gestational age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Eur J Clin Nutr.* Nov 20. 2018.
 26. Hornychova H, Kacerovsky M, Musilova I, Pliskova L, Zemlickova H, Matejkova A, Vosmikova H, Rozkosova K, Cermakova P, Bolehovska R, Halada P, Jacobsson B, Laco J. Cervical human papillomavirus infection in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One.* Nov 21;13(11):e0207896. 2018.
 27. Radochova V, Kacerovska Musilova I, Stepan M, Vescicik P, Slezak R, Jacobsson B, Kacerovsky M. Periodontal disease and intra-amniotic complications in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Nov;31(21):2852-2861 2018.
 28. Kacerovsky M, Vlkova B, Musilova I, Andrys C, Pliskova L, Zemlickova H, Stranik J, Halada P, Jacobsson B, Celec P. Amniotic fluid cell-free DNA in preterm prelabor rupture of membranes. *Prenat Diagn.* Dec 38(13):1086-1095. 2018.

Pågående doktorandprojekt

Huvudhandledare

Julius Juodakis. Application of advanced regression and feature selection methods to identify genetic factors of preterm birth.

Maria Hallingström. Amniotic fluid at early mid-trimester amniocentesis in relation to spontaneous preterm delivery.

Dominika Modzelewska. Familial aggregation of gestational age.

Biträdande handledare

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

Patricia Nyeboe. Pregnancy related infections and future health in mother and child.

Huvudman

Ulla-Britt Wennerholm
ulla-britt.wennerholm
@vgregion.se

Medarbetare

Henrik Hagberg
Verena Sengpiel
Lars Ladfors
Christina Bergh
Helen Elden
Andreas Herbst
Maria Bullarbo
Sissel Saltvedt
Sophia Brismar Wendel
Olof Stephansson
Anna-Karin Wikström
Marie Bixo
Helena Fadl
Jan Wesström
Göran Wennergren
Kristian Bohlin
Mikael Svensson
Nils-Gunnar Pehrsson

Finansiering

ALF
FoU Västra Götaland
Health Technology
Assessment (HTA)

Induktion av förlossning i graviditetsvecka 41 jämfört med induktion i graviditetsvecka 42.

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

Svensk sammanfattning

En överburen graviditet definieras enligt WHO som en graviditetslängd mer än eller lika med 42 fullgångna veckor räknat från sista menstruationens första dag. Förekomsten av överburenhet varierar mellan 5-10 procent. En överburen graviditet medför ökade risker för kvinnan och barnet. Några studier som har analyserat risker och handläggning av överburenhet inkluderar även graviditeter från 41 fullgångna veckor (förekomst 15-20 procent). Litteraturen ger visst stöd för att induktion (igångsättning av förlossning) i graviditetsvecka 41+0 dagar till 42+0 dagar (287-304 dagar) jämfört med exspektans, i vissa studier upp till graviditetsvecka 44, reducerar risken för barnet att utveckla svår sjuklighet eller till och med dö i anslutning till förlossning och nyföddhetsperiod, utan ökad risk för kejsarsnitt eller negativa förlossningsupplevelser. Studierna som ligger till grund för dessa observationer är dock i allmänhet små och av otillräcklig kvalitet. I många fall har fosterdöd eller sjuklighet inträffat efter graviditetsvecka 42+0. Det finns idag endast 3 små studier av låg kvalitet som jämfört induktion i graviditetsvecka 41+0 med exspektans och induktion i graviditetsvecka 42+0 (vilket är rutin i Sverige idag).

Vårt syfte är att i en registerbaserad randomiserad kontrollerad multicenterstudie jämföra induktion av förlossning i graviditetsvecka 41+0 med exspektans och induktion i graviditetsvecka 42+0 om inte förlossningen startat spontant. Studien är av stor betydelse då kliniker i flera länder, även i Skandinavien, redan startat inducera förlossningar i graviditetsvecka 41+0 utan att man vet om detta medför någon nytta (eller skada) för patienterna eller leder till samhällsekonomiska fördelar.

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

Studiepopulationen utgörs av drygt 10 000 friska kvinnor med enkelbördsgravitet där hälften randomiseras till induktion i graviditetsvecka 41+0 och hälften till exspektans och induktion i graviditetsvecka 42+0 om inte förlossningen startar spontant. Primärt utfall i studien är: Barnens sjuklighet och död i anslutning till förlossning och nyföddhetsperiod. Sekundära utfall är: Sjuklighet hos kvinnorna, förlossningssätt, kvinnornas upplevelse, barnens hälsa och utveckling upp till 4 års ålder samt hälsoekonomiska effekter. Studien startade i september 2016 och beräknas pågå till december 2020. Rekryteringen startade i Göteborg 2016 och under 2017 har ytterligare 13 kliniker anslutit sig till studien och fler förväntas under 2018. Deltagande kliniker (n=14) har tillsammans cirka 60 000 förlossningar per år. Vi beräknar att 18% av graviditeterna når 41 graviditetsveckor och att 1/3 av kvinnorna accepterar att delta i studien, dvs att cirka 11 000 kvinnor kan inkluderas under en 3-årsperiod. I september 2018 rekommenderade säkerhetskommittén oss att avsluta studien av säkerhetsskäl. Efter att vi validerat vårt primära utfall beslöt vi att avsluta studien i december 2018 med 2760 randomiserade patienter. Analys pågår och resultat förväntas bli klara under våren 2019.

English summary

Background: Postterm (≥ 42 gestational weeks [GW]) is associated with an increased risk of adverse outcome for mother and infant. Standard care in Sweden is induction of labour (IOL) at 42 GW. Whether IOL at 41 GW improves outcome needs further investigation.

Aims: To investigate if IOL at 41 GW (early induction) is superior, in terms of infant and maternal outcomes, compared to expectant management and IOL at 42 GW (late induction).

Study design: Multicentre register based randomised controlled trial (R-RCT). Randomisation will be performed using a computerised module linked to the Pregnancy Register.

Setting: University and county hospitals in Sweden with almost 60000 deliveries per year.

Population: Healthy women ≥ 18 years with a normal live singleton pregnancy in cephalic presentation.

Intervention group: Early IOL (41 GW). **Comparison group:** Late IOL (42 GW).

Outcomes: Primary outcome will be a composite of peri/neonatal mortality and severe neonatal morbidity.

Secondary outcomes will be other adverse neonatal and maternal outcomes, mode of delivery, women's experience, cost effectiveness and child morbidity up to 4 years.

During 3 years we will randomize 10 038 women, 5019 to early and 5019 to late IOL. Outcome data will be obtained from registers and on women's experiences by questionnaires. Analysis will be intention to treat.

It is important to know if an intervention at 41 GW is superior to standard care in order to reduce death and lifelong disability for the children. The pregnant population, more than 41 GW, constitutes 15-20% of all pregnancies.

The study started in Gothenburg in 2016 and end of recruitment was planned to December 2020. In September 2018, the Data Safety Monitoring Board recommended us to interrupt the study for safety reasons. After validation of the primary outcome we decided to stop the study in December 2018. We had then randomised 2760 women from 14 clinics in Sweden. Analysis is ongoing and results are expected during spring 2019.

Vetenskaplig rapport

Publicerade originalartiklar

1. Selin L, Wennerholm UB, Jonsson M, Dencker A, Wallin G, Wiberg-Itzel E, Almström E, Petzold M, Berg M. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. *Women Birth*. 2018 Oct 16. pii: S1871-5192(18)30363-9.
2. Norrman E, Petzold M, Bergh C, Wennerholm UB. School performance in singletons born after assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2018 Oct 1;33(10):1948-1959.
3. Magnusson Å, Wennerholm UB, Källén K, Petzold M, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The association between the number of oocytes retrieved for IVF, perinatal outcome and obstetric complications. *Hum Reprod*. 2018 Oct 1;33(10):1939-1947.
4. Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, Tiitinen A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Gissler M, Opdahl S, Nyboe Andersen A, Lidegaard Ø, Forman JL, Pinborg A. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Jul;97(7):816-823.
5. Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, Romundstad LB, Söder-

ström-Anttila V, Bergh C. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018 May 1;24(3):320-389.

6. Lindroos L, Elfvin A, Ladfors L, Wennerholm UB. The effect of twin-to-twin delivery time intervals on neonatal outcome for second twins. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jan 19;18(1):36.

Huvudhandledare

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

Bihandledare

Ann-Charlotte Selin: Långsam förlossningsprogress - en studie om riskfaktorer, utfall och handläggande (Huvudhandledare Marie Berg). Doktorsavhandling september 2018.

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

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

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

